

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
 e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección

El correcto uso preventivo de los antiulcerosos en los pacientes tratados con AINES viene determinado por los factores de riesgo que concurren en cada caso y de la posología del AINE empleado.

1 Utilización de medicamentos

Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección

RESUMEN

Los AINES suelen inducir dispepsia en muchos casos y, en menor proporción, complicaciones gastrointestinales graves (úlceras, hemorragias o perforaciones). Estas reacciones adversas, que son dosis-dependientes, varían de unos AINES a otros, siendo el ibuprofeno uno de los agentes menos gastrolesivos. La introducción de los coxibs no ha eliminado los efectos adversos gastrointestinales y además suponen un riesgo en cuanto a seguridad cardiovascular.

Existen diversos factores de riesgo que permiten predecir si el tratamiento con AINES puede inducir gastrolesividad. Básicamente se distinguen los factores de riesgo ligados al paciente (edad, comorbilidades o antecedentes de complicaciones gastrointestinales) y los que dependen del tipo de AINE administrado, así como de la dosis y duración del tratamiento.

Entre los distintos gastroprotectores, los inhibidores de la bomba de protones, y especialmente el omeprazol, han mostrado reducir el riesgo tanto de las úlceras gástricas como de las duodenales, aunque presentan una posología de administración más cómoda y no induce los efectos adversos de otros agentes, como el misoprostol.

El consumo de gastroprotectores se ha incrementado considerablemente en los últimos años y, si bien es cierto que existen numerosos pacientes en tratamiento con AINES que son un grupo farmacológico de elevada gastrolesividad, no siempre se realiza una prescripción racional.



INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados en nuestro medio y, de forma paralela, el consumo de antiulcerosos se ha incrementado sustancialmente en Andalucía de 12,75 DHD en 1992 a 27,27 DHD en 1998 (1). Se estima que en España unos 4 millones de personas reciben tratamiento con AINES, aunque su uso suele estar limitado por la frecuencia y gravedad de sus reacciones adversas que pueden afectar a más de un 25% de los pacientes tratados, siendo los efectos gastrointestinales los más destacados. En los últimos años se ha incrementado la utilización simultánea y rutinaria de gastroprotectores –habitualmente inhibidores de la bomba de protones (IBP)– junto con AINES, si bien su empleo no siempre podría estar justificado tal como muestran diversos trabajos (2-4). Así, en un reciente estudio español se constató un 41,6% de co-prescripción de AINES y gastroprotectores, cuando en un 25% de los mismos no parecían existir factores de riesgo; por otra parte, un análisis de 713 prescripciones de antiulcerosos de 195 médicos andaluces, reveló de que en la mitad de los casos su empleo estaba injustificado (4). Adicionalmente, en otro estudio realizado en un área básica de salud de Cataluña, se encontró que su uso combinado sólo estaría justificado en un 7,3% de los pacientes tratados con AINES (5).

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

Boletín Terapéutico
 ANDALUZ

AINES Y GASTROLESIVIDAD

Los AINES dañan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes. Actúan de forma local alterando la integridad celular de la mucosa gástrica, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado. De forma sistémica, reducen la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la ciclooxigenasa (COX). Actualmente se sabe que existen dos isoenzimas: la COX 1, que protege la mucosa gástrica, entre otras acciones; y COX 2, implicada en los procesos de dolor, inflamación y fiebre (3,6-8).

Los AINES pueden provocar tres tipos de lesiones en la mucosa digestiva (petequias, erosiones, úlceras), tanto en el estómago como en el duodeno. Las petequias aparecen minutos después de la ingestión del AINE y usualmente cicatrizan espontáneamente a las 24 h, y no están relacionadas con el desarrollo posterior de erosiones, úlceras u otras complicaciones gastrointestinales. Las ero-

siones se extienden al interior de la mucosa, son pequeñas (2-3 mm de diámetro) y cicatrizan durante el uso continuado del AINE. Las úlceras son lesiones mayores (> 5 mm) extendiéndose en profundidad en la mucosa y constituyen la lesión primaria de importancia, ya que pueden asociarse a hemorragias y perforaciones (8).

Se estima que los AINES pueden inducir dispepsia en un 10-20% de los casos, pequeñas úlceras habitualmente asintomáticas (15-25%) y, con menor frecuencia (3,5%-4,7%) pueden causar complicaciones graves (úlceras gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o perforación) que pueden desembocar en hospitalización, cirugía o incluso la muerte; de hecho, en Gran Bretaña se estiman unas 2.000 muertes al año debido a los efectos adversos por AINES en pacientes tratados para artritis (2,3,6,8,9). Estudios de casos y controles han puesto de manifiesto que el uso de los AINES incrementa el riesgo de padecer dichas complicacio-

nes 3-10 veces más; incluso la administración de ácido acetilsalicílico a bajas dosis aumenta de 2-4 veces el riesgo de padecer úlcera hemorrágica o perforación (9). Cabe mencionar que existe una escasa correlación entre la progresión de los síntomas dispépticos y la existencia de complicaciones ulcerosas; así, tras la realización de endoscopia, sólo el 30-40% de los pacientes sintomáticos presentaban lesiones, porcentaje semejante al encontrado entre los que no presentaban síntomas (8).

Aunque todos los AINES pueden causar lesiones de la mucosa gástrica, siendo las reacciones adversas gastrointestinales de carácter dosis-dependiente, existen diferencias entre los distintos agentes en cuanto al riesgo de inducir hemorragia y/o perforación gastrointestinal (6). En este sentido, el ibuprofeno parece ser el menos gastrolesivo; diclofenaco y naproxeno presentarían un riesgo intermedio, siendo los AINES más gastrolesivos piroxicam y ketorolaco. No

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA CON AINES

Fármaco (*)	Casos [n.º (%)]	Controles [n.º (%)]	Odds ratio (IC del 95%)
Aceclofenaco			
≤ 100 mg/día	9 (0,3)	17 (0,2)	1,4 (0,5; 4,1)
> 100 mg/día	6 (0,2)	13 (0,2)	2,3 (0,5; 10,7)
Ácido acetilsalicílico			
≤ 500 mg/día	394 (14,2)	314 (4,5)	7,1 (5,8; 8,7)
501-1.499 mg/día	139 (5,0)	56 (0,8)	13,4 (9,2; 19,6)
≥ 1.500 mg/día	42 (1,5)	16 (0,2)	14,6 (7,2; 29,6)
Dexketoprofeno			
< 50 mg/día	4 (0,1)	5 (0,1)	2,3 (0,5; 11,6)
≥ 50 mg/día	11 (0,4)	3 (0,0)	18,5 (2,4; 139,2)
Diclofenaco			
< 75 mg/día	35 (1,3)	54 (0,8)	1,8 (1,0; 3,1)
75-149 mg/día	40 (1,4)	32 (0,5)	4,2 (2,3; 7,6)
≥ 150 mg/día	21 (0,8)	10 (0,1)	18,2 (6,8; 48,7)
Ibuprofeno			
< 1.200 mg/día	36 (1,3)	46 (0,7)	2,1 (1,2; 3,8)
1.200-1.799 mg/día	14 (0,5)	6 (0,1)	8,5 (2,7; 27,1)
≥ 1.800 mg/día	9 (0,3)	3 (0,0)	33,0 (4,2; 256,4)
Indometacina			
≤ 50 mg/día	11 (0,4)	8 (0,1)	4,6 (1,2; 16,8)
> 50 mg/día	17 (0,6)	8 (0,1)	13,7 (4,8; 38,8)
Ketoprofeno			
< 200 mg/día	9 (0,3)	8 (0,1)	4,8 (1,6; 14,5)
≥ 200 mg/día	7 (0,3)	1 (0,0)	119,4 (10,8; 1.320,7)
Ketorolaco			
≤ 10 mg/día	16 (0,6)	3 (0,0)	24,9 (4,6; 134,7)
> 10 mg/día	16 (0,6)	2 (0,0)	23,0 (4,5; 117,5)
Naproxeno			
≤ 750 mg/día	25 (0,9)	16 (0,2)	7,6 (3,5; 16,2)
> 750 mg/día	26 (0,9)	10 (0,1)	13,4 (5,4; 33,3)
Nimesulida			
< 200 mg/día	34 (1,2)	36 (0,5)	3,0 (1,6; 5,5)
≥ 200 mg/día	14 (0,5)	7 (0,1)	7,0 (2,2; 22,7)
Paracetamol			
≤ 650 mg/día	197 (7,1)	375 (5,4)	0,9 (0,7; 1,2)
650-1.949 mg/día	122 (4,4)	158 (2,3)	1,8 (1,3; 2,4)
≥ 1.950 mg/día	41 (1,5)	55 (0,8)	1,5 (0,9; 2,6)
Piroxicam			
≤ 20 mg/día	79 (2,9)	33 (0,5)	12,2 (7,4; 20,2)
> 20 mg/día	38 (1,4)	6 (0,1)	31,7 (11,8; 85,4)

(*): administrado la semana anterior al ingreso, por dosis. No se pudo calcular el riesgo relacionado con la dosis de meloxicam o rofecoxib debido al pequeño número de pacientes expuestos.

Tabla 1. Tomada de 10.

obstante, la magnitud del riesgo de manifestaciones de gastrolesividad grave varía según los distintos estudios (ver tabla 1), lo que quizás sea debido a la diversidad de diseños utilizados en los estudios: tipo de población estudiada, medida de resultados, dosis empleadas y duración del tratamiento, entre otros (2,7,8,10).

COXIBS

El desarrollo los inhibidores específicos de la COX-2 o *coxibs* (celecoxib, rofecoxib, etc.) tenía por objeto reducir la incidencia y gravedad de los efectos adversos gastrointestinales asociados a los AINES, sin embargo la dispepsia sigue siendo la reacción adversa más frecuente; y en cuanto al riesgo de complicaciones ulcerosas en pacientes de alto riesgo, aunque lo reducen no lo eliminan por completo (7). De hecho, y según los resultados de diversos estudios observacionales se ha registrado un incremento de ingresos hospitalarios por hemorragias digestivas, debido a la falsa sensación de seguridad gastrointestinal inducida por la promoción (11). Varios estudios han mostrado una reducción del riesgo relativo de 76% (reducción del riesgo absoluto: 27%) en las úlceras gastroduodenales con el uso de *coxibs* frente a AINES clásicos, observándose un mayor efecto de los *coxibs* en la prevención de úlceras duodenales que sobre las úlceras gástricas (12). Por el momento, no se ha establecido el beneficio relativo de los *coxibs* frente a la administración simultánea de AINES clásicos + gastroprotectores, y no existe evidencia que justifique la prescripción simultánea de gastroprotectores con los *coxibs*. Aunque rofecoxib y celecoxib han mostrado reducir la incidencia de las erosiones gástricas en pacientes con artritis, parece incierta la importancia de este hallazgo en la práctica clínica diaria como predictor del desarrollo de úlcera péptica u otras complicaciones gastrointestinales graves (3,13).

En cuanto a potencia analgésica y antiinflamatoria los *coxibs* (incluso a altas dosis) parecen ser tan eficaces como los AINES tradicionales (3,14). Por último, conviene recordar el riesgo potencial de toxicidad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis, etc.), especialmente en la prescripción a pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes, lo cual motivó la retirada de rofecoxib y la modificación del apartado de seguridad de la ficha técnica de otros *coxibs* (3,11,15).

FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento con los AINES varía en función de la presencia de diversos factores de riesgo. No obstante, no se dispone de ningún méto-

do que permita cuantificar el riesgo gastrointestinal global en cada individuo (16). El *National Institute on Clinical Excellence (NICE)* de Reino Unido en sus recomendaciones, establece como pacientes de alto riesgo aquellos que presentan (3,13):

- Edad superior a 65 años.
- Antecedentes de úlcera péptica o complicaciones gastrointestinales graves.
- Uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes.
- Presencia de comorbilidades graves (enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, diabetes e hipertensión).
- Necesidad de tratamiento prolongado con AINES a dosis máximas.

Aunque la presencia de varios factores incrementa el riesgo, hay que tener en cuenta que algunos son de mayor magnitud que otros, por lo que parece adecuado revisarlos.

Edad avanzada. Aunque parece claro que el riesgo aumenta con la edad, se ha establecido arbitrariamente como factor de riesgo tener más de 60, 65 ó 70 años de edad, según los diversos estudios. Se estima que -en el plazo de 1 año- sufrirá hemorragia gastrointestinal 1 de cada 570 pacientes tratados con AINES (con edades comprendidas entre los 65-74 años); y 1 de cada 110, si éstos tienen 75 años o más (7,16,17).

Antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación. Según la mayoría de los autores constituye el factor absoluto más significativo a la hora de predecir la aparición de futuros efectos adversos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINES, tal y como muestran los resultados de un meta-análisis de 18 estudios (7,8,13,16,17).

Antecedentes de dispepsia. Aunque existe un consenso, en el sentido de que las manifestaciones de dispepsia se correlacionan escasamente con la presencia de úlceras u otras complicaciones gastrointestinales, algunos estudios sugieren que la dispepsia o el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antihistamínicos H₂ podrían constituir un factor de alto riesgo. Esto podría deberse a que la utilización de estos medicamentos podría enmascarar síntomas de peligro o que son utilizados en poblaciones de alto riesgo. De cualquier modo el inicio de dispepsia en un paciente asintomático en tratamiento con un AINE requiere atención (7).

Helicobacter pylori. En qué medida la presencia de infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de padecer úlceras asociadas al tratamiento con AINES resulta un tema controvertido, aunque podría existir un efecto aditivo (y posiblemente sinérgico) entre ambos factores (8,13,18). En principio parece razonable erradicar el *H. pylori* en pacientes que presenten un

riesgo elevado o manifestaciones ulcerosas por la administración de AINES (además de interrumpir su administración); si bien no existe un consenso a este respecto al ser las evidencias disponibles insuficientes, al incluir escaso número de pacientes y ser de corta duración, y no se ha demostrado que la erradicación promueva la cicatrización de la úlcera. Por otra parte, cuando sea necesario continuar el tratamiento con AINE junto a un inhibidor de la bomba de protones, la instauración de una terapia de erradicación no parece ofrecer beneficios adicionales (7,8,17,18).

Enfermedades graves o discapacidades. La información proveniente de ensayos clínicos controlados muestra que las únicas comorbilidades que parecen influir sobre el riesgo de sufrir complicaciones ulcerosas son la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad cardiovascular (ECV). Con respecto a esta última, mientras algunos estudios sugieren que incrementa el riesgo, otros lo contradicen (7). En cualquier caso, en esta población resulta preferible prescribir AINES tradicionales en vez de *coxibs*, debido a sus efectos adversos cardiovasculares (3,11,15). En cuanto a la AR, parecen existir indicios de que la discapacidad, o la disminución de la capacidad funcional, constituyen importantes factores de riesgo de sufrir problemas gastrointestinales por AINES (7). Otras fuentes citan como posibles factores de riesgo la insuficiencia renal y hepática y la diabetes (3).

Estilo de vida. Existen datos limitados que sugieren que el tabaquismo o el consumo de alcohol incrementarían el riesgo; aunque, basándose en la evidencia existente, dicho aumento de riesgo parece modesto (7).

Tipo de AINE. Tal y como se ha comentado, existen AINES más gastrolesivos que otros. Aunque existen diferencias entre los diferentes estudios, la información en este sentido es más limitada para los AINES menos utilizados (7).

AINES combinados. La administración simultánea de dos o más AINES eleva considerablemente el riesgo de padecer complicaciones gastrointestinales, estimándose que este aumento al doble (con respecto a la monoterapia) cuando se utiliza ácido acetilsalicílico (AAS), incluso cuando se administran bajas dosis (100 mg) (3,7,17).

Utilización de AINES a dosis elevadas. Su administración a altas dosis triplica el riesgo de aparición de complicaciones ulcerosas, por lo que es aconsejable utilizar la mínima dosis eficaz para controlar los síntomas. En este sentido, parece que el empleo de ibuprofeno a dosis ≤ 1.200 mg/día se asociaría a un riesgo similar al placebo (7,16,17).

Duración del tratamiento. El riesgo es más elevado durante periodos de exposición prolongados, especialmente

si se emplean dosis altas. Según algunos estudios parece que el riesgo de toxicidad gastrointestinal inducida por AINES es mayor durante los 3 primeros meses del tratamiento. Por el contrario, otro estudio indica que dicho riesgo permanece constante a lo largo del tiempo, por lo que ninguna forma de tratamiento (bien intermitente, a corto plazo o de forma crónica) garantizaría la ausencia de posibles problemas (7).

Administración concomitante de otros medicamentos. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia por úlcera péptica. En cuanto a los corticoesteroides, la evidencia es contradictoria y actualmente se desconoce si su uso constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones ulcerosas o si aumenta el riesgo inducido por los AINES (3,7,17).

SELECCIÓN DE LA MEJOR ESTRATEGIA

En principio se contemplan dos estrategias principales para minimizar el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas a la administración de AINE: por un lado, el uso preferente de *coxibs*; y, por otro, la utilización de tratamiento gastroprotectores (IBP o misoprostol, un análogo de las prostaglandinas) (7).

Para la selección de la estrategia más apropiada para cada paciente habrá que tener en cuenta diversos aspectos, incluyendo seguridad, eficacia, cumplimiento, presencia de comorbilidades, uso de medicación concomitante y coste del tratamiento. El *NICE* del Reino Unido recomienda dirigir las anteriores estrategias para reducir el riesgo de complicaciones hacia aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de padecerlas. Estas recomendaciones se basan fundamentalmente en consideraciones de tipo económico: así, en los pacientes que presentan un alto riesgo de sufrir complicaciones (de acuerdo con el NNT) sería necesario tratar 10-20 pacientes para prevenir la aparición de un complicación; mientras que, dicho NNT aumenta hasta 100-200 pacientes cuando se contempla su utilización en pacientes con bajo riesgo. No obstante, sólo se dispone de información sobre coste-efectividad para los pacientes de alto riesgo (3,7).

Hasta la fecha sólo se dispone de evidencia limitada proveniente de estudios en los que se haya comparado de forma directa *coxibs* frente a IBP. Los estudios disponibles muestran que ambas estrategias de tratamiento serían igualmente efectivas en cuanto a prevenir la aparición de hemorragias digestivas (7). Se dispone de tres amplios estudios en los que se investigó el impacto del tratamiento con *coxibs* o fár-

macos gastroprotectores sobre el desarrollo de complicaciones gastrointestinales, se trata de los estudios *CLASS*, *MUCOSA* y *VIGOR*.

En el estudio *CLASS* se compararon los efectos del tratamiento con celecoxib frente a ibuprofeno o diclofenaco sobre el desarrollo de complicaciones ulcerosas. Los datos correspondientes a los doce meses del estudio, a partir de la página web de la *FDA* de los EE.UU., pusieron de manifiesto la existencia de importantes contradicciones con respecto a las evidencias que figuraban en el estudio publicado con un período de seguimiento de seis meses. Así, en los datos de la *FDA* no mostraban la existencia de una diferencia significativa entre celecoxib y los otros AINE en cuanto a la incidencia de complicaciones ulcerosas (11,13,15).

Por el contrario, tanto en el estudio *MUCOSA* (AINES+misoprostol frente a AINES solos) como en el *VIGOR* (rofecoxib frente a naproxeno) se puso de manifiesto que tanto el tratamiento gastroprotector como el rofecoxib reducían la aparición de complicaciones ulcerosas (7), si bien hay que tener en cuenta que el naproxeno se asocia a una importante toxicidad gastrointestinal y que en el ensayo *VIGOR* se empleó a dosis altas (500 mg/12 h) (11).

El coste constituye un factor secundario importante; así, en un estudio con una muestra pequeña, se constató que la prescripción de AINES + gastroprotectores fue inapropiada en 2/3 de los casos (inexistencia de factores de riesgo, dosis inadecuadas de gastroprotector, etc.), lo cual implica un aumento irracional del coste a corto plazo y, en el grupo en el que se prescribieron AINES solos la decisión fue apropiada en menos del 50% de los casos, lo cual eleva el posible coste a largo plazo por la posible aparición de toxicidad gastrointestinal grave que implique admisión hospitalaria, intervenciones, etc. (16).

PAPEL DE LOS IBP

Hasta hace unos años, la gastroprotección en pacientes de riesgo tratados con AINES se realizaba con medicamentos de diversos grupos. Así, los antagonistas H_2 (ranitidina, famotidina) han mostrado reducir en un 64% la incidencia de úlcera duodenal frente a placebo, si bien no reducen de forma significativa el riesgo de úlcera gástrica. El misoprostol a dosis altas (600-800 mcg/día, administrados en 2-4 tomas) es el agente que ha mostrado mayor eficacia tanto en la prevención de las úlceras gástricas (74%), como duodenales (53%); aunque la elevada incidencia de manifestaciones de diarrea y dolor abdominal limitan su uso (2,6,17). Actualmente está establecido que el omeprazol –y por extensión los IBP– ejercen un efecto gas-

troprotector de eficacia superior o similar a otros medicamentos pero con mejor perfil de seguridad y presentando una pauta de dosificación más cómoda (2,8,12).

Los IBP atraviesan la membrana de la célula parietal, uniéndose a la ATPasa H^+/K^+ o bomba de protones, inhibiendo irreversiblemente la secreción ácida (19), aumentando el pH gástrico en mayor grado que los antagonistas H_2 . La mayoría de los estudios (a corto y a largo plazo) han sido realizados con omeprazol frente a placebo, misoprostol a dosis elevadas y anti- H_2 (9,12,17,19-21). El omeprazol (a dosis de 20 mg/día) reduce la incidencia de úlceras pépticas en pacientes con antecedentes previos y en aquellos que requieren tratamiento a largo plazo con AINES. En el tratamiento de las úlceras inducidas por AINES también parece ser el más eficaz, especialmente en pacientes con úlceras extensas, ya que al producir una aclorhidria casi total induce una cicatrización más rápida (2,8,19).

Tras la comercialización de otros IBP (lansoprazol, pantoprazol, etc.) se dispuso de estudios comparativos frente a placebo y los fármacos antes mencionados, y frente al omeprazol sin que mostraran un mejor perfil de eficacia y seguridad. Son prácticamente inexistentes los estudios comparativos con omeprazol frente a otros IBP en la prevención de gastrolesividad por AINES. Por ello, la mayoría de los autores consideran que todos los IBP son de igual eficacia en esta indicación, y aunque se ha sugerido que rabeprazol y lansoprazol podrían producir una inhibición ácida más rápida y profunda durante las primeras 24 horas, con relación a pantoprazol u omeprazol, no ha podido demostrarse que este hecho suponga ninguna ventaja clínica significativa (19).

Los IBP pueden interactuar con otros medicamentos al modificar su absorción o su metabolización (ver tabla 2). Al alterar el pH gástrico, pueden aumentar la absorción de ácidos débiles (digoxina, nifedipino) y disminuir la de las bases débiles (ketoconazol, hierro). Habitualmente estas interacciones no suelen tener significación clínica, aunque es necesario conocerlas y prever la aparición de toxicidad (digoxina) o pérdida de eficacia (ketoconazol) (19).

Todos los IBP experimentan una extensa metabolización hepática vía citocromo P450, principalmente a través de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19. Este último isoenzima presenta polimorfismo genético, de modo que el grado metabolizador (extenso o escaso) del paciente influye en el metabolismo del IBP. Aunque parece que la afectación del isoenzima CYP2C19 sería mayor con el omeprazol que con el rabeprazol, este tema es aún objeto de debate. Por el contrario, la metabolización de los IBP

INTERACCIONES DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Medicamento (M)	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Acenocumarol		↑M (¿?)			
Alprazolam	↑M (↓metabolismo)				
Ampicilina y Ampicilina/Sulbactam	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	
Antiácidos		↓IBP (↓absorción)			
Atazanavir	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)
Atorvastatina					↑M (↑biodisponibilidad) (*)
Carbamazepina	↑M (↓metabolismo)	NO DETERMINADA	NINGUNA	NO DETERMINADA	
Cianocobalamina	↓M (↓absorción) (**)				
Ciclosporina	↓M ó ↑M (↑ ó ↓metabolismo)				
Cilostazol	↑M (↓metabolismo)				
Claritromicina	El IBP incrementa la concentración de M en la mucosa gástrica; y el M inhibe el metabolismo del IBP	Se han detectado 6 casos de glositis, estomatitis y lengua negra (**)	NO DETERMINADA	NO DETERMINADA	
Clorazepato	↑M (¿? / ↓metabolismo) (*)				
Diazepam	↑M (↓metabolismo) (**)	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA	
Dicumarol		↑M (↓metabolismo)			
Digoxina	↑M (↑absorción)	↑M (↑absorción)	↑M (↑absorción)	↑M (↑absorción)	↑M (↑absorción)
Disulfiram	↑M (↓metabolismo)				
Fenitoína y Fosfenitoína	↑M (↓metabolismo o ↓aclaramiento)	NINGUNA	NINGUNA	NINGUNA	
Fluvastatina	↑M (¿?) (**)				
Hierro	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)
Hipérico	↓IBP (↑metabolismo)				
Itraconazol	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	
Ketoconazol	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)	↓M (↓absorción)
Metorexato	↑M (↓excreción renal) (*)	NO DETERMINADA	NO DETERMINADA	NO DETERMINADA	
Midazolam	↑M (↓metabolismo)				
Nifedipino	↑M (↑absorción)	NO DETERMINADA	↑M (↑absorción)	NO DETERMINADA	
Sucralfato		↓IBP (↓absorción) (**)			
Tacrolímús	↑M (↓metabolismo)				
Teofilina	NINGUNA	↓M (↑metabolismo) (**)	NINGUNA	NINGUNA	
Triazolam	↑M (↓metabolismo o ↓aclaramiento)				
Voriconazol	↑IBP (↓metabolismo)				
Warfarina	↑M (↓metabolismo)	↑M (¿?)	NINGUNA	↑M (¿?)	

La mayoría de las interacciones son de carácter moderado, excepto: (*): interacción grave / (**): interacción menor.

Tabla 2. Tomada de y modificada de (23-25).

mediante el isoenzima CYP3A4 no parece inducir interacciones; así, el omeprazol no ha mostrado interaccionar con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como: ciclosporina, estradiol y anticonceptivos orales, lidocaina o quinidina (22). Aunque el omeprazol es con-

siderado el IBP con mayor potencial de causar interacciones, hay que tener en cuenta la amplia experiencia científica y clínica que se tiene con este IBP tras más de 15 años de uso. Usualmente estas interacciones son de carácter moderado y de escasa significación clí-

nica, y podrían corregirse, en la mayoría de los casos, ajustando las dosis. Dada la estrecha similitud con el resto de los IBP, algunos autores advierten sobre las teóricas interacciones que podrían surgir basándose en las descritas para el omeprazol (19,22-25).

CONCLUSIONES

- Todos los AINES pueden causar lesiones de la mucosa gástrica, si bien se da una escasa correlación entre los síntomas de dispepsia y la existencia de complicaciones ulcerosas.
- El riesgo de padecer complicaciones gastrointestinales (úlceras, hemorragia o perforación) aumenta de 3-10 veces con respecto a los pacientes que no están en tratamiento con AINES; incluso con la administración de ácido acetilsalicílico a bajas dosis.
- Los *coxibs* presentan eficacia analgésica y antiinflamatoria semejante a la de los AINES tradicionales y reducen, pero no eliminan, la lesividad gastrointestinal; no habiéndose determinado por el momento el beneficio relativo frente a la administración simultánea de AINES clásicos + gastroprotectores. Adicionalmente los *coxibs* poseen mayor toxicidad cardiovascular.
- El factor de riesgo más importante lo constituyen los antecedentes de úlcera o sus complicaciones (hemorragia, perforación); siendo también importantes la administración de AINES a altas dosis o de AINES muy gastrolesivos, así como el consumo concomitante de varios AINES o junto a otros fármacos de riesgo (anticoagulantes, corticoesteroides). La edad avanzada es un factor que parece contribuir a incrementar otros riesgos previos.
- Entre los fármacos antiulcerosos, el

omeprazol y los IBP han mostrado un perfil de eficacia superior (antagonistas H₂) o similar (misoprostol) a otros agentes, pero no origina efectos indeseables y su pauta de administración favorece el cumplimiento.

- No parecen existir diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los diferentes IBP, por ello, y dado que las interacciones son infrecuentes y de escasa significación clínica, la sustitución de omeprazol por otros IBP sólo estaría justificada en casos muy concretos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Moreno Villar A et al. Evaluación de la calidad de la prescripción mediante un estudio descriptivo de la utilización de medicamentos en Atención Primaria. *Aten Farm* 2001; 3(2): 107-14.
- 2- Llor C. Utilització dels inhibidors de la bomba de protons. *Bulll Inf Ter* 2004; 16(7): 31-6.
- 3- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal Guidance 2001 (review 2004)*; (27): 1-14. Disponible en URL <http://www.nice.org.uk/pdf/coxiifullguidance.pdf> [consultado el 16/05/2005].
- 4- Carvajal A et al. Gastroprotection during the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A drug-utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(6): 439-4.
- 5- Burrull M et al. Antiinflamatorios no esteroides y protección gastrointestinal: ¿prescripción adecuada en atención primaria? *Aten Prim* 1996; 18(9): 507-10.
- 6- Prevención de las lesiones gastrointestinales por AINES: utilización de antiulcerosos. *Bol Ter Andal* 1997; 13(2): 5-6/l.
- 7- MacRae F et al. Strategies against NSAID-induced gastrointestinal side effects: part 1. *Pharm J* 2004; 272(7286): 187-9.
- 8- NSAID-induced gastrointestinal adverse effects (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System*. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 124. Edition expires [06/2005]).
- 9- Brown GJE et al. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The role of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 1999; 21(6): 503-12.
- 10- Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27(6): 411-20.
- 11- La decepción de los *coxibs*. *Bulll Groc* 2005; 18(1): 1-4.
- 12- Rostom A et al. Prevención de las úlceras gastro-duodenales inducidas por AINE (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 13- NSAIDs and gastroprotection. *Merec Brief* 2002; (20).
- 14- MacRae F et al. Strategies against NSAID-induced gastrointestinal side effects: part 2. *Pharm J* 2004; 272(7287): 219-21.
- 15- ¿Fraude en las publicaciones científicas? Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib. *Bol Ter Andal* 2003; 19(2): 5-6/l.
- 16- Millen S et al. A survey of the use of gastro-protective agents with non-steroidal anti-inflammatory drugs in surgical patients. *Hosp Pharmacist* 2003; 10(10): 457-60.
- 17- Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3(suppl 4): S30-S39.
- 18- H. pylori eradication in NSAID-associated ulcers. *Drug Ther Bull* 2005; 43(5): 37-40.
- 19- Inhibidores de la bomba de protones. Indicaciones y diferencias de significación clínica. *Bol Inf Ter* 2003; 3(2): 13-23.
- 20- Leandro G et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage. A meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; 46(9): 1924-36.
- 21- Combe B et al. Quels traitements réduisent les complications digestives des AINS? *Presse Med* 2003; 32(37 II): 4S33-4S37.
- 22- Welage LS et al. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40(1): 52-62.
- 23- Vanderhoff BT et al. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002; 66(2): 273-80.
- 24- Hansten PD et al, editors. *Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management & Drug Interactions Newsletter*. Vancouver: Applied Therapeutics, 2004.
- 25- Drug Evaluations. In: Klasko RK, editor. *Drugdex® System*. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 124. Edition expires [09/2005]).



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Marina de Cueto López, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antiholo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.^a Dolores Murillo Fernández, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.