

### DISPEPSIA Y GASTROPATÍA POR AINES

#### 1.- CONCEPTOS GENERALES DE LA GASTROPATÍA POR AINES

El ácido acetilsalicílico (AAS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) suponen uno de los grupos farmacológicos más consumidos en el mundo desarrollado. En lo que se refiere a España, durante 1998, y con cargo al Sistema Nacional de Salud, se prescribieron cerca de 77 millones de envases de AINEs. Además, se consumen en grandes cantidades como automedicación, de forma no controlada y al margen de la prescripción médica. Se estima que el 20% de las personas mayores de 65 años los toman. Al gasto que ello supone habría que añadir el derivado de tratar las complicaciones originadas por estos fármacos, estimado en 1998 entre 6.500 y 9.000 millones de pesetas (39-54 millones de €), así como el empleado en la prevención de dicha patología (entre 3,4 y 10 veces más que el gasto en tratamiento).

La seguridad de los AINEs, en orden descendente, es: ibuprofeno, diclofenaco, sulindac, naproxeno, indometacina, piroxicam, ketoprofeno. Se recomienda usar los menos gastrolesivos, sobre todo ibuprofeno a dosis bajas.

Los AINEs poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, utilizándose, además, el AAS a dosis bajas para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a los mencionados efectos beneficiosos hay que añadir una serie, no desdeñable, de efectos adversos. Se estima que el consumo de AINEs se asocia a un caso de muerte cada 1.200 pacientes tratados durante 2 meses. La toxicidad por AINEs incluye alteraciones cardiovasculares, renales, hepáticas, pancreáticas, uterinas y gastrointestinales, siendo ésta última la más destacable. Aunque todavía quedan muchos puntos sin aclarar, la acción tóxica de los AINEs en el ámbito gastrointestinal, se produce como consecuencia, por un lado, de un efecto tóxico directo sobre la mucosa y, por otro, de un efecto sistémico, consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) relacionado con la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Las lesiones gastrointestinales por AINEs hacen referencia a un amplio espectro lesional, con o sin manifestación clínica, originado por este grupo de fármacos en el tubo digestivo. Aunque los AINEs pueden también exacerbar o complicar una enfermedad digestiva existente (enfermedad ulcerosa, esofagitis, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis, etc.), el término de gastroenteropatía por AINEs suele indicar la afectación causada específicamente por el fármaco. La gastropatía por AINEs supone un amplio espectro que va desde lesiones clínicamente irrelevantes (grados I y II), que incluyen petequias, equimosis y erosiones, a otras con relevancia clínica (grados III y IV), como las úlceras y sus complicaciones. La mucosa duodenal se afecta en menor proporción que la gástrica, aunque las complicaciones asociadas a las úlceras por AINEs ocurren prácticamente con la misma frecuencia en las dos localizaciones. Probablemente, con la toma de AINEs debe producirse un proceso cíclico en el que se van formando úlceras, que cic-

trizan posteriormente en muchas ocasiones. En estudios endoscópicos prospectivos a doble ciego, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales asciende a 25-30% tras 3 meses del consumo, y al 45% si la toma de AINEs continúa durante 6 meses, mientras que tan sólo un 1% de los pacientes presentan una complicación ulcerosa (hemorragia o perforación) tras 6 meses de consumo continuo. Sin embargo, al tratarse de fármacos tan masivamente utilizados, esta pequeña proporción se traduce en un serio problema sanitario.

Tres grandes estudios experimentales prospectivos llevados a cabo en pacientes con artritis muestran una proporción de complicaciones gastrointestinales anuales del 3-4,5% entre los consumidores de AINEs convencionales, con un 1,5% de casos de complicaciones graves (perforación, obstrucción o sangrado severo). Con respecto a las manifestaciones clínicas, al menos el 20% de los pacientes tienen síntomas dispépticos durante el tratamiento con AINEs, y en más del 15%, las molestias son diarias. Sin embargo, los síntomas están poco correlacionados con la apariencia y severidad del daño mucoso ya que más del 40% de las personas con evidencia endoscópica de gastritis erosiva están asintomáticos, mientras que al menos el 50% de pacientes con dispepsia tienen una mucosa aparentemente normal. La dispepsia sin lesión endoscópica, asociada al uso de AINEs, es una entidad heterogénea, poco conocida desde un punto de vista fisiopatológico, en la que probablemente interactúan diferentes mecanismos y que suele causar síntomas diferentes al típico dolor de úlcera. Aunque un grupo de pacientes tiene lesiones por AINEs sin síntomas, debido posiblemente al efecto de estos fármacos sobre el dolor visceral, los AINEs diferentes del ácido acetilsalicílico pueden causar dispepsia por su acción irritante sobre la mucosa independiente de la actuación sobre la síntesis de prostaglandinas.

En lo que se refiere al AAS utilizado en prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular, varios estudios han demostrado que, aunque en menor medida, también posee efectos gastrolesivos. El riesgo de padecer una hemorragia digestiva por AAS a dosis bajas se ha cifrado entre 3.6 y 5.8 veces superior en los consumidores de 300 mg de AAS, frente a la población general, y de 8.7 veces si se toman 1.200 mg.

## 2.- GASTROPROTECCIÓN EN PACIENTES CONSUMIDORES DE AINEs

### 2.1.-¿A quién se debe *gastroproteger*?:

La *gastrolesividad* asociada al consumo de AINEs resulta clínicamente relevante en tan sólo un subgrupo de pacientes. Estos enfermos son los que habría que *gastroproteger*, ya que la *gastroprotección* generalizada a todo consumidor de AINEs supondría unos costes escasamente beneficiosos. La identificación de este subgrupo de pacientes se hace en virtud de la existencia de unos factores de riesgo demostrados. Así pues, debe indicarse la *gastroprotección* en todo consumidor de AINEs que reúna alguno de estos factores:

- a) Historia previa de úlcera complicada o no: el factor más importante.
- b) Edad avanzada (>60-65 años).
- c) Toma concomitante de anticoagulantes o corticoides.
- d) Toma de varios AINEs, o de un AINE a altas dosis.
- e) Enfermedades cardiovasculares y/o enfermedad grave.

## 2.2. ¿Con qué gastroproteger?:

En todos los pacientes, tengan o no factores de riesgo, deben seguirse una serie de medidas preventivas generales, entre las que se encuentran la restricción de la toma de AINEs a las indicaciones precisas, y el evitar en lo posible el consumo concurrente de AAS u otros AINEs, corticoides y anticoagulantes orales. En los casos en los que sea posible, debe indicarse paracetamol o metamizol y, cuando el componente inflamatorio de la patología exija un AINE, éste deberá utilizarse el mínimo tiempo necesario y a la dosis mínima efectiva.

En los pacientes que presenten alguno de los factores de riesgo citados, estas medidas generales serán necesarias pero no suficientes, debiendo aplicarse además un fármaco gastroprotector.

### **Fármacos gastroprotectores:**

Varias sustancias se han propuesto como *gastroprotectoras* durante el consumo de AINEs. Los antiácidos, el sucralfato y el acexamato de zinc no han demostrado suficientemente menor incidencia de *ulcus* en estos pacientes, por lo que no está indicado su uso.

Existen dos grupos de fármacos que sí han demostrado ser eficaces en la profilaxis de la gastropatía por AINEs: los análogos de prostaglandinas (misoprostol 800 mg/día) y los antisecretores:

- El misoprostol disminuye el riesgo de úlcera gástrica y duodenal y de sus complicaciones a dosis de 200 mg, 4 veces al día, al igual que el omeprazol. Sin embargo, se asocia con frecuencia a efectos secundarios, como la diarrea, hasta en un 40% de los pacientes, lo que condiciona el cumplimiento terapéutico. Está contraindicado en embarazadas.
- El omeprazol a dosis de 20 mg/día previene la úlcera gástrica y duodenal. Es el fármaco que ha demostrado más eficacia en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales, por lo que se aconseja como fármaco de elección en la profilaxis farmacológica de la gastropatía por AINEs.
- La famotidina, a 40 mg/12 h, doble de dosis de la estándar, también previene el riesgo de úlcera gástrica, pero no es superior a otros fármacos como el omeprazol y resulta más cara.
- La ranitidina ha demostrado su eficacia en la prevención de las úlceras duodenales por AINEs, pero no la gástrica, por lo que no sería el fármaco de elección.

Por todo ello, el fármaco recomendado en la profilaxis de la gastropatía por AINEs es el omeprazol a dosis de 20 mg/24h por mejor relación coste/eficacia, y por tener un mayor número de estudios que demuestran su eficacia.

(Probablemente otros IBP sean igualmente válidos, si bien la evidencia sobre ello es más escasa).

## 2.3. AINEs inhibidores selectivos de COX-2 y gastroprotección:

Los inhibidores selectivos de la COX-2, también llamados COXIB, son AINEs de nueva síntesis que presentan la misma potencia inhibitoria que los tradicionales, si bien han sido diseñados para provocar una menor gastrolesividad. A pesar de haber sido comercializados recientemente, su

uso está ya muy extendido, si bien la existencia de posibles efectos adversos cardiovasculares y renales, la escasa evidencia acerca de sus indicaciones precisas, y su elevado coste, hacen conveniente ser prudentes en la utilización de los mismos.

Hasta la fecha existen en el mercado dos COXIB: celecoxib y rofecoxib. En un estudio amplio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, el rofecoxib demostró una menor tasa de complicaciones gastrointestinales serias que el naproxeno. En el caso del celecoxib, en un estudio de similares características, se incluyeron, además, un 21% de pacientes consumidores de AAS a dosis bajas. El análisis del subgrupo de pacientes no tomadores de AAS sugirió que el celecoxib parece causar menos gastrolesividad que el ibuprofeno, pero no que el diclofenaco. Recientemente, este estudio ha sido sometido a importantes críticas metodológicas, por lo que serían deseables estudios bien diseñados que permitieran establecer las tasas de complicaciones gastrointestinales reales asociadas al uso del celecoxib.

En virtud de la escasa evidencia disponible, se pueden establecer las siguientes recomendaciones:

- 1) Pacientes sin factores de riesgo: No está indicada la gastroprotección ya que la incidencia anual de complicaciones gastrointestinales serias es del 0.5% en estos pacientes. Por la misma razón, utilizar COXIB no parece una medida que tenga una relación costo-efectiva aconsejable.
- 2) Pacientes con factores de riesgo: Utilizar omeprazol 20mg/24h. En muchos de estos casos probablemente sea igualmente eficaz asociar omeprazol a un AINE convencional o bien usar un COXIB. La primera medida mantiene una mejor relación coste/efectividad.
- 3) Los pacientes consumidores de AAS a dosis usada en la prevención de la enfermedad cardiovascular y que requieren la toma de AINEs por otro motivo, deben realizar gastroprotección con omeprazol ya que la tasa de complicaciones gastrointestinales serias en estos pacientes es similar a la que se produce si se asocian dos AINEs.

#### **2.4. *Helicobacter pylori* y consumo de AINEs**

A pesar de existir abundante literatura sobre el tipo de relación existente entre la gastrolesividad de los AINEs y la infección por *H. pylori*, gran parte de estos estudios adolecen de falta de rigor metodológico o bien son heterogéneos en sus objetivos, poblaciones y métodos. Por todo ello, puede encontrarse información contradictoria en relación a la conveniencia o no de erradicar el microorganismo en los consumidores de AINEs. Teniendo en cuenta sólo los estudios de series amplias y bien diseñados, pueden proponerse las siguientes recomendaciones:

- A) La erradicación del *Hp* no tiene efecto en la cicatrización de la úlcera relacionada con el consumo de AINEs. No está indicada pues la erradicación como tratamiento de estas úlceras (que deben ser tratadas con omeprazol).
- B) En pacientes que consumen AINEs de forma permanente y son *Hp* positivos, la erradicación del mismo no reducirá el riesgo de úlcera; por tanto, si tienen factores de riesgo que precisen gastroprotección, se hará con omeprazol.

- C) La erradicación de *Hp* reduce el riesgo de úlceras endoscópicas o complicadas en pacientes que empiezan a consumir AINEs sin historia ulcerosa previa. Según la evidencia disponible actualmente, estos pacientes se beneficiarían de la erradicación antes de comenzar la toma de AINEs.
- D) En pacientes que toman AAS a bajas dosis y tienen antecedentes de úlcera péptica complicada, la erradicación del *Hp* reduce sustancialmente el riesgo de hemorragia por úlcera, mostrando un efecto similar al mantenimiento con omeprazol (esta recomendación se basa en algunos estudios de casos y controles y en sólo un estudio de intervención, aunque con población amplia, randomizada y controlada con placebo).

## 2.5. Justificación terapéutica

En el estudio de Hawkey CJ se desarrolla un meta-análisis con 4 grandes estudios clínicos, ensayos clínicos multicéntricos, controlados y aleatorizados:

El estudio SCUR y el OPPULENT se centran en profilaxis primaria. En el estudio SCUR se compara el omeprazol con placebo durante 3 meses. El grupo placebo desarrolló 16,7% de úlceras y 20% de dispepsia, y el grupo de omeprazol 4,7% de úlceras y 8% de dispepsia.

En el estudio OPPULENT se comparó el omeprazol con placebo durante 6 meses. El grupo placebo desarrolló 16,5% de úlceras y el grupo de omeprazol 3,6% de úlceras.

Los estudios OMNIUM y ASTRONAUT se centraron en la profilaxis secundaria. En el estudio OMNIUM se hicieron 3 grupos con 6 meses de seguimiento: omeprazol (36,5% de fallos), misoprostol (48,6% de fallos) y placebo (67,7% de fallos). El omeprazol y el misoprostol se mostraron iguales para prevenir la úlcera gástrica, pero el omeprazol fue mejor para prevenir la úlcera duodenal.

En el estudio ASTRONAUT se comparó el uso de omeprazol y ranitidina durante 6 meses. El grupo omeprazol tuvo un 26,2% de fallos, y desarrolló úlcera el 5,7%, mientras que en el grupo ranitidina hubo un 37,7% de fallos, con un 19,5% de úlceras.



### DISPEPSIA EN LA EMBARAZADA

La dispepsia durante el embarazo es un problema muy común. Los pocos estudios existentes en la literatura médica refieren que entre un 60 – 80% de las gestantes sufren síntomas dispépticos.

Es considerado un problema banal en la mayoría de los casos, ya que no suele alterar el normal desarrollo del feto, pero sí es un problema para la mujer embarazada, pues disminuye su calidad de vida.

En el primer trimestre del embarazo, los síntomas dispépticos que aparecen son fundamentalmente náuseas y vómitos. En la etiología de estos síntomas podrían estar implicados los cambios hormonales habidos en este periodo, como el aumento de producción de gonadotropina coriónica o el incremento de la secreción de tiroxina, por lo que el tratamiento será sintomático. Tras una extensa búsqueda (Medline, Cochrane, Pubmed...), se comprueba que existen muy pocas publicaciones sobre este particular: sólo una revisión sistemática que incluye una valoración de 20 trabajos de calidad variable y concluye que, de los tratamientos disponibles, sólo la vitamina B6 (piridoxina) parece ser efectiva.

En casos extremos de vómitos incoercibles, con pérdida de peso y riesgo para el feto, se ingresará a la paciente en el Hospital, ya que puede necesitar nutrición enteral por sonda a través de gastrostomía por endoscopia (PEG).

Los síntomas durante el segundo y el tercer trimestre suelen estar en relación con el aumento de la presión intraabdominal y serán fundamentalmente de tipo reflujo, que suelen controlarse con medidas higiénico-dietéticas habituales unidas a alcalinos, anti-H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones (IBP), en este orden.

No hemos encontrado en la literatura revisada la existencia de guías de práctica clínica, meta-análisis, pautas de actuación basada en la evidencia, por lo que abordaremos la dispepsia en el embarazo desde el punto de vista de recomendaciones de actuación e indicación de fármacos no teratógenos.

#### **Tratamiento:**

- Medidas higiénico-dietéticas:
  - No llevar ropas ajustadas.
  - No acostarse inmediatamente después de las comidas.
  - No tomar comidas con picantes, grasas, chocolate, menta.
  - No realizar comidas abundantes (comer más veces y menos cantidad).
- Antihistamínicos H1 (succinato de doxilamina 10 mg) + vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina 10 mg) a dosis de dos comprimidos antes de acostarse y uno por la mañana. No es teratógeno.

- Si existe mejoría con dicho tratamiento, se prolongará en el tiempo hasta la desaparición de los síntomas reduciendo progresivamente.
- Si no ha mejorado con la dosis de fármaco utilizada, se debe valorar un aumento de la dosis o un cambio de medicación.

En el segundo y tercer trimestre del embarazo

Si aparecen síntomas de tipo reflujo, en relación al aumento de presión intraabdominal, se iniciará tratamiento:

- Medidas higiénico-dietéticas ya reseñadas.
- Fármacos:
  - Antiácidos.
  - Anti-H<sub>2</sub> como la ranitidina.
  - Inhibidores de la bomba de protones.

Si persisten los síntomas, se enviará al Digestivo que realizará una valoración:

- Modificando el tratamiento prescrito si fuese necesario.
- Realizando pruebas complementarias, como la endoscopia, en caso de resistencia al tratamiento o si se sospecha patología orgánica.
- Realizando un informe con juicio clínico, tratamiento prescrito y seguimiento.

Seguimiento por Médico de Familia / Ginecólogo:

En la consulta de control de embarazo, se realizará un seguimiento y control del tratamiento.