

Atención Primaria de Calidad

# GUÍA de BUENA PRÁCTICA CLÍNICA en

*Protección  
gastrointestinal  
ante la ingesta  
de fármacos*



## Guía de Buena Práctica Clínica en

### ***Protección gastrointestinal ante la ingesta de fármacos***

- Coordinadores**
- Dr. Francisco Toquero de la Torre  
*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.*
  - Dr. Julio Zarco Rodríguez  
*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del IMSALUD.  
Profesor Honorífico de la Facultad de Medicina de la UCM.*
- Asesor en la especialidad**
- Prof. Ángel Lanas Arbeloa  
*Jefe de Sección de Aparato Digestivo.  
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.*
- Autores**
- Dr. Alfonso Encinas Sotillos  
*Médico Especialista en Medicina de Familia. EAP Virgen de Begoña.  
Área 5 del IMSALUD. Madrid.*
  - Prof. Ángel Lanas Arbeloa  
*Jefe de Sección de Aparato Digestivo.  
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.*
  - Dr. Enrique Peña Forcada  
*Médico Especialista en Medicina de Familia. Castellón.*
  - Dr. Fernando Sabio Reyes  
*Médico Especialista en Medicina de Familia. Unidad de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.*

La presente guía refleja las conclusiones propias de los autores, y no son necesariamente las de AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., y podría contener alguna indicación o pauta posológica de los fármacos mencionados no autorizada actualmente en España. Cualquier fármaco mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con su ficha técnica autorizada.

© IM&C, S.A.

Editorial: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73. e-mail: [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-690-8552-3

Depósito Legal: M-46357-2007

# ÍNDICE

Prólogos	7-9
Introducción	11
Magnitud del problema	15
Lesiones causadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	19
Factores de riesgo que influyen sobre las lesiones gastroduodenales por AINE	33
Diagnóstico y tratamiento de lesiones causadas por AINE	45
Prevención de lesiones digestivas por fármacos	59
Protección gastrointestinal en situaciones especiales	73
Interacciones en el paciente polimedicado	83

# PRÓLOGO

---

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese mismo medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

*Dr. Alfonso Moreno González*  
Presidente del Consejo Nacional  
de Especialidades Médicas

# PRÓLOGO

---

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de las «Guías de Buena Práctica Clínica» (GBPC) que se están llevando a cabo por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia que nos permitan, como profesionales de la Medicina, dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Las GBPC ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitar al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

*Dr. Isacio Sigüero Zurdo*  
Presidente del Consejo General  
de Colegios Oficiales de Médicos





# Introducción

---

Prof. Ángel Lanas Arbeloa

*Jefe de Sección de Aparato Digestivo.*

*Hospital Clínico Universitario.*

*Zaragoza*

---

Los tratamientos farmacológicos son la base terapéutica de la Medicina actual. Además de ejercer su acción y efectos beneficiosos en los órganos diana, motivo por el cual han sido prescritos, éstos pueden desarrollar efectos secundarios. Este aspecto es esencial a la hora de prescribir, dado que no existe prácticamente ningún fármaco libre de efectos secundarios. De todos los fármacos, una clase terapéutica ampliamente utilizada en todo el mundo son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se prescriben para el tratamiento del dolor y la inflamación en multitud de procesos de índole reumático y osteomuscular. El ácido acetilsalicílico puede ser considerado como otro AINE, aunque su uso preferencial es a dosis bajas como antiagregante plaquetario. Esta guía se centra básicamente en esta clase terapéutica. Los mecanismos por los cuales estos fármacos son eficaces como analgésicos, antiinflamatorios y anti-térmicos son diversos, pero la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el metabolismo del ácido araquidónico parece ser uno de los mecanismos clave, responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos <sup>1</sup>. Existen al menos dos

isoenzimas de ciclooxigenasa (COX); una de las isoformas, denominada COX-1, es constitutiva y responsable de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos no sólo en el tubo digestivo, sino también en plaquetas y riñón, entre otros sistemas. La misión de estas prostaglandinas en el tubo digestivo es la de mantener la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. La otra isoenzima, la COX-2, es inducible y controla la síntesis de prostaglandinas en situaciones de inflamación, estando también involucrada en el desarrollo de algunos cánceres. Su activación depende de la presencia de estímulos diversos como citokinas, lipopolisacáridos, etc. Los *AINE clásicos*, también llamados *no específicos*, inhiben ambas isoformas, y por este motivo su efecto beneficioso siempre ha ido asociado, en mayor o menor grado, a la inducción de lesiones del tracto digestivo, cuando la capacidad de defensa de la mucosa no era compensada por otros mecanismos responsables de la adaptación mucosa a la agresión repetida. El desarrollo posterior de fármacos que inhiben de manera *específica o selectiva la COX-2* ha abierto una vía terapéutica que permite tratar los efectos antiinflamatorios dependientes de la COX-2, al tiempo que se evitan los efectos indeseables gastrointestinales dependientes del bloqueo sobre COX-1 <sup>2</sup>. No obstante, esta visión es excesivamente simplificadora y hoy día conocemos que no se ajusta de manera exacta a la realidad. La COX-2 es constitutiva en algunos tejidos, como el riñón y el cerebro, y su activación en el tracto gastrointestinal puede también tener efectos beneficiosos.

## REFERENCIAS

1. Lanas A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 375-81.
2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Non-steroidal drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Nat Acad Sci* 1999; 96: 7563-8.



## Magnitud del problema

---

Prof. Ángel Lanas Arbeloa

*Jefe de Sección de Aparato Digestivo.*

*Hospital Clínico Universitario.*

*Zaragoza*

---

Los AINE se utilizan con frecuencia para aliviar los síntomas derivados de la artritis y de la inflamación de los tejidos de partes blandas. En el año 2000 se prescribieron en Estados Unidos más de 111 millones de recetas de AINE, con un coste aproximado de 4,8 billones de dólares. Los AINE figuran entre los medicamentos de mayor consumo en el sistema sanitario español, lo que hace que constituyan la primera causa de ingreso hospitalario por eventos adversos producidos por fármacos, especialmente en pacientes sometidos a tratamiento de dolor crónico, como es el caso de los pacientes reumáticos. En el año 2005 se prescribieron más de 40 millones de recetas de AINE. De ellos, más de 18 millones corresponden a ibuprofeno que ha alcanzado el número 1 después de los problemas cardiovasculares detectados con rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINE tradicionales, a pesar de que este fármaco tampoco parece estar exento de estos problemas a dosis antiinflamatorias efectivas. En estas cifras deben tenerse en cuenta las ventas de aspirina, tanto a dosis bajas, como antigregante plaquetario, como a dosis analgésicas. De entre los diez fármacos OTC (sin prescripción) más

vendidos en España, tres de ellos contienen aspirina. Esto da una idea de amplitud del uso de los AINE en la población española, donde según una reciente encuesta de la Sociedad Española de Reumatología, hasta un 20% de la población adulta española utiliza AINE de manera crónica, al menos durante más de un mes por año.

Los AINE se han relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones a nivel del tracto gastrointestinal. Hasta un 50-60% de los pacientes tratados con AINE pueden desarrollar algún tipo de efecto secundario gastrointestinal. Las complicaciones graves se producen en un 1,5% de los pacientes y, dentro de este grupo con complicaciones graves, un 5% de ellos fallecerán por esta causa. El problema es aún mayor si se tiene en cuenta que ocho de cada diez muertes atribuibles a una úlcera gástrica ocurren en enfermos sometidos a estos tratamientos. En Estados Unidos se ha estimado que se producen 100.000 hospitalizaciones cada año debido a las complicaciones gastrointestinales graves asociadas al uso de AINE. La cifra de muertes por esta causa registrada en España en 1998 fue de 1.200 <sup>1</sup>. Un estudio más reciente señala que más de un tercio de las más de 50.000 hemorragias gastrointestinales diagnosticadas en España durante el año 2001 se debieron al uso de AINE o aspirina, estimando además que se producen más de 15 muertes anuales por cada 100.000 personas que utilizan estos fármacos al menos durante un mes al año <sup>2</sup>.

## REFERENCIAS

1. Lanas A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects] *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Suppl 3): 46-53.
2. Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E. Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005 Aug; 100 (8): 1685-93.





# Lesiones causadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Dr. Alfonso Encinas Sotillos

*Médico Especialista en Medicina de Familia.  
EAP Virgen de Begoña. Área 5 del IMSALUD. Madrid*

Ningún tramo del tracto digestivo está exento de las potenciales lesiones originadas por los AINE. En efecto, éstas pueden observarse desde el esófago al recto, si bien las que suelen tener más trascendencia clínica se localizan en la región gastroduodenal. Aquí, las más frecuentes son las denominadas lesiones agudas de la mucosa gástrica: petequias, erosiones y equimosis. Éstas son las que se observan más frecuentemente —las presentan un 50-70% de los pacientes— y se suelen apreciar ya en las primeras horas tras su ingesta; en su gran mayoría son asintomáticas, por lo que pasan inadvertidas y suelen evolucionar a la curación mediante el proceso denominado de adaptación de la mucosa gástrica. Cuando esta adaptación fisiológica es insuficiente aparecen úlceras o complicaciones (hemorragia, perforación). La existencia de úlceras secundarias al consumo de estos medicamentos es mucho más frecuente de lo que clínicamente pueda parecer, pues éstas se pueden ver en estudios endoscópicos hasta en cerca del 25-30% a los 3 meses y se incrementan al 45% a los 6 meses. La prevalencia de la úlcera gástrica es ligeramente supe-

rior a la prevalencia de la úlcera duodenal en estos casos. El significado de las mismas es incierto, pues además de que suelen ser asintomáticas, desaparecen al cesar la toma de estos fármacos.

Las lesiones más temidas motivadas por los AINE son la hemorragia digestiva y la perforación ulcerosa, las cuales en estudios de casos y controles se ha estimado que tienen un riesgo relativo de entre 3 y 4 para la hemorragia y la perforación gastrointestinal. Es importante destacar que este riesgo se mantiene constante durante durante toda la duración del tratamiento con AINE y permanece hasta uno o dos meses después de finalizado.

Además de las lesiones gastroduodenales, los AINE pueden originar otras lesiones en esófago, intestino delgado e intestino grueso (tabla 1), las cuales, en ocasiones, pueden ser fatales.

**Tabla 1. Lesiones gastrointestinales por AINE\***

- Esófago:
  - Esofagitis, úlcera esofágica, estenosis, hemorragia.
- Estómago y duodeno:
  - Equimosis, lesiones petequiales, erosiones, úlcera péptica, hemorragia, perforación.
- Intestino delgado:
  - Aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación, úlceras, erosiones, estenosis, anillos diafragmáticos, anemia crónica, hemorragia, perforación, enteropatía pierde-proteínas, reactivación enfermedad inflamatoria intestinal.
- Colon y recto:
  - Hemorragia, perforación, úlcera, úlcera rectal, estenosis, diverticulitis, colitis.

\* Modificada de Lanás A. Rev Gastroenterol Mex 2004; 69: 251-60, con permiso del autor.

Las lesiones anteriormente descritas —y dentro de ellas, por motivos obvios, las complicaciones— son responsables de la elevada mortalidad atribuida a estos fármacos, que en datos recientes de nuestro país señalan que 15 pacientes de cada 100.000 que utilizan AINE durante un mes fallecen como consecuencia de una complicación originada por AINE.

## OTROS FÁRMACOS

Describiremos a continuación, de forma resumida, las lesiones que en la práctica clínica habitual pueden observarse más frecuentemente y que están causadas por fármacos distintos a los AINE.

Sobre el esófago, los fármacos más comúnmente implicados en la génesis de lesiones son los antibióticos —fundamentalmente el grupo de las tetraciclinas, y dentro de éste, la doxiciclina—, los bifosfonatos, el cloruro potásico, el hierro y la quinidina. Todos pueden causar esofagitis (eritema, edema, úlceras) y sus potenciales complicaciones (estenosis, hemorragia digestiva, perforación, estenosis y hematomas intramurales). El esófago medio, a la altura del arco aórtico, es la localización más frecuente donde se evidencian las lesiones. La compresión del arco aórtico, la transición de músculo estriado a liso y la menor amplitud de las ondas peristálticas esofágicas que existen en esta región pueden explicar la mayor frecuencia de esta localización.

Los anticoagulantes orales y la heparina pueden ser causantes de hematomas o hemorragias en el intes-

tino delgado, las cuales se dan más en el hombre que en la mujer (4/1). Los anticonceptivos orales, la digoxina, los diuréticos y los hipotensores pueden ser responsables de isquemia localizada en el intestino delgado, que a veces remeda una enfermedad de Crohn. Los corticoides, las sales de hierro y el cloruro potásico pueden causar lesiones erosivas (úlceras) en el intestino delgado.

La colitis isquémica es la forma más frecuente de isquemia intestinal (70%) y acaece cuando el colon se ve transitoriamente privado del flujo vascular. Su verdadera prevalencia está claramente subestimada, debido a que las formas más leves pueden pasar desapercibidas, por lo que en algunos casos el paciente no llega a consultar con el médico. En otros, el diagnóstico es erróneo por el de una colitis de naturaleza infecciosa o inflamatoria. Su incidencia en nuestro medio es de 16 casos por cada  $10^5$  habitantes/año, 1,5 de cada 2.000 ingresos hospitalarios y 0,9 de cada 100 colonoscopias. Junto con los AINE, otros fármacos implicados en su etiopatogenia son digoxina, diuréticos, estrógenos, pseudoefedrina, fármacos psicotropos, simvastatina y laxantes como bisacodilo.

La reacción adversa más frecuente sobre el colon es la generada por los antibióticos: se calcula que la incidencia de diarrea por antimicrobianos es de un 5 a un 30% de los enfermos tratados con estos medicamentos. En los casos más graves es característico objetivar las pseudomembranas que definen

la colitis pseudomembranosa, causada en un 95-100% de los casos por el *Clostridium difficile*. Aunque todos los antimicrobianos (incluidos la vancomicina y el metronidazol) pueden ser capaces de originar estas reacciones adversas, los más frecuentemente implicados son la lincomicina, clindamicina, ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, penicilinas y cotrimoxazol.

Bajo el término de colitis microscópica se incluyen dos entidades que comparten la evidencia microscópica de inflamación en el colon: la colitis linfocítica y la colágena. Ambas tienen sus peculiaridades anatómicas, y es relativamente frecuente que un fármaco sea el factor desencadenante de las lesiones. Entre ellos, además de los AINE, destacan lansoprazol, ranitidina, flutamida, ticlopidina, simvastatina, sertralina y acarboxa.

El llamado colon catártico está originado por el uso crónico de los fármacos que son estimulantes catárticos (antraquinonas, derivados del fenilmetano y del aceite de castor). El sustrato histológico de este síndrome es la atrofia mucosa, la disminución del espesor de la pared del colon y la degeneración axonal de los nervios entéricos. En relación a los catárticos derivados de la antraquinona (presente en cáscara sagrada, sen, ruibarbo, etc.) se puede objetivar en la colonoscopia la llamada melanosis *coli*, la cual suele verse como «piel de tigre o cocodrilo», que se debe a depósitos de lipofuscina en el interior de los macrófagos de la mucosa.

## ETIOPATOGENIA

Por razones obvias de espacio, sólo consideraremos en este epígrafe la de los AINE.

### Lesiones gastroduodenales causadas por AINE

En las lesiones del tracto digestivo alto causadas por los AINE intervienen múltiples mecanismos patogénicos (tabla 2). El más relevante es el relacionado con la inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas —cuya misión en el tubo digestivo es la de mantener la homeostasis de la mucosa gastrointestinal— mediante la inhibición de las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX). Se conocen al menos dos isoformas de la COX. La llamada COX-1, es constitutiva y responsable de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, no sólo en el tubo digestivo, sino también en las plaquetas y riñones entre otros sistemas. Su inhi-

**Tabla 2. Etiopatogenia de las lesiones gastroduodenales por AINE\***

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Toxicidad local (efecto tópico).
- Acción de los neutrófilos.
- Inhibición de la síntesis de moco y bicarbonato.
- Alteración del flujo sanguíneo mucoso.
  - Efecto del óxido nítrico.
- *Helicobacter pylori*.
- Acción sobre la síntesis gástrica del sulfuro de hidrógeno.
- Retraso en la cicatrización de úlceras: alteración de mecanismos angiogénicos y mecanismos de restitución.
- Mecanismos implicados en el desarrollo de complicaciones: inhibición de la síntesis de tromboxano plaquetario.

\* Modificada de Lanás A. Rev Gastroenterol Mex 2004; 69: 251-60, con permiso del autor.

bición por los AINE sería la responsable de la toxicidad gastroduodenal de estos medicamentos, al disminuir los efectos beneficiosos de las prostaglandinas (secreción de moco y bicarbonato, aumento del flujo sanguíneo mucoso, etc.) y de los tromboxanos (por lo que se facilita la propensión a la hemorragia). La otra isoenzima, la COX-2, es inducible y controla la síntesis de prostaglandinas en situaciones de inflamación y su activación depende de la presencia de estímulos diversos como citoquinas, lipopolisacáridos, etc. Hoy se conoce, no obstante, que en algunos sistemas como el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central, esta isoenzima se expresa en forma constitutiva y es posiblemente la responsable de los efectos secundarios fuera del tracto gastrointestinal (renal y cardiovascular sobre todo) que se ven también con estos fármacos.

La toxicidad local de los AINE sobre la mucosa gástrica también desempeña un papel etiopatogénico importante. Estos medicamentos son ácidos débiles, que permanecen en su forma lipofílica no ionizada en el medio ácido gástrico, lo que favorece su migración a través de la capa de moco y de las membranas plasmáticas hacia el interior de las células del epitelio gástrico. Dentro de ellas pasarán a la forma ionizada que quedará atrapada, generándose una entrada masiva de iones hidrógeno. Este fenómeno de «atrapamiento iónico» induce la lisis celular, cuyo resultado es la aparición de necrosis, erosión epitelial y hemorragia mucosa. Morfológicamente la alteración se traduce en cariólisis, disrupción de las uniones intercelulares, necrosis, erosio-

nes y hemorragia. Además, los AINE disminuyen la hidrofobia del moco gástrico, permitiendo así que el ácido gástrico y la pepsina dañen la superficie epitelial. La importancia del medio ácido intraluminal parece determinante en la génesis de las lesiones agudas de la mucosa gástrica, y puede explicar que la administración de estos fármacos en forma de profármaco o con cubierta entérica induzca menos lesiones agudas (no complicaciones), así como el que la coadministración con medicamentos inhibidores de la secreción ácida disminuya de forma notoria la aparición de lesiones agudas.

Diversos estudios de experimentación animal han sugerido una influencia de la activación de los neutrófilos sobre la gastrolesividad de los AINE, por medio de los radicales libres derivados del oxígeno generados en esta activación, que son capaces de producir daño epitelial y endotelial mediante procesos de peroxidación de membranas. Esa activación leucocitaria podría estar modulada por la expresión de determinados genes como el gp91<sup>phox</sup> o el gen de la fucosil-transferasa VIII. Es posible, además, que existan mediadores de la activación y adherencia de los neutrófilos, función que contaría con la participación de los leucotrienos y el óxido nítrico. No obstante, la importancia de este mecanismo en el hombre aún no está del todo definida, porque la infiltración leucocitaria no es un hallazgo común en las gastritis inducidas por AINE; la impresión es que pudiera ser más bien secundaria al proceso de necrosis. Además, la presencia concomitante de infección por *Helicobacter pylori* induce en la pared gástrica una compleja



respuesta inflamatoria que dificulta la interpretación ulterior de las alteraciones microscópicas.

Es bien conocida la función protectora que tienen sobre la mucosa gástrica el moco y el bicarbonato. Este mecanismo defensivo se ve disminuido o anulado por los AINE, los cuales inhiben la síntesis y secreción de ambas sustancias por acción directa, independientemente de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gastroduodenal puede colaborar en la génesis de las lesiones causadas por AINE. En este efecto interviene de modo primordial el óxido nítrico, molécula que —además de éste— puede tener más efectos beneficiosos, como la inhibición de procesos inflamatorios leucocitarios, facilitar la regeneración tisular, estimular la secreción de moco, etc. Estudios experimentales han evidenciado una reducción de las lesiones por AINE mediante la administración de donadores de óxido nítrico y un agravamiento de las mismas mediante agentes que bloquean la síntesis de óxido nítrico. Además, en estudios epidemiológicos se ha evidenciado una reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta asociada al consumo de AINE y aspirina a dosis bajas en pacientes con patología cardiovascular que toman donantes de óxido nítrico, como los nitritos.

En el momento actual, el papel del *Helicobacter pylori* en la gastrolesividad de los AINE es controvertido. Biológicamente, esta bacteria es capaz de gene-

rar mecanismos contrapuestos en las lesiones causadas por estos fármacos. Por un lado, actuando como protector al inducir la secreción de prostaglandinas a través de la COX-2, la síntesis de óxido nítrico a través de la iNOS y el factor de transcripción NFkB. Por otro, generando fenómenos que incrementan el daño sobre la mucosa gástrica, como son cambios en la microcirculación, fenómenos de adhesión plaquetaria y reclutamiento leucocitario a través de la IL-8.

Una teoría reciente, y que podría explicar los mecanismos no relacionados con el efecto que sobre la COX tienen estos fármacos, es la de la interferencia que los AINE tienen sobre la síntesis gástrica del sulfuro de hidrógeno. Esta molécula tiene gran relevancia para mantener la integridad de la mucosa gástrica mediante sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes, y los AINE pueden disminuir su síntesis al inhibir la enzima cistationina gamma liasa.

Los mecanismos de restitución y la regeneración son los responsables del proceso de cicatrización ulceroosa. Mediante el primer mecanismo, se forma una capa protectora de detritus, con posterior migración de células gástricas desde las capas profundas de la mucosa hacia la superficie epitelial. En el segundo, que se da en fases de daño más avanzado, participan elementos auto y paracrinos (gastrina, factor de crecimiento epidérmico y de fibroblastos, colecistocinina, enteroglucagón, etc.) y existen fenómenos de proliferación celular, neovascularización y angiogénesis. Aunque no existen estudios concluyentes, se ha eviden-

ciado que la aspirina inhibe la regeneración y la migración del epitelio gástrico normal y bloquea la liberación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas. Otros AINE generan una disminución del índice mitótico en los bordes de la úlcera e inhiben la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis.

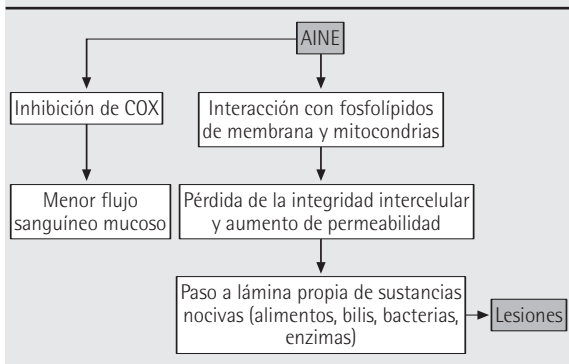
No se conoce bien la etiopatogenia de las complicaciones. Sin embargo, uno de los mecanismos fundamentales en la hemorragia digestiva por AINE es la inhibición en la síntesis de tromboxano plaquetario; en particular, por la aspirina, que prolonga de forma anómala el tiempo de hemorragia, ya de por sí aumentado durante el episodio de hemorragia, con una respuesta hemostática anómala residual al cese del mismo.

### **Etiopatogenia de la enteropatía**

Los mecanismos involucrados en la génesis de lesiones entéricas son, en parte, independientes del efecto de los AINE sobre la COX, aunque la protección que en algunos casos ejerce el misoprostol sugiere que, al menos en parte, ese bloqueo enzimático puede influir en su patogenia.

Se han descrito tres pasos importantes que conducen a la enteropatía (figura 1). En el primero, se originaría un daño a los fosfolípidos de membrana con un ulterior efecto sobre las mitocondrias, desacoplando la fosforilación oxidativa. Esta alteración mitocondrial generaría el segundo paso, donde exis-

**Figura 1. Patogenia de la enteropatía causada por AINE**



te una pérdida de la integridad intercelular —en el que parece jugar un papel importante la ocludina, que es una proteína fundamental en el mecanismo de las «uniones estrechas» intercelulares— con un posterior aumento de la permeabilidad intestinal. Finalmente, la transferencia a la lámina propia de múltiples sustancias nocivas contenidas en la luz intestinal (alimentos, bilis, bacterias, enzimas), con posterior intervención de los neutrófilos en la zona y el consiguiente inicio de lesiones endoteliales en pequeños vasos de la mucosa, que contribuyen a mantener la lesión intestinal y a inflamar la mucosa, generaría el tercer paso. Un aspecto destacado en este lugar es el relacionado con la circulación enterohepática, puesto que es de esperar que los AINE que la tienen frecuentemente sean capaces de lesionar más el intestino que aquellos en los que ésta es escasa (Sulindac o aspirina, por ejemplo).

Los mecanismos relacionados con el efecto sobre la COX pueden influir parcialmente en estas lesiones, al menos así se deduce de la experimentación animal, puesto que se ha comprobado en ratas que los AINE originan una disminución de flujo sanguíneo vellositario mediado por la inhibición de la COX.

## DECÁLOGO A RECORDAR RESPECTO A LOS AINE

- En toda historia clínica de un paciente que acuda para estudio de síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal se debe interrogar sobre el consumo —prescrito o no por el médico— de AINE. Además, especialmente en los pacientes incluidos en los grupos de riesgo, se reflejará si toman o no gastroprotección.
- La ausencia o presencia de síntomas dispépticos no predice la posibilidad de una complicación grave, pues el 50% de las complicaciones surgen sin síntomas previos.
- El factor de riesgo más relevante para el desarrollo de complicaciones gastroduodenales por AINE es la historia previa de hemorragia digestiva alta por úlcera. La edad es otro factor de riesgo importante. A mayor edad, más riesgo. La presencia de varios factores de riesgo potencia la probabilidad de presentar una complicación.
- La potencialidad lesiva de estos medicamentos permanece hasta uno o dos meses después de haber cesado su uso.

- La vía de administración no influye de forma significativa sobre el riesgo de complicaciones.
- La relación existente entre la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo de complicaciones por AINE es motivo de controversia, pero existe consenso actual en que la infección favorece el desarrollo de lesiones por AINE.
- Los pacientes en quienes se ha erradicado el *Helicobacter pylori* y que tienen factores de riesgo precisan gastroprotección.

## BIBLIOGRAFÍA

Arroyo Villarino M, Alcedo González J, Lanas Arbeloa A. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Medicine* (ed. esp.) 2004; 9: 75-83.

Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in the Gastrointestinal Tract and Liver. *Gastroenterology* 2006; 131: 259-71.

Fortun PJ, Hawkey ChJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology* 2005; 21: 169-75.

Lanas A. Prevención y tratamiento de la gastroenteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69: 251-60.

Lazzaroni M, Porro GB. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl 2): 48-58.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.

# Factores de riesgo que influyen sobre las lesiones gastroduodenales por AINE

Dr. Alfonso Encinas Sotillos

*Médico Especialista en Medicina de Familia.  
EAP Virgen de Begoña. Área 5 del IMSALUD. Madrid*

Es bien conocido que los pacientes que toman AINE tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves (hemorragia digestiva, perforación gastrointestinal u obstrucción): la incidencia en la población general de este tipo de problemas es de un caso por cada mil personas y año, mientras que en los sujetos que toman estos fármacos, el riesgo se incrementa cuatro veces.

No obstante, este riesgo no es uniforme y depende de ciertas características, del paciente o del fármaco, que hacen que un determinado enfermo pueda tener un mayor riesgo que otro (tabla 1). La presencia de síntomas dispépticos no constituye un signo de alarma válido para presuponer una lesión mucosa, por lo que es importante identificar los factores de riesgo que predisponen a la gastropatía en estos pacientes, para así prevenir complicaciones y tratarlas de forma precoz. Estos factores están, en general, bien definidos y constituyen los indicadores clave para planificar estrategias de tratamiento y profilaxis en la población.

**Tabla 1. AINE. Factores de riesgo**

**Definidos**

- Complicación o historia ulcerosa previa.
- Edad > 60 años.
- Dosis altas de AINE.
- Asociación de varios AINE.
  - Aspirina a baja dosis.
- Tratamiento concomitante con:
  - Anticoagulantes.
  - Corticosteroides.
  - Antiplaquetarios.

**Sugeridos**

- *Helicobacter pylori*.
- Enfermedad concomitante grave.
- Historia de dispepsia.
- Tabaco.
- Alcohol.
- Tratamiento concomitante con:
  - Fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.
  - Bifosfonatos.

Fuente: Elaboración propia del autor.

La edad incrementa de un modo exponencial el riesgo a partir de los 60 años, de forma que éste es 4,7 veces mayor en los pacientes mayores de esta edad que toman AINE respecto a los que con unos años similares no los usan, y es de 13,2 en relación a las personas jóvenes que no toman estos fármacos. Pasados los 75 años la incidencia de complicaciones gastrointestinales graves es de cinco casos por cada mil personas y año. Varias circunstancias justifican que la mucosa gastroduodenal sea más vulnerable a las agresiones en los ancianos. Entre ellas, la menor síntesis de prostaglandinas y la disminución de flujo sanguíneo, moco y bicarbonato que acaecen con la edad avanzada, todo lo cual facilita la retrodifusión de hidrogeniones.



El sexo parece ser también un factor de riesgo de estas complicaciones. Se sabe que, para cualquier edad, el riesgo en los hombres duplica al de las mujeres.

La existencia de antecedentes ulcerosos o de sus complicaciones (hemorragia digestiva, perforación gastrointestinal, etc.) es un factor de riesgo de gran importancia. Es más, se considera el factor más relevante la historia previa de hemorragia digestiva alta por úlcera. En este subgrupo de pacientes, diversos estudios realizados en Hong Kong han demostrado que no menos del 18% presentarán una recidiva hemorrágica antes de seis meses si toman AINE. Las evidencias que subrayan la importancia de una úlcera no complicada o complicada previa son múltiples; entre ellas, por ejemplo, podemos citar las obtenidas del ensayo clínico VIGOR.

Tanto el tabaco como el alcohol en grandes cantidades pueden incrementar en dos veces el riesgo de complicaciones digestivas por AINE. El fumar aumenta más la susceptibilidad a la perforación, mientras que el alcohol incide preferentemente sobre el mayor riesgo de hemorragia digestiva.

En lo concerniente al uso concomitante de otros fármacos, la toma de esteroides es un factor de riesgo unánimemente admitido como potenciador del riesgo de complicaciones gastrointestinales por los AINE (el riesgo relativo con su coadministración varía de 1,8 a 14,6). En la actualidad, se discute si el paracetamol administrado de forma simultánea con los AINE podría aumentar también este riesgo. La asociación con anti-

coagulantes orales incrementa en más de dos veces el riesgo de las complicaciones digestivas, en especial, la hemorragia. En este caso, se ha determinado que el riesgo relativo de hospitalización en los pacientes que toman ambos fármacos es de 7,8 a 12,3. Un estudio español señala que el uso de metamizol aumenta el riesgo de hemorragia digestiva alta de manera discreta, pero no hay estudios que analicen el riesgo de la asociación de AINE con metamizol. Algo similar ocurre con la espironolactona, diurético con el que recientes estudios han constatado un mayor riesgo de sangrado digestivo. La asociación con ácido acetilsalicílico, incluso a dosis bajas (menores de 325 mg), incrementa la tasa anualizada de úlceras sintomáticas y de complicaciones digestivas entre un 6,1 y un 8,2%.

Las dosis elevadas de AINE constituyen un factor de riesgo e incrementan, por tanto, la incidencia de complicaciones gastrointestinales, de manera que los pacientes que toman dosis bajas tienen dos a tres veces más riesgo, mientras que los enfermos que usan dosis medias y elevadas multiplican su riesgo por cuatro y seis veces, respectivamente. De lo anterior se infiere que las dosis más altas para cada antiinflamatorio deben reconsiderarse en el paciente que presenta otros factores de riesgo añadidos. Este efecto de la dosis puede justificar también el que los pacientes que consumen AINE de libre prescripción («OTC» según los anglosajones) —los cuales se suelen tomar a dosis inferiores a los prescritos por los médicos— tienen menor riesgo de complicaciones.

En lo que respecta al tipo de AINE, los estudios que establecen comparaciones entre los mismos señalan que el ibuprofeno se asocia con el menor riesgo de complicaciones, seguido por diclofenaco, sulindaco, naproxeno, indometacina y ketoprofeno, mientras que azapropazona y ketorolaco son los que tienen mayor gastrolesividad. De los restantes AINE sólo piroxicam —que es un AINE con vida media larga y una gran circulación enterohepática— tiene un riesgo superior a la media. Los estudios en que se basan las anteriores diferencias no son homogéneos y en gran parte suelen tener problemas metodológicos, por lo que esas diferencias en su riesgo parecen reflejar, al menos en parte, las dosis habitualmente utilizadas en la práctica, pues cuando se evalúan dosis antiinflamatorias equipotentes de todos los AINE las diferencias se reducen considerablemente, de forma que el ibuprofeno, por ejemplo, administrado a dosis elevadas —antiinflamatorias— aumenta el riesgo en cuantía similar a los otros AINE.

En relación al tiempo de administración, aunque desde el punto de vista teórico parecería lógico que por el proceso de adaptación de la mucosa gástrica el riesgo disminuyera con el tiempo, este hecho sólo se ha evidenciado en las lesiones agudas, y en la actualidad se sabe que el riesgo se inicia desde el primer día de la administración de los fármacos y se mantiene durante todo el tiempo de su consumo. Es interesante destacar aquí que permanece la potencialidad lesiva de estos medicamentos hasta uno o dos meses después de haber cesado su uso.

La vía de administración no influye de forma significativa sobre el riesgo de complicaciones, lo cual se debe a que en la etiopatogenia de estos fármacos el principal mecanismo es sistémico (inhibición de la COX-1). En algún estudio se ha evidenciado que el riesgo se acentúa al sustituir un AINE por otro.

El riesgo de complicaciones derivadas del uso de inhibidores selectivos de la COX-2 no ha sido completamente evaluado en estudios epidemiológicos; no obstante, investigaciones recientes señalan que su aparición a dosis estándar en la práctica clínica es infrecuente o no se asocia a riesgo de hemorragia. Los ensayos clínicos disponibles señalan que su uso se asocia con una menor frecuencia de complicaciones que los AINE clásicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían tener también un mejor perfil en el tramo digestivo inferior. En lo que se refiere a su asociación con aspirina a baja dosis, en un trabajo reciente se concluye que la asociación celecoxib 200 mg/día con aspirina 325 mg/día se asocia con un menor número de úlceras en estudios endoscópicos a corto plazo (19%) respecto a la combinación de aspirina 325 mg/día con naproxeno 500 mg cada 12 horas (27%), aunque la incidencia ulcerosa es superior que la evidenciada con aspirina/placebo (8%).

Según refieren Nielsen *et al.*, la coexistencia de enfermedades sistémicas de potencial gravedad (enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, diabetes e hipertensión arterial) representa un factor de riesgo, aunque su relevancia no está bien estudiada.

La relación existente entre la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo de complicaciones por AINE constituye en la actualidad un punto de amplia controversia, sustentada ésta por la heterogeneidad de los estudios sobre su interacción. En efecto, según las diversas investigaciones la existencia de la infección por este microorganismo puede incrementar, disminuir o no modificar el riesgo. Estas conclusiones pueden diferir por la distinta metodología de los trabajos publicados. No obstante lo anterior, la tendencia de algunas revisiones recientes es hacia la consideración de que la coexistencia de este germen en general hace más susceptible al paciente que toma AINE a tener complicaciones digestivas. Así un metaanálisis publicado en el año 2002, que incluía 16 estudios de cohortes y cinco estudios controlados, concluyó que la infección por *Helicobacter pylori* aumenta 3,53 veces el riesgo de desarrollar úlcera en los pacientes que toman AINE. En este estudio se evidenció también el sinergismo entre estos dos factores para el riesgo de hemorragia, ya que el riesgo independiente para *Helicobacter pylori* (1,9) y para AINE (4,85) aumentó a 6,13 cuando estaban presentes ambos factores. En enfermos sin antecedentes de úlcus tratados con AINE, dos estudios de intervención aleatorios han señalado que la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* reduce de forma significativa la incidencia de úlcera endoscópica. Sin embargo, no se dispone de estudios de intervención en que se erradique el *Helicobacter pylori* para la prevención de complicaciones en pacientes que reciben AINE sin factores de riesgo o historia ulcerosa previa. Por otro lado, en un

estudio de coste-efectividad se ha estimado que investigar y tratar el *Helicobacter pylori* en pacientes tratados con AINE supone tan sólo un beneficio marginal con un considerable incremento del coste.

Lo que está más claro es que los pacientes en quienes se ha erradicado esta bacteria y que tienen factores de riesgo precisan gastroprotección; que la infección por *Helicobacter pylori* no es un factor predictivo de dispepsia en los pacientes que consumen AINE; tampoco su erradicación acelera la curación de las úlceras duodenales causadas por AINE e incluso en el caso de las úlceras gástricas podría retrasarla.

Algunos estudios han evidenciado que el uso de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina conjuntamente con AINE supone un efecto sinérgico sobre el riesgo de generar una hemorragia digestiva con un *odds ratio* de 15,6, aunque este efecto aditivo no se ha puesto de manifiesto en todos los trabajos. En su patogenia influiría de forma notoria el efecto inhibitor que tienen estos fármacos sobre la liberación de serotonina por las plaquetas, lo que impediría la adecuada respuesta hemostática de estas células.

Asimismo, se ha evidenciado que el uso conjunto con bifosfonatos ejerce un efecto sinérgico sobre la presencia de efectos adversos causados por ambos.

En definitiva: en ausencia de los factores de riesgo arriba descritos existe un riesgo anual de complicaciones gastrointestinales del 0,8%; con la presencia de un factor, éste es del 2% y se modifica al 18% cuan-

do coexisten varios de ellos o con la existencia de hemorragia digestiva previa.

## FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN SOBRE LAS LESIONES INTESTINALES CAUSADAS POR AINE

Son menos conocidos los factores de riesgo que predisponen a las lesiones entéricas causadas por AINE. No obstante, se pueden mencionar los siguientes:

La edad, al igual que ocurría con las complicaciones digestivas altas, es uno de los principales. La mayoría de estudios clínicos en pacientes con toxicidad intestinal evidencian que ésta es más frecuente en ancianos, lo cual puede atribuirse a las alteraciones de la absorción de estos medicamentos, una menor biotransformación hepática y renal, menor concentración de albúmina sérica y un menor volumen de distribución, que hacen más susceptibles a los pacientes de edad avanzada.

La presencia de lesiones previas (divertículos, estenosis, etc.) puede ser un factor predisponente.

El tipo de AINE, ya que algunos tienen alguna especificidad para la génesis de lesiones intestinales particulares. Esto ocurre en el caso de los fenamatos que propenden a la colitis difusa; la indometacina, a la perforación; la aspirina, a la hemorragia. En el caso de los inhibidores selectivos de la COX-2 éstos no parece que incrementen de igual manera que los AINE clásicos el riesgo, así en un estudio reciente se evidencia que el

rofecoxib tiene un 54% menos de riesgo en la génesis de acontecimientos graves intestinales que el naproxeno. No obstante, el riesgo no desaparece, puesto que están descritos casos aislados de enteropatía por estos fármacos.

Tampoco influye la forma galénica de administración: pueden ocurrir lesiones tanto con la vía oral, como con la rectal o parenteral.

## FACTORES DE RIESGO DE LESIONES GASTROINTESTINALES CAUSADAS POR OTROS FÁRMACOS

En lo que respecta a la esofagitis causada por fármacos, ésta es más frecuente con fármacos de naturaleza ácida en solución (tetraciclinas, sales de hierro, etc.). La existencia de cardiomegalia (sobre todo el aumento de la aurícula izquierda, como ocurre en la estenosis mitral), divertículos esofágicos, estenosis pépticas, etc., puede predisponer a que estas lesiones sean más probables en estos enfermos. No obstante, dos son los factores de riesgo más relevantes: 1) La ausencia de una ingesta de líquidos adecuada coincidiendo con la toma del fármaco. 2) La ingesta del medicamento en decúbito supino inmediatamente antes de dormirse. Estas circunstancias motivan que el fármaco causal pueda permanecer durante mucho tiempo en contacto con el esófago. Durante las horas de sueño la salivación y el número de degluciones disminuyen, lo cual, unido a la posición de estar tumbado, incrementa de forma notoria el riesgo de estas lesiones.



El riesgo de colitis isquémica es superior en las personas de más de 65 años con factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión, isquemia coronaria, insuficiencia cardíaca); en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y, probablemente, en aquellos con síndrome de intestino irritable. Esta enfermedad puede raramente manifestarse en sujetos jóvenes y en ellos el riesgo se incrementa por la existencia de vasculitis, cirugía abdominal previa, consumo de cocaína, anticonceptivos, estados hipercoagulables, obstrucción del colon, correr previamente una maratón y con el uso de medicamentos que causan estreñimiento como efecto secundario.

En lo concerniente a la colitis por antibióticos, los principales factores de riesgo se reflejan en la tabla 2.

En el caso de la colitis microscópica, el principal factor de riesgo es el sexo, puesto que ocurre más frecuentemente en mujeres.

**Tabla 2. Factores de riesgo de colitis por antibióticos**

- Edad avanzada.
- Admisión en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Enfermedades concomitantes graves.
- Uso de sonda nasogástrica.
- Estancia hospitalaria prolongada.
- Cirugía previa reciente.
- Residir en residencia de ancianos.
- Uso de fármacos antiácidos.
- Usar una cama previamente utilizada por un paciente infectado por *Clostridium difficile*.

Fuente: Elaboración propia del autor.

## BIBLIOGRAFÍA

Arroyo Villarino M, Alcedo González J, Lanas Arbeloa A. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Medicine* (ed. esp.) 2004; 9: 75-83.

Hernández Díaz S, García-Rodríguez LA. Factores de riesgo para el desarrollo de gastropatía por AINE. En: *Lesiones gastrointestinales por AINE*. Barcelona: Laboratorios Almirall; 2003. p. 29-39.

Lanas A. Review article: recommendations for the clinical management of patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs - a gastroenterologist's perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 1: 16-9.

Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID-Induced Gastro-duodenal Injury. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2006; 9: 147-56.

Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 485-502.

Nielsen OH, Ainsworth M, Csillag C, Rask-Madsen J. Systematic review: coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs or no cyclooxygenase inhibitors in gastroenterological high-risk patients? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 27-33.

# Diagnóstico y tratamiento de lesiones causadas por AINE

---

Dr. Alfonso Encinas Sotillos

*Médico Especialista en Medicina de Familia.  
EAP Virgen de Begoña. Área 5 del IMSALUD. Madrid*

---

Para el diagnóstico de las lesiones generadas por los AINE es fundamental la sospecha clínica inicial por el médico que atiende al paciente. Como se expuso en el capítulo dedicado al tipo de lesiones causadas por los antiinflamatorios, éstas pueden observarse desde el esófago al recto. Por ello, es imprescindible que en toda historia clínica de un paciente que acuda para estudio de síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal se interrogue sobre el consumo —prescrito o no por el médico— de estos medicamentos y no solamente en los días que el paciente acude a nuestra consulta, sino también en el mes o dos meses precedentes, que es el tiempo en el que el riesgo de lesiones permanece. Además, especialmente en los pacientes incluidos en los grupos de riesgo, se reflejará si toman o no gastroprotección.

Todo lo mencionado en el párrafo anterior, si bien parece simple, en la práctica clínica no siempre lo es tanto. En efecto, dos ejemplos pueden ilustrar lo anterior: 1) En la actualidad está tan extendido el uso de ibuprofeno que si se interroga al paciente por una cuestión genérica como la siguiente: ¿toma usted antiinflamatorios?; no es infrecuente que el paciente

responda que no, por el hecho de pensar que ese fármaco es sólo para el dolor y por la circunstancia de no dar importancia a un fármaco que se ha convertido en uno de los habitualmente prescritos. Algo similar ocurre con la aspirina. Por ello, lo aconsejable es que en el capítulo que corresponde a la historia farmacológica se interrogue directamente sobre los principios activos y los nombres comerciales más frecuentemente usados en el medio que ejerce el médico. 2) En ocasiones, el paciente niega la toma de AINE a pesar de usarlos; este uso oculto o subrepticio no es infrecuente, como se ha podido establecer mediante determinaciones de niveles séricos del fármaco en algún subgrupo de pacientes con lesiones múltiples y resistentes al tratamiento producidas por salicilatos. Una posible explicación a la ocultación del consumo de estos medicamentos es la dependencia que algunos pacientes desarrollan a los AINE por la que —consciente o inconscientemente— no pueden prescindir de ellos.

Pasaremos a continuación a exponer los escenarios clínicos más frecuentes con que el médico puede encontrarse en la clínica rutinaria, exponiéndose en cada uno de ellos el diagnóstico y tratamiento.

## SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL TRACTO GASTROINTESTINAL ALTO

### Síntomas esofágicos

Éstos pueden consistir en los relacionados por una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no ero-

siva o bien por una esofagitis causada por ellos. Con respecto a la ERGE, aunque existen controversias al respecto, según estudios con pHmetría pre y postratamiento y usando casos y controles se desprende que el riesgo relativo está aumentado al doble en estos pacientes. El diagnóstico se hace mediante los síntomas característicos de la ERGE y la endoscopia puede ser útil si existe algún síntoma o signo de alarma (disfagia, anemia, etc.).

En el caso de la esofagitis, los síntomas más frecuentes son el dolor retroesternal y la odinofagia, que se suelen presentar de forma aguda relacionándose directamente con la ingesta del fármaco causal, aunque se pueden observar a las horas, días o semanas. El dolor torácico suele ser continuo, aunque puede incrementarse con la ingesta de alimentos o de otras medicaciones. La endoscopia nos confirmará el diagnóstico; en ella se puede objetivar la existencia de una mucosa enrojecida y edematosa o, más frecuentemente, erosiones, que suelen ser múltiples, con tamaño variable —desde puntiformes a grandes lesiones circunferenciales—, pueden tener los márgenes inflamados y un exudado. A veces se pueden ver fragmentos de la cápsula o tableta ingerida.

### **Anemia o ferropenia crónica**

Estos fármacos pueden originar pérdidas hemáticas que de forma crónica ocasionan una anemia ferropénica. Para el diagnóstico etiológico es necesario excluir —mediante estudios endoscópicos— otras cau-

sas distintas de los AINE que puedan generar sangrado digestivo (tumores, pólipos, etc.), puesto que en algunos estudios en más del 50% de pacientes que toman AINE la causa de la anemia es una lesión no causada directamente por éstos. El tratamiento se basa en la suspensión de los AINE más la reposición de las pérdidas.

### **Hemorragia digestiva alta (HDA)**

Los AINE representan una de las causas más frecuentes de HDA. Así, en estudios realizados en España, la mitad de los pacientes con esta complicación referían haber tomado estos fármacos. Ocurre con más frecuencia en sujetos de edad avanzada y con enfermedades concomitantes graves y se presenta clínicamente por hematemesis y/o melenas, cuyo curso clínico puede ser potencialmente fatal, originando la muerte del paciente. Es importante tener *in mente* que en el 50% de los pacientes es asintomática, por lo que es aconsejable que ante todo enfermo con factores de riesgo —en particular, los que tienen antecedentes hemorrágicos previos— que use AINE, el médico en la entrevista clínica le cuestione sobre posibles melenas, así como el que esté al tanto de signos y síntomas que sugieran una anemia (palidez, intensa sed, etc.).

Todo paciente con HDA debe ser hospitalizado con la finalidad de su estabilización hemodinámica y diagnóstico endoscópico. En la endoscopia se puede observar una lesión ulcerosa con signos de sangrado —localizada más frecuentemente en el antro gástrico— o

bien una gastritis hemorrágica difusa, la cual se evidencia por la visualización de una mucosa difusamente hiperémica, frágil, capaz de sangrar al menor roce y que, en ocasiones, parece exudar sangre sin la existencia de soluciones de continuidad de la pared gástrica.

La severidad clínica y el pronóstico en estos pacientes es similar a la de los enfermos con HDA no causada por AINE.

### **Perforación ulcerosa**

Es una complicación que ocurre menos frecuentemente que la HDA. Los AINE están implicados en el 50% de las perforaciones ulcerosas y, al igual que ocurría en la HDA, éstas no suelen estar precedidas de síntomas. La perforación aparece cuando una úlcera penetra todas las capas del estómago o duodeno hasta alcanzar la cavidad peritoneal. El cuadro clínico es un dolor brusco y de localización epigástrica, que con frecuencia se irradia a la espalda. A la exploración hay contractura abdominal, y en la radiografía simple o en el TAC abdominal se observa neumoperitoneo. La endoscopia evidencia la lesión y el tratamiento es quirúrgico.

### **Dispepsia**

Los pacientes que toman AINE tienen con frecuencia síntomas dispépticos, aunque su prevalencia real no está aún bien determinada como se puede contrastar

por las diferencias existentes entre diversos tipos de trabajos. Así, podemos ver que en estudios realizados antes del año 2000 se evidenciaron entre el 20 y el 30% de los pacientes y casi en el 50% de los que tomaron ácido acetilsalicílico, pudiendo aproximarse al 61% en el plazo de un año. Por el contrario, en metaanálisis realizados en 2002 y 2003 y siguiendo el concepto estricto de dispepsia, mediante el consenso de expertos alcanzado en Roma en 1999, se demuestra que la dispepsia se da en el 5% de los enfermos que toman AINE frente al 2% de los controles. La frecuencia de dispepsia con inhibidores selectivos de la COX-2 es menor que con AINE clásicos.

La existencia de síntomas dispépticos es una causa muy frecuente de que los pacientes abandonen los AINE, hecho que sucede en cerca de dos terceras partes de los pacientes que tienen dispepsia.

En estos casos tenemos que recordar una circunstancia frecuente y relevante generada por los AINE, como es la falta de correlación entre los síntomas y las lesiones presentes en la mucosa, por lo que una gran parte de los pacientes continuarán tomando AINE, sin que la falta de síntomas o la mayor tolerancia a los mismos implique una disminución del riesgo de lesiones severas. De hecho, muchos pacientes sintomáticos no presentan lesiones en la endoscopia (20%); el 50% sólo tiene petequias y equimosis, y solamente el 30% presentará un úlcus gástrico o duodenal. La presencia de estos síntomas no predice la posibilidad de una complicación grave.



Aunque no está bien estudiado en la literatura, es posible que la variabilidad en la forma de presentación clínica de los pacientes que toman AINE dependa del muy diferente uso que los pacientes hacen de estos medicamentos. De manera que la existencia de los factores de riesgo comentados en el capítulo anterior, como la utilización de dosis altas o el uso concomitante de corticoides, puede suponer un mayor índice sintomático. Otros factores que pueden influir en la manifestación de síntomas son la presencia de dispepsia previa y el consumo concomitante de tabaco y/o alcohol. Tampoco está bien estudiado si los síntomas dispépticos son más frecuentes en los pacientes con edad superior a los 65 años respecto a los más jóvenes.

En el paciente con dispepsia por AINE varias son las opciones de tratamiento (tabla 1). Entre ellas, la más utilizada en la actualidad es la coadministración de inhibidores de la bomba de protones, pues aunque la patogenia de este efecto secundario no está clara, el uso de fármacos que inhiben la secreción ácida con-

**Tabla 1. Dispepsia por AINE. Opciones de tratamiento**

- Cambiar a otro AINE.
- Usar menor dosis de AINE.
- Sustituirlo por un inhibidor selectivo de la COX-2.
- Usar fármacos alternativos:
  - Paracetamol.
  - Glucosamina.
- Administrar un gastroprotector conjuntamente con el AINE:
  - Anti-H2.
  - Inhibidor de la bomba de protones.

Fuente: Elaboración propia del autor.

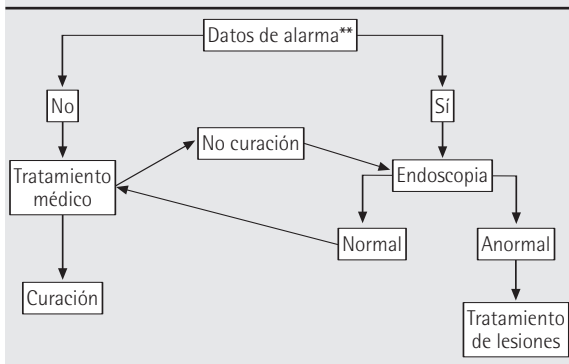
sigue respuestas superiores a placebo. En este sentido, estudios específicos con esomeprazol han demostrado que dosis de 20 mg/día son más efectivas que placebo en tratar y prevenir la aparición de dispepsia en pacientes que toman AINE no selectivos o inhibidores selectivos de la COX-2.

En lo que concierne al manejo del enfermo que tomando AINE tiene dispepsia, éste se expone en las figuras 1 y 2. En los pacientes que no responden a los inhibidores de la bomba de protones (10%), se deben considerar las otras opciones terapéuticas expuestas en la tabla 1 y en algunos de ellos puede ser eficaz la coterapia con anti-H2 y/o sucralfato. Caso de detectar una lesión ulcerosa con positividad para el *Helicobacter pylori*, se aconseja el tratamiento erradicador de este germen. El paciente que con una úlcera gastroduodenal precise tomar AINE lo puede hacer coadministrando omeprazol u otro IBP a dosis habituales durante 8 semanas. Es primordial en todos los pacientes aportarles una información correcta sobre su proceso y tranquilizarles sobre el mismo, puesto que se sabe que en más del 80% de ellos la úlcera cicatrizará con esta intervención terapéutica.

## SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL TRACTO DIGESTIVO BAJO

Se conoce actualmente que los AINE pueden ser capaces de lesionar más frecuentemente el intestino delgado y grueso que el estómago y duodeno, siendo el intestino delgado el segmento del tracto digestivo

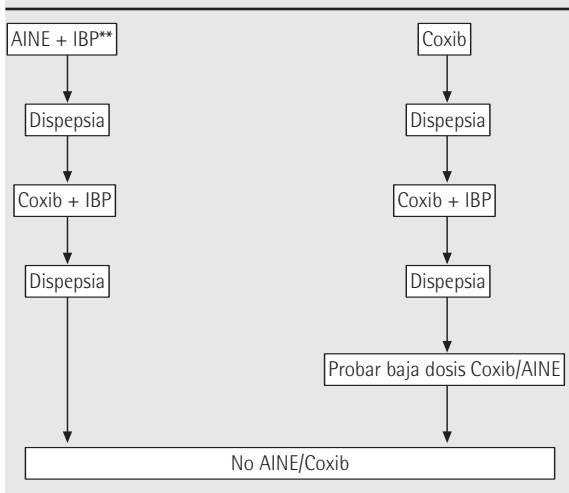
**Figura 1. Estrategia de manejo de la dispepsia por AINE\***



\* Modificada de Gupta y McQuaid. Gastroenterology 2005; 129: 1711-9.

\*\* Hemorragia digestiva, anemia, pérdida de peso, vómitos.

**Figura 2. Algoritmo en la dispepsia por AINE\***



\* Modificada de Lanás A. Current Treatment Options in Gastroenterology 2006; 9: 147-56.

\*\* Inhibidores de la bomba de protones.

más frecuentemente afectado por estos medicamentos. De hecho, cerca de dos terceras partes de los enfermos que toman AINE pueden tener una enteropatía, la cual a menudo es asintomática. Como se describió en la etiopatogenia, son el incremento de la permeabilidad intestinal y la inflamación secundaria los mecanismos más frecuentemente implicados en la génesis de las lesiones, las cuales pueden originar enteropatía pierde-proteínas, anemia crónica por sangrado microscópico, disfunción ileal, atrofia vellositaria, diarrea, o bien debido a ulceraciones intestinales la existencia de complicaciones posteriores como hemorragia, perforación o estenosis. Entre éstas, las más comunes son la hemorragia digestiva baja y la perforación intestinal, que representan al menos un tercio de todas las complicaciones gastrointestinales causadas por AINE. La presencia de estenosis anulares en varios puntos del intestino delgado o grueso constituye una entidad característica de la toxicidad de los AINE sobre el intestino, denominada enfermedad diafragmática. Su aparición representa la consecuencia del proceso de ulceración y cicatrización posterior que origina la estenosis de la luz intestinal y se manifiesta clínicamente por cuadros de obstrucción intestinal. En los estudios anatomopatológicos de los anillos estenosantes se suele ver una fibrosis submucosa cubierta por un epitelio normal, a excepción de la punta del pliegue que suele verse ulcerado y en el que se ve un proceso inflamatorio agudo y crónico. Sobre el colon, los AINE pueden ser responsables de colitis inespecífica o colitis isquémica, y por vía rectal pueden originar desde proc-

algia inespecífica hasta proctitis e incluso ulceraciones y estenosis.

Por motivos aún no bien aclarados, los AINE pueden ser causantes de reactivación de una enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que su uso debe ser evitado en lo posible.

Los coxib no suelen incrementar la permeabilidad intestinal, ni inducir anemia por sangrado oculto, por lo que la enteropatía por ellos es menos frecuente que con los AINE convencionales y con ellos las complicaciones pueden ser reducidas al 50%.

En lo referente al diagnóstico de las lesiones enteropáticas, son técnicas útiles la colonoscopia con ileoscopia, la cápsula endoscópica, la enteroscopia con doble balón y los estudios radiológicos convencionales.

El pilar básico del tratamiento es la suspensión de los AINE y como fármacos alternativos se han usado algunos con efectos beneficiosos como la sulfasalazina y el metronidazol. Caso de existir complicaciones como hemorragia o perforación, se indicará tratamiento quirúrgico en los casos que lo precisen, y en los pacientes con estenosis se pueden usar tratamientos endoscópicos (dilataciones).

## **LESIONES CAUSADAS POR OTROS FÁRMACOS**

La esofagitis por fármacos se sospechará en todo enfermo que se presente con dolor retroesternal y/o

odinofagia y que refiera el antecedente previo de la ingesta de un medicamento, acentuándose esta sospecha si concurriera que el fármaco fuera uno de los referidos con frecuencia como causante de estas lesiones (alendronatos, doxiciclina, hierro, etc.) y/o si se había ingerido en las condiciones predisponentes (poco líquido, al acostarse, etc.). La endoscopia confirmará el diagnóstico, mediante la visión de úlceras, que suelen ser múltiples, con tamaño que puede variar desde puntiformes a grandes lesiones circunferenciales, que pueden tener los márgenes inflamados y un exudado; a veces se pueden ver fragmentos de la cápsula o tableta ingerida. Las lesiones suelen verse en el esófago medio, a la altura del arco aórtico. La suspensión del fármaco causal junto con la administración de anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones suelen curar las lesiones en 1-6 semanas. Las estenosis se tratan con dilataciones repetidas, y en aquellos casos que no respondan a éstas se realizará una esofagectomía con anastomosis término-terminal.

Sospecharemos una colitis isquémica en el paciente que presente de forma más o menos brusca dolor abdominal localizado preferentemente en hemiabdomen izquierdo junto con urgencia en la defecación y hematoquezia leve y autolimitada. Para su diagnóstico se puede realizar un enema opaco (puede verse el signo denominado «improntas del pulgar»), una colonoscopia en la que puede verse una mucosa pálida y petequias, o bien nódulos hemorrágicos y ulceracio-

nes; en ocasiones, pueden verse pseudomembranas no relacionadas con el *Clostridium difficile*. El tratamiento consistirá en la retirada del fármaco causal junto con medidas de reposo intestinal. Rara vez será preciso recurrir a la cirugía.

La aparición de diarrea durante o hasta 6 semanas después de seguir un tratamiento antibiótico, que en los casos severos puede asociarse a rectorragia y síntomas tóxicos sistémicos (fiebre, deshidratación, etc.), caracteriza la colitis por antibióticos. La colonoscopia puede evidenciar en los casos graves la aparición de pseudomembranas características. La confirmación diagnóstica se fundamenta habitualmente en la detección de la citotoxina del *Clostridium difficile* en heces. La mayoría de los pacientes con diarrea por antibióticos suele responder bien a medidas generales (hidratación, etc.) junto con la retirada del antimicrobiano causal. En los casos sin respuesta y en los graves se suele usar la vancomicina oral 125-500 mg, cada 6 horas, por vía oral.

La clínica de los pacientes con colitis microscópica consiste en diarrea acuosa que suele tener un curso crónico intermitente, el diagnóstico se fundamenta en los típicos hallazgos histológicos de la mucosa, los cuales diferencian si estamos ante una de las dos formas de este proceso (colitis colágena o linfocítica). La retirada del fármaco precipitante suele bastar para la remisión de la enfermedad. Si con ello no hubiera una buena respuesta pueden usarse la loperamida, la sulfasalazina o la budesonida.

## BIBLIOGRAFÍA

Gupta S, McQuaid K. Management of Nonsteroidal, Anti-inflammatory, Drug-Associated Dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1711-9.

Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID-Induced Gastro-duodenal Injury. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2006; 9: 147-56.

Lanas A, Panés J, Piqué JM. Clinical Implications of COX-1 and/or COX-2 Inhibition for the Distal Gastrointestinal Tract. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9: 2253-66.

Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle PG. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 508-18.

Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, Shekelle P. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1951-8.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.



# Prevención de lesiones digestivas por fármacos

---

Dr. Enrique Peña Forcada

*Médico Especialista en Medicina de Familia. Castellón*

---

## INTRODUCCIÓN

Existe un gran número de fármacos, entre los que destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden verse involucrados en la génesis de la patología digestiva, produciendo diversas lesiones en el epitelio del tracto digestivo tanto en sus porciones más altas, como en las más bajas. No obstante, otros fármacos como los antagonistas del calcio, nitratos, benzodiazepinas, alendronato, contraceptivos orales y antidepresivos tricíclicos, son proclives a producir una disminución del tono y la presión del EEI, con el consiguiente paso de material gástrico hacia el esófago y el riesgo, por tanto, de lesiones en la mucosa <sup>1</sup>. Fármacos como la doxiciclina, cloruro potásico, quinidina, la amiodarona y los hipolipemiantes, también se relacionan con la producción de alteraciones motrices esofágicas que favorecen el paso de material gastroduodenal al esófago, facilitando lesiones mucosas en éste. Mención aparte merecen los pacientes en tratamiento anticoagulante, ya que debemos estar atentos ante el aumento de riesgo de probables lesiones gastrointestinales concomitantes con la toma de AINE.

**Tabla 1. Factores de riesgo de complicaciones digestivas por AINE**

- Antecedentes de hemorragia digestiva previa.
- Antecedentes de historia ulcerosa o complicaciones relacionadas.
- Edad avanzada (> 65 años).
- Principio activo seleccionado.
- Utilización de dosis altas de AINE.
- Utilización conjunta de diversos AINE (incluidos salicilatos a dosis bajas).
- Utilización conjunta de esteroides.
- Utilización conjunta de anticoagulantes.
- Enfermedad concomitante grave.

Fuente: Elaboración propia del autor.

Esta revisión tratará de la prevención de efectos secundarios inducidos por AINE. El primer paso debe consistir en la identificación de factores de riesgo que se resumen en la tabla 1. Las medidas de prevención de efectos secundarios por AINE deben centrarse en estos pacientes.

## FÁRMACOS EN LA PROFILAXIS DE LESIONES INDUCIDAS POR AINE

Fisiopatológicamente, la homeostasis de las mucosa gástrica es resultado del equilibrio entre los factores de agresión y de protección o de restitución de la mucosa gástrica. Entre los primeros y como factor más fundamental, se encuentra el ácido gástrico y, entre los segundos, la gastroprotección de las prostaglandinas. Tanto la inhibición del primero como la administración de análogos de los segundos son medidas que han demostrado eficacia sobrada en este aspecto.

## **Análogos de las prostaglandinas**

Entre sus acciones destacan el aumento de la mucosidad y el bicarbonato, el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la estimulación de la regeneración celular. Posee una modesta acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico. Hay estudios en animales que sugieren una actividad protectora frente a lesiones intestinales por AINE. Diversos ensayos clínicos con misoprostol (análogo de la PGE1) a dosis de 800 mcg/día han demostrado su eficacia para evitar la aparición de lesiones ulcerosas gástricas, por encima del resto de fármacos, por lo que debiera ser de elección como profilaxis de lesiones mucosas. Mediante metaanálisis se ha confirmado que el misoprostol:

- Reduce el riesgo de úlcera gástrica en un 74%.
- Reduce el riesgo de úlcera duodenal en un 53%.
- Como efecto más indeseable y dosisdependiente 200 mcg/6 horas; dosis necesaria para la prevención de complicaciones por ulcus, se destaca la diarrea, que junto a la disminución de la efectividad en tratamientos prolongados, hace que en este tipo de tratamiento no sea recomendable por la alta tasa de abandono, si bien la protección siempre se ha mantenido significativamente mayor que con placebo.

## **Antagonistas de los receptores H2 de la histamina**

Estos fármacos inhiben de forma parcial la secreción ácida. A las dosis habituales reducen la inciden-

cia de úlcera duodenal asociada a AINE frente a placebo pero no las gástricas.

## **Protectores de contacto de la mucosa**

Son el sucralfato, sulglicotide y acexamato de zinc.

No son fármacos de los que se disponga de estudios y las pocas publicaciones existentes no permiten conclusiones definitivas.

## **Inhibidores de la bomba de protones (IBP)**

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos que producen la mayor inhibición de secreción gástrica, mediante el bloqueo de  $H^+/K^+$  adenosina trifosfatasa. Omeprazol a dosis estándar (20 mg/24 horas) ha demostrado mayor eficacia en la prevención de la úlcera gástrica por AINE, sin diferencias significativas en cuanto a la protección frente a úlceras duodenales, si los comparamos con ranitidina 150 mg/12 horas. En cuanto a las tasas de curación de lesiones existentes, se han realizado estudios diversos que constatan que tras 8 semanas de tratamiento conseguían una tasa de curación de lesiones por AINE significativamente mayor que con ranitidina o misoprostol, tanto en ulcus gástrico como en duodenal y también en pacientes en los que no es posible la retirada de los antiinflamatorios. Estudios con lansoprazol y esomeprazol también demuestran buenos resultados en la prevención de lesiones de tracto digestivo alto <sup>2,3,4</sup>.

No se constata tras 8 semanas de tratamiento con IBP a dosis dobles un aumento de la eficacia del tratamiento.

## ESTRATEGIAS EN LA PROFILAXIS DE LAS LESIONES INDUCIDAS POR AINE

### Medidas generales

Como apoyo al tratamiento médico, hay que tomar en consideración unas medidas generales «saludables» y fáciles de sugerir desde el ámbito de la Atención Primaria, ya que se ha demostrado cierta implicación de algunos hábitos para influenciar de manera negativa en la producción de las lesiones por la toma de fármacos<sup>5</sup>. A destacar:

- Evitar el decúbito inmediatamente después de la toma de fármacos.
- Prescribir las dosis menores efectivas y durante el menor tiempo posible.
- Evitar combinaciones de fármacos y, sobre todo, de AINE.
- Evaluar, en primer lugar, el tratamiento con analgésicos puros.
- Utilizar los AINE menos tóxicos.

### Profilaxis de las lesiones gastrointestinales altas por AINE en pacientes de riesgo

Existen dos estrategias básicas:

### ***Administrar coxibs en lugar de AINE***

Como se ha comentado antes, se ha demostrado por los resultados de dos grandes estudios la disminución entre el 50 y 70% de lesiones gastrointestinales altas en pacientes tratados con COX-2 frente a AINE clásicos.

Estudios recientes de tipo epidemiológico y ensayos clínicos ha demostrado que celecoxib a dosis de 200-400 mg/día se asocia a baja gastrototoxicidad. Los resultados del estudio SUCCESS I, comparando celecoxib en dosis de 200 a 400 mg al día, frente a diclofenaco y naproxeno en pacientes con osteoartritis, demostraron una reducción de lesiones en el grupo tratado con naproxeno de 0,1/100 frente a 0,8/100 pacientes/año.

La segunda generación de COX-2 (lumiracoxib o etoricoxib) ha demostrado en pacientes tratados de artritis reumatoide y osteoartritis tener también un perfil de gastrototoxicidad más favorable que los AINE clásicos <sup>4</sup>.

La utilización de estos fármacos debe ponderarse en base también a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, ya que estos fármacos han demostrado aumentar la incidencia de accidentes vasculares no mortales.

### ***Administrar AINE asociados a fármacos gastroprotectores***

La evidencia sugiere que la adición de IBP reduce en un 50% el riesgo de complicaciones, cifra similar a la

reportada con misoprostol a dosis de 600-800 mg/día, si bien a expensas de presentar una tasa del 20% al menos de efectos secundarios como diarrea o dispepsia. A este respecto se debe recordar que también los AINE clásicos se han asociado a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y su prescripción también debe regularse de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular.

### **Profilaxis de lesiones intestinales bajas asociadas al tratamiento con AINE**

Las lesiones en el tracto digestivo inferior por AINE son diversas y pueden afectarlo en toda su extensión. Se deben identificar los factores de riesgo que, en principio, son aquellos a los que anteriormente se ha hecho referencia de forma general (ver tabla 1). Hay ciertos AINE que deben evitarse, pues con ellos se ha detectado una frecuencia de efectos secundarios mayor. A destacar:

- Aspirina: mayor incidencia de sangrados.
- Fenamatos: aumento del riesgo de colitis difusas.
- Indometazina: perforación intestinal.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado no inducir estas lesiones, no aumentando la permeabilidad mucosa, ni la inflamación, ni anemia, como signo de lesiones intestinales sangrantes inducidas por estos fármacos <sup>4</sup>.

## INDIVIDUALIZACIÓN DEL PACIENTE EN LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LESIONES POR AINE

En la prevención de las lesiones del tracto digestivo inducidas por la toma de AINE, podemos tener en cuenta tres vertientes distintas: la de la profilaxis en pacientes que inician la toma de AINE; el tratamiento de las lesiones tras la retirada de los AINE y posterior prevención de más complicaciones y el tratamiento de las lesiones en aquellos pacientes en los que éstos no pueden ser retirados por la razón o razones que sea (cardiópatas, patología osteoarticular, etc.). Asimismo, deberemos tener en cuenta los probables factores de riesgo de cada paciente, tanto en el terreno cardiovascular como en el gastrointestinal a fin de establecer una terapia adecuada.

### **Prevención de lesiones gastrointestinales en paciente que va a iniciar la toma de AINE**

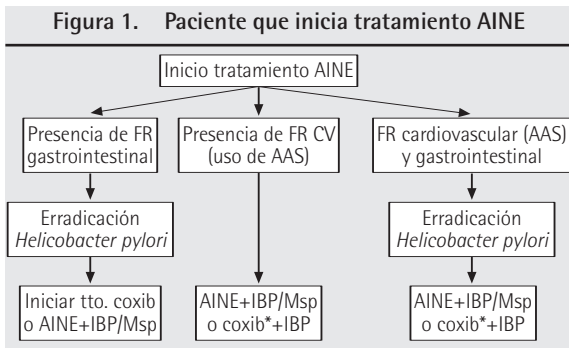
En estos pacientes, lo primero que hay que plantearse es la existencia de factores de riesgo asociados a la toma de éstos (véase tabla 1). Seguidamente, debemos plantear la idoneidad de erradicación o no del *Helicobacter pylori* (ver capítulo correspondiente).

Como tratamiento AINE podemos dar AINE clásicos o COX-2 selectivos. Mención diferenciada exige el tratamiento con AAS a dosis bajas.

Si el paciente va a seguir tratamiento con un AINE clásico y presenta factores de riesgo, deberemos pro-



Figura 1. Paciente que inicia tratamiento AINE



\* Coxib a dosis bajas (p. ej. celecoxib a 200 mg/día). Considerar que de acuerdo a la EMEA, en la existencia de historia previa de accidentes cardio o cerebrovasculares el uso de coxibs no está indicado y el uso de AINE clásicos se ha de hacer a las dosis menores efectivas y durante el menor tiempo posible.

poner un tratamiento de protección gastrointestinal con IBP a dosis estándar y vigilar la evolución del tratamiento. Otra alternativa es iniciar tratamiento con coxibs. Si surgieran complicaciones, deberemos cambiar la pauta analgésica a la mínima efectiva y/o el tipo de AINE según la patología a tratar y continuar con el tratamiento gastroprotector.

En los pacientes que inician tratamiento con AINE, podría considerarse la erradicación del *Helicobacter pylori*, ya que es en estas circunstancias donde se ha visto que reduce la incidencia de úlceras pépticas y complicaciones. La erradicación también podría ser beneficiosa en el paciente de riesgo que inicia tratamiento con AAS a dosis bajas.

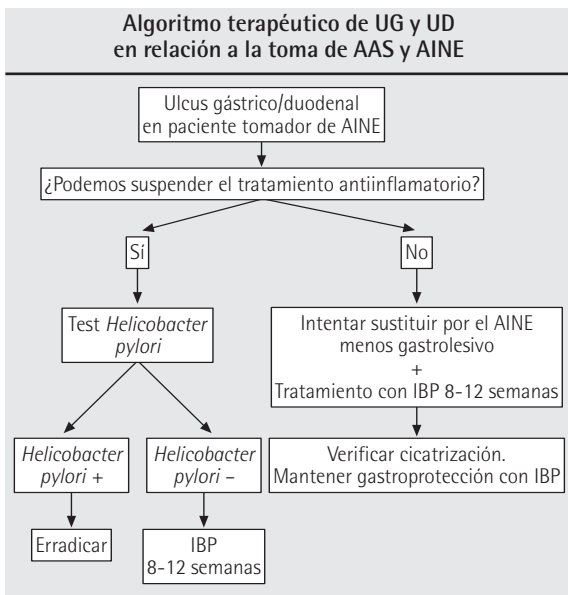
En el paciente de riesgo alto con historia previa de úlcus o hemorragia digestiva por úlcus, considerar que

el tratamiento de elección si se va a dar AINE es: erradicación del *Helicobacter pylori*, celecoxib a dosis de 200-400 mg/día + IBP.

## Tratamiento de las lesiones gastrointestinales por AINE

Lo primero que hay que preguntarse ante un paciente que tiene una lesión péptica inducida por AINE es si ese fármaco puede retirarse previo tratamiento de la lesión con los fármacos precisos. Si es así, bien cambiando de antiinflamatorio a otro menos lesivo como el paracetamol hasta dosis de 4 g al día, o bien suspendiéndolo, porque la patología para la que se indicó lo permita. Una vez retirado el AINE, el tratamiento es igual al que se haría si la lesión estuviera inducida por otras causas distintas a los AINE; es decir, la pauta habitual sería terapia con IBP de 8 a 12 semanas, lo que posee un poder de remisión de las lesiones del 100% aproximadamente. Otros tratamientos antiulcerosos serían posibles en estas circunstancias (misoпростol, anti-H2, sucralfato...), pero dada la eficacia de los IBP su utilización es residual.

Si se tiene que mantener el tratamiento con AINE, se debe considerar reducir la dosis del mismo, cambiar quizás a dosis bajas de coxibs y añadir IBP a dosis estándar o doble. Las tasas de cicatrización son menores, no pasando del 80% en úlcera gástrica y del 95% con la úlcera duodenal. Si pasadas 8-12 semanas de tratamiento la úlcera no cicatriza se debe interrumpir el tratamiento con AINE.



En el caso de haberse producido lesiones del tracto digestivo inferior, se debe interrumpir el tratamiento con AINE y reiniciarlo si es posible con coxib.

### CONVENIENCIA DE LA ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI*

La realización del test y la erradicación del *Helicobacter pylori* es una medida que pudiera hacerse en todo paciente que fuera a tomar AINE, ya sea aspirina a bajas dosis, AINE clásico o COX-2 con independencia de factores de riesgo o no asociados. Esta medida no es, sin embargo, coste-efectiva. Sin embar-

go, si hay ciertos pacientes que ante la previsible toma de AINE deberían ser testados y tratados de la infección por *Helicobacter* por *existir evidencia* de menores complicaciones gastrointestinales por tratamiento AINE:

- Todo paciente con historia previa de ulcus péptico.
- Pacientes con úlcera péptica sangrante que necesitan tratamiento AINE deberían tomar la combinación COX-2 + IBP además de realizar el test del *Helicobacter pylori* y erradicarlo si éste saliera positivo.
- Los pacientes con ulcus gástrico o duodenal secundario a tratamiento AINE, sólo si éste puede suspenderse, pues de lo contrario la erradicación no parece aportar beneficio adicional al tratamiento con IBP.
- Pacientes con ulcus péptico por AAS, donde se demuestra la erradicación tan eficaz como la gastroprotección a corto plazo. Si el tratamiento es a largo plazo debe añadirse IBP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herrerías Gutiérrez JM, Amador Romero FJ. Gastroenterología y Hepatología en Atención Primaria. Grupo Aula Médica S.L.; 2002.
2. Ferrándiz Santos J, Mataix Sanjuán A. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. *Terapéutica en APS*. FMC 2004; 11 (10): 641-50.

3. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: Benefits and risks of therapeutic strategies. *Annals of medicine* 2006; 000: 1-14.
4. Ponce García J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología, 2.ª edición. <http://www.manualgastro.es>.
5. Enrique Domínguez-Muñoz J. El paciente con síntomas digestivos. Guía práctica de actuación diagnóstico-terapéutica. Barcelona: EDIKA MED; 2001.



# Protección gastrointestinal en situaciones especiales

---

Dr. Fernando Sabio Reyes

*Médico Especialista en Medicina de Familia.*

*Unidad de Urgencias y Cuidados Críticos  
del Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada*

---

## USO DE CORTICOIDES Y ANTICOAGULANTES

El riesgo de hemorragia por úlcera péptica aumenta en presencia de anticoagulantes. Los anticoagulantes no son ulcerogénicos *per se*, pero exponen al paciente a un riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal. Se considera que posiblemente el sangrado que se asocia con estos fármacos es probablemente resultado de lesiones preexistentes en el tracto gastrointestinal, que pudieran estar relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* y sobre todo con el uso coincidente de otros fármacos gastrolesivos como AINE y AAS. Por este motivo, el uso de AINE o aspirina en pacientes anticoagulados debe evitarse, y si se hace, éstos deben asociarse al uso de antisecretores (IBP) en la prevención de lesiones del tracto gastrointestinal, aunque su efecto protector parece menor al observado en otras circunstancias.

En cuanto a los corticoides, la evidencia es menos definitiva. No parece que, de manera independiente, aumenten el riesgo de hemorragia, pero sí cuando se asocian a AINE.

## USO DE AGENTES ANTIPLAQUETARIOS (CLOPIDOGREL, TICLOPIDINA, DIPIRIDAMOL Y ASPIRINA A DOSIS BAJAS)

La mayoría de pacientes con factores de riesgo cardiovascular necesitan tratamiento con dosis bajas de AAS por su efecto antiplaquetario debido a la inhibición de la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub>, sustancia que facilita la agregación plaquetaria. Algunos estudios han determinado distintos factores de riesgo asociados con la aparición de complicaciones gastrointestinales altas entre los pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas. Muchos de estos factores de riesgo para el uso de AAS a dosis bajas han sido también identificados para otros AINE como factores de riesgo (tabla 1).

La mayoría de los estudios están de acuerdo en que a menor dosis de AAS, menor riesgo, de forma que la dosis de 100 mg/día, recomendada para profilaxis cardiovascular, ofrece la mejor relación riesgo-beneficio.

**Tabla 1. Factores de riesgo para daño gastrointestinal alto en pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas**

1. Altas dosis de AAS.
2. Historia de úlcera péptica o complicaciones ulcerosas.
3. Historia de sangrado gastrointestinal.
4. Uso de AINE no selectivos o COX-2.
5. Edad superior a 70 años.
6. Uso simultáneo de anticoagulantes.
7. Enfermedad severa.
8. Infección por *Helicobacter pylori*.

Tomada de Lanás y Scheiman. En: Current Medical Research and opinion. Vol. 23. N.º 1, 2007, con permiso del autor.



El antecedente de úlcera péptica y complicaciones ulcerosas aumenta al triple el riesgo de sangrado con el uso de AAS. El exceso de riesgo para complicaciones gastrointestinales atribuibles al uso de AAS a dosis bajas va ligado a la edad en ambos sexos, sobre todo a partir de los 60 años.

La combinación de aspirina con AINE o coxib aumenta el riesgo gastrointestinal de complicaciones.

El uso combinado de anticoagulantes y dosis bajas de AAS aumenta el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal tanto alto como bajo.

La presencia del *Helicobacter pylori* supone un factor de riesgo independiente para el sangrado gastrointestinal y se asocia con un mayor riesgo en pacientes que toman AAS a dosis bajas, de forma que la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera o sangrado gastrointestinal supone una reducción del riesgo de complicaciones, tanto en tomadores de AAS como en el resto de pacientes.

El riesgo de sangrado gastrointestinal asociado a fármacos antiplaquetarios no-aspirina (tienopiridinas) es similar al observado con el uso de AAS, a dosis bajas el efecto protector de los antisecretores se ha demostrado en un estudio reciente. El hecho de que este grupo de fármacos no afecte a la actividad de la enzima COX, y por lo tanto no dañaría la mucosa gástrica por esta vía, hace pensar que las lesiones asociadas al uso de estos fármacos vengán determinadas por lesiones preexistentes inducidas por otros agentes.

Se proponen distintas estrategias para reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales con el uso de AAS a dosis bajas: usar alternativas como fármacos antiplaquetarios tipo clopidogrel o ticlopidina asociados a gastroprotectores como IBP, misoprostol o anti-H2 y la erradicación del *Helicobacter pylori* de forma previa al uso de AAS. En cualquier caso, los pacientes que precisen de forma simultánea de AAS y AINE deberían usar los de menor efecto gastrolesivo (tabla 2). La evidencia demuestra que el uso de IBP es la estrategia más efectiva en la reducción del riesgo de complicaciones gastrointestinales en tomadores de AAS a dosis bajas con factores de riesgo.

## PROTECCIÓN GASTROINTESTINAL EN INSUFICIENCIA RENAL

El uso de fármacos gastroprotectores en pacientes con insuficiencia renal no debe considerarse a menos que desarrollen gastritis hemorrágica. En ese caso el ajuste de dosis debe ser tenido en cuenta. Es importante señalar que los AINE y el AAS pueden dañar seria-

**Tabla 2. Recomendaciones en reducción del riesgo gastrointestinal en tomadores de AAS con factores de riesgo**

1. Usar la menor dosis efectiva de AAS (< 100 mg/día).
2. Cotratamiento con IBP, misoprostol o anti-H2.
3. Erradicación del *Helicobacter pylori*.
4. Usar IBP en pacientes en cotratamiento con AAS y AINE o COX-2.
5. Añadir IBP a clopidogrel en pacientes con riesgo de evento gastrointestinal.

Tomada de Lanas y Scheiman. En: Current Medical Research and opinion. Vol. 23, N.º 1, 2007, con permiso del autor.

mente la función renal y, por tanto, estos fármacos deben evitarse. En caso de precisarse, su uso debe hacerse con extrema cautela y asociados a gastroprotección.

Los antiácidos a base de aluminio o magnesio pueden producir alteraciones electrolíticas en insuficiencia renal, no así el *sucralfato*, que tiene eliminación mayoritariamente fecal.

Los anti-H<sub>2</sub> tienen disminuida su excreción renal en casos de insuficiencia renal moderada o grave, por lo que se recomienda aumentar el intervalo posológico.

Los IBP están contraindicados en casos de insuficiencia renal grave. *Misoprostol* no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal (tabla 3).

**Tabla 3**

Fármaco	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Ajuste de dosis
<i>Cimetidina</i>	50-80 ml/min 10-50 ml/min < 10 ml/min	100%: 400 mg/12 h 75%: 300 mg/12 h 50%: 400 mg/24 h
<i>Ranitidina</i>	50-80 ml/min 10-50 ml/min < 10 ml/min	100%: 150 mg/12 h 75%: 225 mg/24 h 50%: 150 mg/24 h
<i>Famotidina</i>	50-80 ml/min 10-50 ml/min < 10 ml/min	100%: 20 mg/12 h 100%: 20 mg/12 h 50%: 20 mg/24 h
<i>Nizatidina</i>	50-80 ml/min 10-50 ml/min < 10 ml/min	100%: 150 mg/12 h 50%: 150 mg/24 h 25%: 150 mg/48 h
<i>IBP</i>	< 30 ml/min	Contraindicados
<i>Misoprostol</i>	No modificar dosis.	

Tomada de *Guía Farmacoterapéutica Fisterra* ([www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)), con la autorización expresa de Fisterra.

## PROTECCIÓN GASTROINTESTINAL EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En estas circunstancias se deben evitar, en la medida de lo posible, fármacos que puedan inducir o agravar efectos secundarios, como los AINE, que pueden precipitar una insuficiencia renal funcional. En cuanto a los gastroprotectores, se recomienda disminuir la dosis en insuficiencia hepática moderada-severa con los antagonistas H2 por el riesgo de confusión, mientras que en casos de hepatopatía crónica, *famotidina* ha mostrado ser segura y no requiere ajuste de dosis.

La dosis máxima de IBP en insuficiencia hepática severa no debe superar los 20 mg/día. Con *misoprostol* no hay datos disponibles sobre seguridad en este caso.

## CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO

Existen escasos datos sobre la posibilidad de un incremento del riesgo de lesión gastrointestinal en la población general que consume habitualmente alcohol o tabaco. Una revisión sistemática determina que el tabaquismo incrementa el riesgo 2,2 (IC 95%, 2,0-2,3).

## USO DE INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Este grupo de fármacos, usados en el tratamiento de la depresión debido a su eficacia similar a los antidepresivos tricíclicos, tiene como efecto indesea-

ble la asociación con sangrado digestivo. La revisión epidemiológica muestra que los ISRS pueden causar este efecto tanto en tratamientos aislados como en combinación con AINE o dosis bajas de AAS, actuando de forma sinérgica, lo que se estima en una tasa de 3,1 por 1.000 tratamientos/año en población general, 4,1 por 1.000 tratamientos/año en pacientes mayores de 80 años y 11,7 por 1.000 tratamientos-año en pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal. En estos casos está indicado el uso de gastroprotección.

## PROTECCIÓN GASTROINTESTINAL EN NIÑOS

En menores de 18 años no existen datos concluyentes sobre tolerancia y eficacia con la administración de IBP, así como de antiácidos. Entre los antagonistas H<sub>2</sub>, sólo *ranitidina* tiene indicación para el tratamiento tanto de úlcera gástrica como duodenal con dosis de 2-4 mg/kg/día en dos tomas vía oral.

## PROTECCIÓN GASTROINTESTINAL EN EL EMBARAZO

La dispepsia es una consecuencia normal a lo largo del embarazo. Está causada por una disminución del tono del esfínter esofágico inferior debido al efecto de la progesterona. Efectos graves debido al reflujo gastroesofágico, así como la necesidad de estudios endoscópicos no son habituales. En caso de ser necesaria la protección gastrointestinal, los antiácidos y el sucral-

fato constituyen la primera opción de tratamiento, ya que han demostrado no ser teratógenos ni alcanzar suficiente concentración en la leche materna como para producir efectos en el lactante, sobre todo los no absorbibles (hidróxido de aluminio y magnesio). La dosis de aluminio habitual no tiene efectos sobre el feto.

El bicarbonato sódico no se aconseja por el riesgo de alcalosis metabólica y retención hidrosalina en la madre o el feto (categoría B de la FDA). No se conoce si hay distribución a la leche materna, por lo que se debe utilizar con precaución.

Entre los anti-H<sub>2</sub>, famotidina ha demostrado no ser teratógena (categoría B), por lo que se acepta su uso cuando está indicado. Ranitidina se considera bastante segura. Existe un riesgo leve durante la lactancia, ya que se concentra demasiado en leche materna; no se han publicado efectos a largo plazo. Nizatidina y cimetidina tienen categoría C y no se aconsejan por el aumento de incidencia de abortos, bajo peso y efecto antiandrogénico en modelos animales. Durante la lactancia se distribuyen en leche materna y alcanzan mayor concentración que en sangre, por lo que se recomienda suspender la lactancia o el tratamiento.

Los IBP no han demostrado tener efectos teratógenos o sobre el neonato, entre ellos, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol tienen categoría B y están indicados en esofagitis grave en casos en que no son suficientes las medidas dietéticas y los anti-H<sub>2</sub>, mien-

tras que omeprazol y lansoprazol tienen categoría C, por lo que tampoco están recomendados en la lactancia.

## BIBLIOGRAFÍA

Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8.

Laine L. The role of proton pumps inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev gastroenterol disord* 2003; 3 (suppl 4): S30-S39.

Hawkey CJ, Lanas A. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001; 110: 79S-100S.

Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1945-53.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial [Celecoxib Long term Arthritis Safety Study]. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247-55.

Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507-15.

Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter Pylori and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.

Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRI and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006; 20 (2): 143-51.

Richter JE. The management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1; 22 (9): 749-57.



# Interacciones en el paciente polimedicado

---

Dr. Fernando Sabio Reyes

*Médico Especialista en Medicina de Familia.*

*Unidad de Urgencias y Cuidados Críticos  
del Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada*

---

## PROTECTORES DE LA MUCOSA GÁSTRICA

### **Hidróxido de aluminio y magnesio**

Interfieren la absorción de las sales de hierro, tetraciclinas, quinolonas, fenotiazinas, digoxina, fluoruros e indometacina. La administración junto con dicumarínicos puede aumentar la absorción de éstos.

Se debe espaciar al menos 1-2 horas la administración conjunta con los siguientes fármacos para evitar interacciones: antagonistas H<sub>2</sub>, AINE, isoniacida, corticoides y propanolol.

### **Sucralfato**

Disminuye la absorción de: fenitoína, tetraciclinas, vitaminas liposolubles, ciprofloxacino, digoxina, quinidina, teofilina, sales de hierro y dicumarínicos.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub>

### **Cimetidina**

Sus interacciones se derivan de su unión al citocromo P450 a nivel hepático.

Aumenta la acción de: anticoagulantes orales, anti-depresivos tricíclicos, fenitoína y carbamacepina, propanolol y nifedipino, metronidazol, procainamida y lidocaína, benzodiacepinas, disulfiram, teofilinas, isoniácida y anticonceptivos.

Disminuye la acción de: ketoconazol y fluconazol, sales de hierro, indometacina, tetraciclinas.

Su acción es disminuida por: hidróxido de aluminio y magnesio y metoclopramida.

Su acción es aumentada por fenobarbital.

## **Ranitidina y famotidina**

Comparten la mayoría de las interacciones de cimetidina pero en menor grado, dado que su unión al citocromo P450 es 5-10 veces menor.

## **MISOPROSTOL**

No presenta interacciones significativas. Sólo parece disminuir su eficacia en presencia de alimentos.

## **INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**

Todos los IBP sufren una gran metabolización hepática por la vía del citocromo P450, principalmente a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19. Esta última tiene polimorfismo genético, de forma que el grado metabolizador del paciente (extenso o escaso) influirá en el metabolismo de los IBP.

**Tabla 1. Interacciones de los IBP**

Fármaco (F)	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Acenocumarol		F (?)			
Alprazolam	F ( metabolismo)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	
Ampicilina	F ( absorción)	IBP ( absorción)			
Antiácidos					F ( biodisp.)
Atorvastatina					
Carbamacepina	F ( metabolismo)	No determinada	Ninguna	No determinada	
Claritromicina	F inhibe metabolismo del IBP	Interacción menor	No determinada	No determinada	
Cloracepto	F ( metabolismo)				
Diacepam	F ( metabolismo)	Ninguna	Ninguna	Ninguna	
Digoxina	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)
Fenitoína	F ( metabolismo)	Ninguna	Ninguna	Ninguna	
Hierro	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)
Ketoconazol	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)	F ( absorción)
Metotrexato	F ( exc. renal)	No determinada	No determinada	No determinada	
Midazolam	F ( metabolismo)				
Nifedipino	F ( absorción)	No determinada	F ( absorción)	No determinada	
Sucrealfato		IBP ( absorción)			
Teofilina	Ninguna	F ( metabolismo)	Ninguna	Ninguna	

Tomado y modificado de CADIME (1) por el autor.

No queda claro si la afectación de la isoenzima CYP2C19 es mayor con el omeprazol que con rabeprazol. Al contrario, la metabolización de los IBP por el isoenzima CYP3A4 no parece inducir interacciones, por este motivo, el omeprazol no ha demostrado interaccionar con medicamentos que se metabolizan por esta vía como: ciclosporina, estradiol y anticonceptivos orales, lidocaína o quinidina.

Con cualquiera de los IBP las interacciones son de carácter moderado y escasa significación clínica y en cualquier caso, corregibles con el ajuste de dosis (tabla 1).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME 2005. Vol. 21, n.º 3.
2. Stockley. Interacciones farmacológicas. Primera edición 2004.

INS-84-0909-L Fecha de elaboración: septiembre 2007

*Patrocinado por*

