

Artículo de revisión

Seguridad gastrointestinal de los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) administrados por vía oral.

Gastrointestinal safety of oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID).

Por Farm. Esp. Roxana Elizabeth Badesso¹, Farm. Esp. Carolina Bustos-Fierro¹, Farm. Esp. María Laura Seguro¹, Farm. Esp. Graciela Nuñez¹, Mag. Carolina Beatriz Romañuk², Dra. Sonia Andrea Naeko Uema² y Dra. María Eugenia Olivera².

meoliver@fcq.unc.edu.ar

¹ Posgraduadas y ² docentes-investigadoras de la Especialización en Farmacia Hospitalaria. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos más empleados en la práctica clínica. Todos los AINE, pueden ocasionar reacciones adversas que –en ocasiones– pueden ser graves y amenazar la vida del paciente. Los riesgos asociados a los AINE pueden variar entre los distintos fármacos que componen este grupo terapéutico. Entre las más importantes se destacan las complicaciones gastrointestinales (perforación, úlcera, hemorragias) y las alteraciones cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio), que constituyen una de las principales causas de abandono del tratamiento. En este trabajo, se detallan las evidencias actualmente disponibles en relación a los riesgos gastrointestinales de los AINE así como las consideraciones y recomendaciones para su uso seguro.

Palabras clave

AINE * vías de administración* seguridad *efectos adversos *recomendaciones* farmacia hospitalaria.

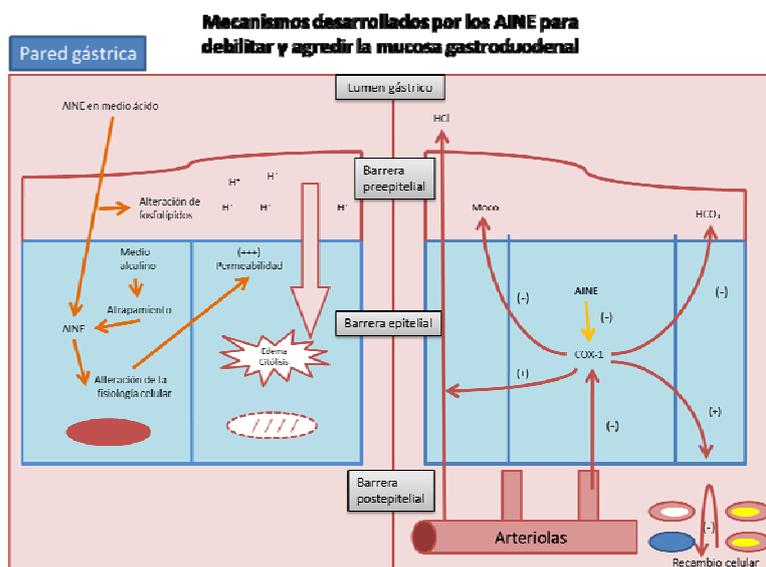
Abstract:

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used drug classes in clinical practice. All NSAIDs can cause adverse reactions. Some of them can be severe and life-threatening. The risks associated with NSAIDs may vary among the therapeutic group. Gastrointestinal complications (perforation, ulcer, bleeding) and cardiovascular disorders (stroke, myocardial infarction) are the most important adverse events and are the major cause of treatment discontinuation. In this bulletin the evidence currently available regarding the gastrointestinal risks of NSAIDs and the considerations and recommendations for safe use are detailed.

Keywords

NSAIDs * administration route * safety* adverse effects * recommendations * hospital pharmacy.

Resumen gráfico:



Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica. (1,2) En general, pueden recomendarse para tratar desde un simple dolor de origen musculoesquelético o neurológico hasta la dismenorrea. Por esta razón, la población diana a la que pueden prescribirse estos fármacos es amplia y muy heterogénea, por lo que la respuesta puede variar de un individuo a otro. Por otro lado, en los procesos de características mecánicas, como la artrosis, se deben valorar otros tratamientos como el ejercicio, rehabilitación y la prescripción de fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis o *Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis* (SYSADOA, que incluye sulfato de glucosamina, condroitin sulfato, diacereína y ácido hialurónico). (3,4)

Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos más empleados en la práctica clínica. Entre los más comúnmente utilizados se pueden mencionar aspirina, diclofenaco, dipirona (metamizol), ibuprofeno, piroxicam y ketorolaco. (3) Actúan a través de la inhibición de la enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas: la ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas de esta enzima: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La COX-1 es la forma constitutiva de la enzima, por lo que se encuentra normalmente en casi todos los tejidos, donde regula la homeostasis vascular, mantiene el flujo sanguíneo renal y gastrointestinal, la función renal, la proliferación de la mucosa intestinal, la función plaquetaria. Además, tiene un efecto citoprotector a nivel gastrointestinal. Por otra parte, COX-2 es inducible y se expresa en los tejidos en respuesta a estímulos provocados por mediadores químicos como el factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento epidérmico, lipopolisacáridos, factor activador de plaquetas y citocinas proinflamatorias. El resultado de la activación de COX-2 es la producción de mediadores del dolor y la inflamación. (1, 5)

Los diferentes AINE actúan al suprimir a ambas isoenzimas (no selectivos) o bien a la COX-2 de manera preferencial (selectivos). Los inhibidores de COX-2 (COXIB) anulan casi de manera selectiva o en mayor proporción a la COX-2 y carecen de efecto inhibitorio significativo sobre la COX-1 en los límites posológicos utilizados en la clínica. (1, 5)

En la Tabla 1 se presentan los AINE formulados para administración oral que actualmente se comercializan en Argentina. (6, 7)

Precauciones, contraindicaciones y advertencias.

Todos los AINE, pueden ocasionar reacciones adversas que –en ocasiones– pueden ser graves y amenazar la vida del paciente. Aunque tomar ocasionalmente un AINE es seguro, su administración crónica para el tratamiento del dolor es riesgosa. (8)

Las reacciones adversas pueden variar entre los distintos fármacos que componen este grupo terapéutico (Tabla 2). Entre las más importantes, se destacan las alteraciones cardiovasculares y las complicaciones gastrointestinales, que constituyen una de las principales causas de abandono del tratamiento. (9-15)

En este trabajo, se detallan las evidencias disponibles en la actualidad en relación a los riesgos gastrointestinales de los AINE; así como las consideraciones y recomendaciones para evitar la aparición de los efectos adversos más frecuentes y/o potencialmente graves.

Es importante destacar que ante la presencia de ciertos síntomas se deberá concurrir urgente al centro de salud más cercano (problemas respiratorios, dificultad en el habla, debilidad en hemicuerpo, dolor de pecho, inflamación de la cara o garganta) o bien discontinuar el uso (náuseas, hematemesis, mayor debilidad de lo habitual, presencia de sangre en heces o heces alquitranadas, piel u ojos con tinte amarillo, erupción cutánea, dolor estomacal, aumento inusual de peso, síntomas gripales, inflamación de piernas, brazos, manos o pies). (14)

Se han informado las siguientes contraindicaciones para los AINE (5, 9-12, 16,17):

- Embarazo y lactancia.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- Hipertensión.
- Hipercolesterolemia / Dislipemia.
- Historia previa de eventos cardiovasculares.
- Enfermedad arteriosclerótica renal.
- Historia de úlcera péptica o gastroduodenal.
- Cirrosis hepática.
- Alcoholismo.
- Trastornos hematológicos.
- Hipersensibilidad a la aspirina o algún otro AINE.
- Consumo concomitante con: corticoides, antihipertensivos (Inhibidores de la Enzima Conversora de la Angiotensina, betabloqueantes, tiazídicos), anticoagulantes (warfarina, acenocumarina), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel), litio, metotrexato, digoxina, sulfonilureas.

Tabla 1: Principales AINE con autorización de comercialización en Argentina

AINE	Presentación	Asociaciones frecuentes	t _{1/2}	Dosis máxima
Aspirina*	50-80-81-100-325 mg	comprimido recubierto	≥ 4 h	2600 mg/día en 3-4 dosis
	100-500 mg	comprimido		
Diclofenaco Potásico	500 mg	jarabe	< 4 h	200 mg/día en 2-3 dosis
	25-50-75 mg	comprimidos		
	25 mg	cápsulas blandas		
Ibuprofeno	100-200 mg/ 2-4 g	suspensión	< 4 h	2400 mg/día en 3-4 dosis
	200-400-600-800 mg	comprimidos		
	120-200-400-600 mg	comprimidos recubiertos		
	100-200 mg	comprimidos masticables		
	400-600 mg	cápsulas blandas		
Dipirona (Metamizol)	50 g/100 ml	gotas	< 4 h	3-4 g/día No debe usarse por periodos prolongados
	5 g/100 ml	jarabe		
	500 mg	comprimidos		
Celecoxib*	100-200 mg	cápsulas	≥ 4 h	400 mg/día en 2 dosis
	Diclofenaco sódico	25-50-75-100 mg	comprimidos recubiertos	≥ 4 h
	25 mg	cápsulas blandas de rápida acción		
	100 mg	cápsula con microgránulos de acción prolongada		
	150 mg	comprimidos rapiretard		
Indometacina	75 mg	cápsulas de liberación lenta	≥ 4 h	150 mg/día en 2-3 dosis.
Ketorolaco*	10-20 mg	comprimidos recubiertos	≥ 4 h	40 mg/día en 3-4 dosis no utilizar por más de 5 días
	10 mg	comprimido sublingual		
Meloxicam	7,5-15 mg	comprimidos	≥ 4 h	15 mg/ día en una dosis
Naproxeno	250-500- mg	comprimidos	≥ 4 h	1000 mg/día en 2-3 dosis No tomar por más de 10 días o más de 6 meses en casos crónicos.
	100 mg	cápsulas		
	500 mg	comprimidos de liberación modificada		
Piroxicam*	20 mg	comprimidos	≥ 4 h	40 mg /día en 2 dosis. No tomar por más de 7 días
	20 mg	comprimidos recubiertos		

*requieren ajuste de la dosis en pacientes con función renal o hepática alterada

Además, se deben administrar con precaución en pacientes con infección, asma, trastornos alérgicos y en personas mayores de 65 años. Diversos estudios, muestran que el daño gastrointestinal por AINE es dependiente de la dosis y del riesgo relativo (RR) de sangrado según el tipo de AINE administrado. Además, es proporcional al grado de acidez del fármaco (pKa). Por ejemplo, el celecoxib tiene un bajo riesgo de complicaciones gastrointestinales, presenta un RR de 1,42 y un pKa mayor a 7, mientras que los AINE convencionales no selectivos se vinculan con un riesgo mayor. Por ejemplo, el ketorolaco (RR: 14,54) y el piroxicam (RR: 9,94) tienen un riesgo mayor que el naproxeno (RR: 5,63), ketoprofeno (RR: 5,4), indometacina (RR: 4,15) y diclofenaco (RR: 3,98). El ibuprofeno (RR: 2,6) tiene el riesgo más bajo dentro de los AINE convencionales. Es importante destacar que la combinación de los factores de riesgo, tanto los propios del paciente, como aquellos relacionados con el fármaco, presenta un efecto aditivo. (18)

Fisiopatología de las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE

Todos los AINE son ácidos débiles y solubles en lípidos, lo que les confiere propiedades tensioactivas. Los AINE convencionales tienen en común tres acciones bioquímicas que contribuyen al daño celular, aunque varían en su potencia para llevar a cabo cada uno de estos efectos. (3) En primer lugar, los AINE interactúan con la membrana de la superficie y con los fosfolípidos de las mucosas provocando de este modo daños superficiales. (4)

En segundo lugar, durante el proceso de absorción, una proporción de los AINE administrados queda retenida en la superficie de las células epiteliales y alcanza altos niveles de concentración. Esto da lugar a la fosforilación oxidativa mitocondrial resultando en una disfunción celular. Normalmente, esto no sería tan importante debido a la rápida renovación de las células epiteliales. Sin embargo, cuando los medicamentos se ingieren con regularidad, se repiten las consecuencias de estos efectos. Asimismo, deben sumarse los factores agresivos existentes dentro del tracto gastrointestinal, como el ácido y la pepsina en el estómago y ácidos biliares y bacterias en el intestino delgado. El aumento de la exposición de la mucosa a estas sustancias amplía el daño celular a daño en el tejido. (3, 5)

En tercer lugar, la inhibición de la COX-1, por parte de los AINE, produce disminución del flujo sanguíneo microvascular, disminución de la

secreción de moco, aumento de la producción de ácido en el estómago y reducción de la proliferación celular, provocando inflamación, erosiones y úlceras. Por este motivo, los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 se vinculan con menor riesgo de lesión gastrointestinal. Varias combinaciones de estas tres acciones conducen al daño. (5)

Tabla 2: Efectos Adversos causados por los AINE.

Sistema afectado	Reacciones adversas descritas
Digestivo	Dispepsia, gastritis, pirosis, úlceras y hemorragias digestivas. Náuseas, diarrea. Insuficiencia hepática, hepatotoxicidad.
Circulatorio	Aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio. Aumento del tiempo de sangría, anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, aterotrombosis, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, angioedema, vasodilatación facial.
Urinario	Nefropatía, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, retención de sodio, agua y potasio, toxicidad renal, hematuria.
SNC	Mareos, vértigo, ansiedad, somnolencia, confusión, dolor de cabeza, depresión. Accidente cerebro-vascular.
Oculares y óticos	Pérdida de la audición y agudeza visual, cambios de percepción de colores, visión borrosa, tinnitus.
Óseo	Disminuye el proceso de consolidación ósea por causa de una disminución del nivel de prostaglandinas.
Respiratorio	Rinorrea, asma, broncoespasmo.
Piel	Rash, Síndrome de Stevens-Johnson.
Otros	Cierre prematuro del ductus arterioso, infertilidad reversible. Síndrome de Reye. Shock anafiláctico. Fiebre.

Complicaciones gastrointestinales producidas por AINE

Los efectos adversos gastrointestinales incluyen una amplia gama de síntomas, lesiones y complicaciones en diversos puntos del tracto gastrointestinal. A nivel gástrico y duodenal, los AINE pueden producir lesiones agudas de la mucosa, tales como petequias, erosiones o lesiones más graves como úlceras. Las mismas pueden presentar algunas complicaciones, entre ellas hemorragia, perforación u obstrucción, produciendo, en algunos casos, la muerte. (5, 19,20)

La incidencia de daño inducido por AINE en el intestino delgado es elevada. Pueden presentarse úlceras en yeyuno e íleon, estenosis y enteropatía, que pueden manifestarse en la forma de sangrado oscuro, anemia por deficiencia de hierro, mala absorción intestinal o enteropatía perdedora de proteínas. (5)

En el colon, los AINE pueden ocasionar úlceras, estenosis y colitis microscópica. Además, pueden aumentar el índice de complicaciones (perforación, sangrado y hemorragia recurrente) en pacientes con afecciones preexistentes, como enfermedad diverticular o enfermedad inflamatoria intestinal. Los estudios sobre un riesgo incrementado de desarrollar colitis isquémica han arrojado resultados inconsistentes. (20-23)

Consideraciones para utilizar con seguridad los AINE y reducir los efectos adversos a nivel gastrointestinal (5, 7, 9-15)

- En el caso de utilizar la vía oral, se recomienda la ingesta de los AINE preferentemente con las comidas y con abundante agua. Tratar de permanecer de pie o sentado 15 a 30 minutos luego de la toma.
- Prescribir AINE a dosis bajas y durante el menor tiempo posible.
- Utilizar aquellos AINE que presenten menor RR de sangrado gastrointestinal.
- Se deberán extremar los cuidados en: (i) pacientes mayores de 65 años o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal u otras patologías relacionadas, (ii) aquellos que utilicen en forma concomitante, ya sea 2 o más AINE o anticoagulantes.

Referencias

1. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9° Ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 1996.
2. Sweetman SC. The Complete Drug Reference. Martindale. 36th edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
3. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud* (2011) 35: 88-95.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Ref.01/2014; [consulta enero 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>

5. Lugo A. Lesión gastrointestinal por AINE/COXIB y su tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* (2010). 75 (1): 22-25.

6. Doubova SV. et al. Guía de práctica clínica para la utilización de los analgésicos – antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor. México. (2006)

7. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC) [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); [consulta marzo de 2014]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/

8. Green, Gary A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2." *Clinical cornerstone* (2001). 3 (5): 50-59.

9. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *Infac.* (2008)16 (4):17-22.

10. Loza E. AINE en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Sociedad Española de Reumatología*. Madrid. España. (2011).

11. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. *Bol Ter Andal.* (2005) 21(3)

12. Lanás A. Efectos secundarios gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos y costes en el Sistema Nacional de Salud. *An Med Interna*. Madrid (2001) 18(11): 9-11.

13. Vargas E, Cabrera L, Morón A, García M, Soto J, Rejas J. Complicaciones gastrointestinales severas potencialmente relacionadas con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos: coste del tratamiento hospitalario para el Sistema Nacional de Salud de nuestro país. *An Med Interna*. Madrid. (2001) 18: 564-568.

14. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba. Compendio de Protocolos de Dolencia menores y Guías de Pautas Básicas. Protocolo Tratamiento del Dolor. Córdoba. Argentina. (2006).

15. Antman Elliott M., et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association." *Circulation* 115.12 (2007): 1634-1642.

16. Loza E. Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos? *Reumatol Clin.* (2008) 4(5):172-82.

17. Martínez López JA. Revisión sistemática: ¿es seguro el uso de AINE durante el embarazo en mujeres con afección reumática? *Reumatol Clin.* (2008) 4(5):191-6.

18. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract.* (2013) 67 (178): 37-42.

19. Fiorucci S, Mencarelli A, Cipriani S, et al. The bile acid sensor FXR modulates hydrogen sulfide generation in the gastric mucosa and protects

against injury caused by aspirin. Nueva Orleans, LA, USA. (2010).

20. Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med.* (2001)110:12-13.

21. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.*(2006) 24:751-767.

22. Keszthelyi D, Jansen S, Scholtes B, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. Nueva Orleans, LA, USA. (2010).

23. Tsuruoka N, Tominaga N, Shirahama N, et al. NSAIDs accelerated a risk of colonic diverticular hemorrhage: a case-control study. Nueva Orleans, LA, USA. (2010).

