

Els antiinflamatoris no esteroïdals i l'hemorràgia digestiva

La causa més important de morbi-mortalitat deguda a l'ús de fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) és la patologia gastro-intestinal. L'hemorràgia digestiva alta atribuïble a úlceres gàstriques, úlceres duodenals o lesions agudes de la mucosa gàstrica és la manifestació més important d'aquesta toxicitat, tant pel que fa a la seva gravetat com a la seva freqüència. La incidència global d'hemorràgia digestiva alta (HDA) als països industrialitzats oscil·la entre 50 i 150 ingressos hospitalaris per 100.000 habitants i any.¹ L'HDA és molt més freqüent que altres reaccions adverses dels analgèsics i dels AINE. Així per exemple, l'agranulocitosi té una incidència de l'ordre de 4-6 casos per milió d'habitants i any, i l'anèmia aplàstica té una incidència d'1-3 casos per milió d'habitants i any.

La toxicitat gastrointestinal dels AINE

Malgrat que no és un efecte indesitjable rar, el primer cas d'HDA atribuït a l'àcid acetilsalílic (AAS) no es va publicar fins l'any 1938, quan Douthwaite va descriure el cas d'un metge de 41 anys sense antecedents de dispèpsia que havia pres Aspirina® durant 10 dies per a tractar-se una neuritis supraorbitària.³

Uns anys més tard, la introducció en terapèutica d'altres AINE va permetre comprovar que aquests fàrmacs també causaven lesions sobre el tub digestiu similars a les atribuïdes a l'AAS. Dos fets han influït decisivament sobre el coneixement

que actualment tenim de l'HDA produïda per AINE: (1) d'una banda, en els anys seixanta i setanta, l'àmplia difusió de l'endoscòpia amb fibra de vidre va permetre observar directament les lesions mucoses i (2) el descobriment segons el qual aquests fàrmacs inhibeixen la síntesi de prostaglandines va permetre entendre el mecanisme patogènic de la seva toxicitat digestiva.

Aquests precedents han motivat la realització de nombrosos estudis epidemiològics observacionals –de cohorts i de casos i controls– per tal de quantificar el risc d'úlceres gastroduodenal associat al consum d'AAS i d'altres AINE i per a avaluar el risc d'hemorràgia digestiva alta i mort relacionada amb l'úlceres pèptica. La seva revisió permet concloure que el coneixement que es tenia fins fa poc temps sobre la toxicitat gastro-intestinal dels analgèsics i els AINE era limitat: es confirmava i es quantificava el risc d'HDA associat a l'AAS i es descartava un risc de toxicitat gastro-intestinal greu associat al paracetamol. A més, també se sabia que els AINE, globalment considerats, són un factor de risc per patir hemorràgia gastro-intestinal.⁴

El nombre de malalts que cal incloure en un estudi per poder quantificar el risc d'HDA associat a cada AINE en particular depèn de la prevalença del consum d'aquest fàrmac. Com més baixa sigui la prevalença d'ús d'un fàrmac, més elevat serà el nombre de pacients que cal incloure a l'estudi; per aquest motiu, fins fa poc es desconeixia quin era el risc associat a altres salicilats, a les pirazolones i també a cada AINE en particular.

L'estudi sobre l'hemorràgia digestiva associada a l'ús previ d'analgèsics i d'AINE

Per tal d'avaluar l'increment del risc de patir una HDA associat a l'ús d'analgèsics i d'AINE, durant els anys 1987 i 1988 es va dur a terme un estudi multicèntric de casos i controls que va incloure 875 malalts amb HDA i 2.682 controls a diferents hospitals dels Països Catalans.⁵ Durant el període d'estudi es va fer un seguiment diari als serveis d'endoscòpia dels hospitals participants i es van entrevistar tots els malalts que havien ingressat a aquests centres per melenes o hematemesi i amb el diagnòstic endoscòpic d'úlceres gàstrica, úlceres duodenals, lesions agudes de la mucosa gàstrica o duodenitis erosiva. Es van excloure els malalts amb altres diagnòstics endoscòpics –com varices esofàgiques–, els hepatòpates, els no residents a les àrees d'estudi i els que no podien ser entrevistats amb fiabilitat.

Per cada cas es van identificar fins a 4 controls, aparellats segons el sexe, l'edat (± 5 anys) i el centre hospitalari. Els controls es seleccionaven entre els malalts ingressats per malalties agudes no relacionades ni positivament ni negativament amb el consum d'analgèsics i AINE (traumatisme no relacionat amb el consum d'alcohol, apendicitis aguda, altres urgències abdominals i cirurgia electiva per a processos no dolorosos).

Es van entrevistar tots els casos i els seus controls corresponents, per tal de conèixer els detalls sobre el curs clínic de la malaltia, així com

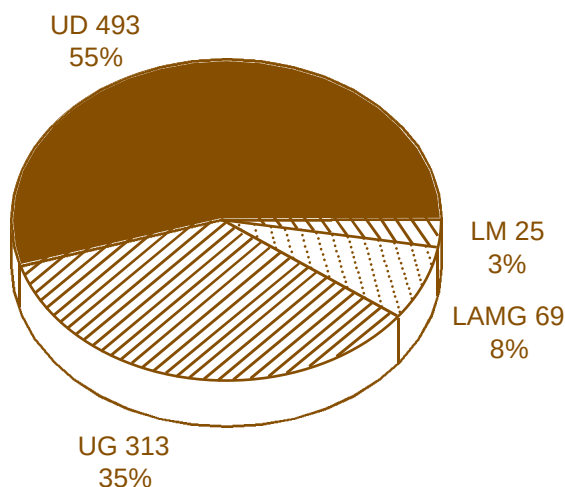


Figura 1.- Distribució dels casos d'hemorràgia digestiva alta segons el diagnòstic endoscòpic. UD = úlceres duodenals; UG = úlceres gàstriques; LAMG = lesions agudes de la mucosa gàstrica; LM = lesions mixtes (gàstriques i duodenals).

per recollir de manera sistemàtica una anamnesi farmacològica detallada.

Dels 875 casos, 493 van ser diagnosticats d'úlceres duodenals, 313 d'úlceres gàstriques, 69 de lesions agudes de la mucosa gàstrica i 25 de lesions mixtes (vegeu la figura 1). Els malalts amb sagnat gàstric eren més grans que els que tenien sagnat duodenal (mediana 64 anys, en comparació amb 56).

A la taula 1 s'hi indiquen els valors del risc trobats en aquest estudi. Per al paracetamol, la dipirona i la propifenazona, l'interval de confiança al 95% inclou el valor 1, i això implica que aquests fàrmacs no estarien relacionats causalment amb la malaltia estudiada. Per a l'AAS i els altres AINE (indometacina, naproxè, diclofenac i piroxicam), els valors de l'OR van de 4,9 per a la indometacina a 19,1 per al piroxicam; és a dir que el risc de patir una hemorràgia gastro-intestinal és d'entre 5 i 19 vegades més gran en els malalts tractats amb aquests medicaments, en comparació amb els que no en prenen.

Dels 875 casos analitzats, 480 (55%) no tenien una història d'úlceres pèptiques o de sagnat previ, en comparació amb 2.334 (87%) dels 2.682 controls. Atès que aquests antecedents poden condicionar un consum diferent dels fàrmacs estudiats, també es van calcular els valors de l'OR per als casos que no tenien antecedents de malaltia ulcerosa. Els resultats van ser similars als descrits a la taula 1, de manera que es va concloure que la història prèvia de sagnat gastro-intestinal o d'úlceres pèptiques no afectava massa les estimacions de l'OR. No obstant, es va comprovar que el risc de patir una HDA si es pren un AINE és 5 vegades més gran si abans s'ha patit un ulcus, i 15 vegades més gran si abans ja s'havia patit una hemorràgia digestiva.

Implicacions dels resultats

En termes d'incidència i de gravetat potencial, l'HDA és l'efecte advers més important dels AINE. Dels realitzats fins ara sobre aquesta qüestió, aquest estudi és el que ha inclòs un nombre més alt de casos. Els seus resultats indiquen que els fàrmacs desprovistos d'efecte antiinflamatori, com el paracetamol i les pirazolones, no s'associen a un risc de produir hemorràgia digestiva alta. Els seus resultats també suggereixen que els altres antiinflamatoris s'associen a un risc similar entre ells de sagnat digestiu, que oscil·la entre un risc

Taula 1.- Risc d'hemorràgia digestiva alta associat a l'ús d'analgèsics i d'AINE.

fàrmac	casos (n = 875)	controls (n = 2.682)	OR	(IC 95%)
propifenazona	9	28	0,7	(0,3 - 2,2)
paracetamol	86	106	1,5	(0,8 - 2,5)
dipirona (metamizol)	27	41	1,6	(0,8 - 3,1)
indometacina	20	14	4,9	(2,0 - 12,2)
naproxè	12	9	6,5	(2,2 - 19,6)
àcid acetilsalicílic	292	238	7,2	(5,4 - 9,6)
diclofenac	50	30	7,9	(4,3 - 14,6)
piroxicam	43	16	19,1	(8,2 - 44,3)

OR = «odds ratio»; IC = interval de confiança. El valor de l'OR indica el grau de risc associat a cada fàrmac. L'interval de confiança al 95% és el marge en què, amb un 95% de probabilitat de no cometre un error, es pot moure el valor de l'OR. Un valor d'OR –o del marge inferior de l'interval de confiança– d'1 indica que no hi ha associació entre l'ús del fàrmac i el risc d'hemorràgia digestiva.

relatiu de 5 (indometacina) i un de 19 (piroxicam), amb valors intermedis per a l'AAS, el naproxè i el diclofenac.

Cal fer notar que hi ha altres antiinflamatoris (com l'ibuprofè, el flurbiprofè, el ketoprofè o l'ibuproxam) per als quals no s'han pogut calcular els valors del risc, perquè la seva prevalença d'ús és molt baixa al nostre medi; no obstant, això no vol dir que siguin fàrmacs més segurs en aquest sentit.

Casos d'HDA atribuïda a AINE notificats amb targeta groga

A la base de dades de la targeta groga hi ha 91 notificacions que descriuen malalts amb HDA en forma d'hematemesi i/o de melenes. En 63 notificacions (69,2% del total), la reacció adversa s'ha atribuït a l'exposició prèvia com a mínim a un fàrmac analgèsic o antiinflamatori no esteroïdal. D'aquestes darreres notificacions, en 48 (76,2%) s'ha sospitat d'un únic fàrmac com a causant de l'hemorràgia; en la resta (15 notificacions, 23,8%) el malalt s'estava prenent més d'un analgèsic o AINE de manera concomitant en el moment en què va aparèixer l'HDA, de manera que no és possible atribuir l'episodi a un únic principi actiu en concret. Els fàrmacs implicats en les 48 notifi-

cacions van ser: àcid acetilsalicílic (16), piroxicam (11), diclofenac (10), fenilbutazona (5), flurbiprofè (2) i naproxè, indometacina, ketoprofè i diflunisal (1 cadascun). Aquestes xifres no donen –lògicament– una idea del risc comparat associat a cada fàrmac, i reflecteixen més aviat diferents prevalences d'ús de cada AINE.

L'edat mitjana d'aquests 48 malalts va ser de 59 anys (DE = 20 anys). Vint-i-sis pacients (54,2%) eren homes i 22 (45,8%) dones. L'edat mitjana dels malalts exposats al piroxicam és més elevada que la dels exposats als altres fàrmacs.

Conclusions

L'efecte indesitjable greu més freqüent dels AINE és l'hemorràgia digestiva alta. Tot i que l'existència d'un risc associat a aquests fàrmacs ja es coneixia de fa temps, fins al moment actual no es disposava de cap estudi que hagués quantificat el risc associat a cada AINE en particular. Sembla que el risc associat a determinats AINE (piroxicam, diclofenac) és més alt que el d'altres. Les dades obtingudes per notificació espontània suggereixen que els pacients que reben piroxicam són els d'edat més avançada, és a dir els que ja presenten un risc basal més elevat d'hemorràgia gastro-intestinal.

1. Schiller KFR, Truelove SC, Williams DG. *Br Med J* 1970; 2: 7-14.
2. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986; 256: 1749-57.
3. Douthwaite AH. *Br Med J* 1938; 1: 141-6.
4. Sommerville K, Faulkner G, Langman M. *Lancet* 1986; 1: 462-4.
5. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. *Lancet* 1991; 337: 85-9. .

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.