

Los antiinflamatorios no esteroides y la hemorragia digestiva

La causa más importante de morbilidad y mortalidad debida al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) es la patología gastrointestinal. La hemorragia digestiva alta atribuible a úlceras gástricas, úlceras duodenales o lesiones agudas de la mucosa gástrica es la manifestación más importante de esta toxicidad, tanto por su gravedad como por su frecuencia. La incidencia global de hemorragia digestiva alta (HDA) en los países industrializados oscila entre 50 y 150 ingresos hospitalarios por 100.000 habitantes y año.¹ La HDA es mucho más frecuente que otras reacciones adversas de los analgésicos y de los AINE. Así por ejemplo, la agranulocitosis tiene una incidencia del orden de 4-6 casos por millón de habitantes y año, y la anemia aplásica tiene una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes y año.

La toxicidad gastrointestinal de los AINE

A pesar de no tratarse de un efecto indeseable raro, el primer caso de HDA atribuido al ácido acetilsalicílico (AAS) no se publicó hasta 1938, cuando Douthwaite describió el caso de un médico de 41 años sin antecedentes de dispepsia que había tomado Aspirina® durante 10 días para tratar una neuritis supraorbitaria.³

Unos años más tarde, la introducción en terapéutica de otros AINE permitió comprobar que estos fármacos también causaban lesiones sobre el tubo digestivo similares a las atribuidas al AAS. Dos hechos han influido decisivamente en el conocimiento que tenemos actualmente de la HDA

producida por AINE: (1) por un lado, en los años sesenta y setenta, la amplia difusión de la endoscopia con fibra de vidrio permitió observar directamente las lesiones mucosas y (2) el descubrimiento de que estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas permitió entender el mecanismo patogénico de su toxicidad digestiva.

Estos precedentes han motivado la realización de numerosos estudios epidemiológicos observacionales —de cohortes y de casos y controles— para cuantificar el riesgo de úlcera gastroduodenal asociado al consumo de AAS y de otros AINE y para evaluar el riesgo de hemorragia digestiva alta y muerte relacionada con la úlcera péptica. Su revisión permite concluir que hasta hace poco el conocimiento sobre la toxicidad gastrointestinal de los analgésicos y de los AINE era limitado: se confirmaba y se cuantificaba el riesgo de HDA asociado al AAS y se descartaba un riesgo de toxicidad gastrointestinal grave asociado al paracetamol. Además, también se sabía que los AINE, globalmente considerados, son un factor de riesgo para padecer hemorragia gastrointestinal.⁴

El número de enfermos que debe incluirse en un estudio para poder cuantificar el riesgo de HDA asociado a cada AINE en particular depende de la prevalencia del consumo de este fármaco. Cuanto más baja sea la prevalencia de uso de un fármaco, más elevado será el número de pacientes que es necesario incluir en el estudio; por este motivo, hasta hace poco se desconocía el riesgo asociado a otros salicilatos y a las pirazolonas así como el riesgo asociado a cada AINE en particular.

El estudio sobre la hemorragia digestiva asociada al uso previo de analgésicos y AINE

Para evaluar el incremento del riesgo de padecer una HDA asociado al uso de analgésicos y de AINE, en 1987 y 1988 se llevó a cabo un estudio multicéntrico de casos y controles que incluyó a 875 pacientes con HDA y 2.682 controles en distintos hospitales de los Países Catalanes.⁵ Durante el período de estudio se hizo un seguimiento diario en los servicios de endoscopia de los hospitales participantes y se entrevistó a todos los enfermos que habían ingresado en estos centros por melenas o hematemesis y con el diagnóstico endoscópico de úlcera gástrica, úlcera duodenal, lesiones agudas de la mucosa gástrica o duodenitis erosiva. Se excluyeron los enfermos con otros diagnósticos endoscópicos –como varices esofágicas–, los hepatópatas, los no residentes en las áreas de estudio y los que no podían entrevistarse con fiabilidad.

Para cada caso se identificaron hasta 4 controles, apareados según el sexo, la edad (± 5 años) y el centro hospitalario. Los controles se seleccionaron entre los pacientes ingresados por enfermedades agudas no relacionadas ni positiva ni negativamente con el consumo de analgésicos y AINE (traumatismo no relacionado con el consumo de alcohol, apendicitis aguda, otras urgencias abdominales y cirugía electiva para procesos no dolorosos).

Se entrevistaron todos los casos y sus controles correspondientes, para conocer detalles sobre el

curso clínico de la enfermedad, así como para recoger de forma sistemática una anamnesis farmacológica detallada.

De los 875 casos, 493 fueron diagnosticados de úlcera duodenal, 313 de úlcera gástrica, 69 de lesiones agudas de la mucosa gástrica y 25 de lesiones mixtas (véase la figura 1). Los enfermos con sangrado gástrico eran mayores que los que tenían sangrado duodenal (mediana de 64 años, en comparación con 56).

En la tabla 1 se indican los valores del riesgo encontrados en este estudio. Para el paracetamol, la dipirona y la propifenazona, el intervalo de confianza al 95% incluye el valor 1, lo que implica que estos fármacos no estarían relacionados causalmente con la enfermedad estudiada. Para el AAS y los otros AINE (indometacina, naproxeno, diclofenac y piroxicam), los valores del OR van de 4,9 para la indometacina a 19,1 para el piroxicam; es decir que el riesgo de padecer una hemorragia gastrointestinal es de entre 5 y 19 veces mayor en los enfermos expuestos a medicamentos en comparación con los no expuestos.

De los 875 casos analizados, 480 (55%) no tenían una historia de úlcera péptica o de sangrado previo, en comparación con 2.334 (87%) de los 2.682 controles. Puesto que estos antecedentes pueden condicionar un consumo diferente de los fármacos estudiados, también se calcularon los valores del OR para los casos que no tenían antecedentes de enfermedad ulcerosa. Los resultados fueron similares a los descritos en la tabla 1, de manera que se concluyó que la historia previa de sangrado gastrointestinal o de úlcera péptica no afectaba demasiado las estimaciones del OR. No obstante, se comprobó que el riesgo de padecer una HDA si se toma un AINE es 5 veces mayor si antes se ha padecido un ulcus y 15 veces mayor si antes ya se había padecido una hemorragia digestiva.

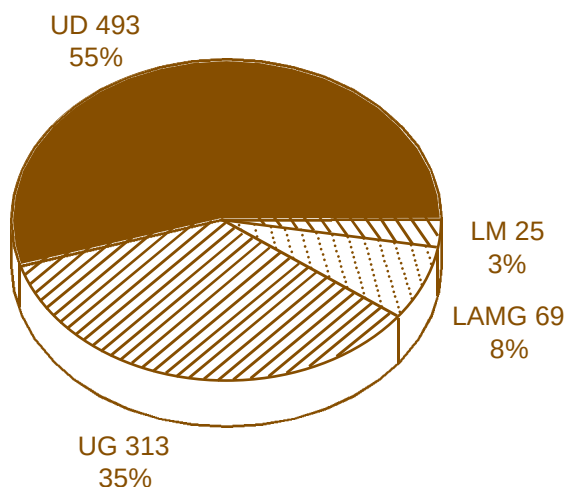


Figura 1.- Distribución de los casos de hemorragia digestiva según el diagnóstico endoscópico. UD = úlcera duodenal; UG = úlcera gástrica; LAMG = lesiones agudas de la mucosa gástrica; LM = lesiones mixtas (gástricas y duodenales).

Implicaciones de los resultados

En términos de incidencia y de gravedad potencial, la HDA es el efecto adverso más importante de los AINE. De los realizados hasta ahora sobre esta cuestión, este estudio es el que ha incluido un número más elevado de casos. Sus resultados indican que los fármacos desprovistos de efecto antiinflamatorio, como el paracetamol y las pirazolonas, no se asocian a un riesgo de producir hemorragia digestiva alta. Sus resultados también sugieren que los demás antiinflamatorios se asocian a un riesgo similar entre ellos de sangrado digestivo, que oscila entre un riesgo relativo

Tabla 1.- Riesgo de hemorragia digestiva alta asociado al uso de analgésicos y de AINE.

fármaco	casos (n = 875)	controles (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)
naproxeno	12	9	6,5	(2,2 - 19,6)
ácido acetilsalicílico	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 = intervalo de confianza. El valor de OR indica el grado de riesgo asociado a cada fármaco. El intervalo de confianza al 95% es el margen en que, con un 95% de probabilidad de no cometer un error, se puede mover el valor del OR. Un valor de OR —o del margen inferior del intervalo de confianza— de 1 indica que no existe una asociación entre el uso del fármaco y el riesgo de hemorragia digestiva.

de 5 (indometacina) y de 19 (piroxicam), con valores intermedios para el AAS, el naproxeno y el diclofenac.

Hay que destacar que existen otros antiinflamatorios (como ibuprofeno, el flurbiprofeno, el ketoprofeno o el ibuproxam) para los que no se han podido calcular los valores del riesgo porque su prevalencia de uso es muy baja en nuestro medio; sin embargo, esto no significa que sean fármacos más seguros en este sentido.

fármacos implicados en las 48 notificaciones fueron: ácido acetilsalicílico (16), piroxicam (11), diclofenac (10), fenilbutazona (5), flurbiprofeno (2) y naproxeno, indometacina, ketoprofeno y diflunisal (1 cada uno).

La edad media de estos 48 enfermos es de 59 años (DE = 20 años). Veintiséis pacientes (54,2%) eran hombres y 22 (45,8%) mujeres. La edad media de los enfermos expuestos al piroxicam es más elevada que la de los expuestos a los demás fármacos.

Casos de HDA atribuida a AINE notificados con tarjeta amarilla

En la base de datos de la tarjeta amarilla hay 91 notificaciones que describen enfermos con HDA en forma de hematemesis y/o de melenas. En 63 notificaciones (69,2% del total), la reacción adversa se ha atribuido a la exposición previa como mínimo a un fármaco analgésico o antiinflamatorio no esteroide. De estas últimas notificaciones, en 48 (76,2%) sólo se sospecha de un único fármaco como causante de la hemorragia; en el resto (15 notificaciones, 23,8%) el enfermo estaba tomando más de un analgésico o AINE concomitantemente en el momento en que apareció la HDA, de manera que no es posible atribuir el episodio a un único principio activo en concreto. Los

Conclusiones

El efecto indeseable grave más frecuente de los AINE es la hemorragia digestiva alta. A pesar de que la existencia de un riesgo asociado a estos fármacos ya se conocía desde hace tiempo, hasta el momento actual no se disponía de ningún estudio que hubiera cuantificado el riesgo asociado a cada AINE en particular. Parece que el riesgo asociado a algunos AINE en particular (piroxicam, diclofenac) tiende a ser más elevado que el de otros. Los datos obtenidos por notificación espontánea sugieren que los pacientes que reciben piroxicam son los de edad más avanzada, es decir los que ya presentan un riesgo basal más elevado de hemorragia gastrointestinal.

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 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.