

Mesa redonda 3: ponencia 1

HEMORRAGIA DIGESTIVA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

XAVIER VIDAL

Farmacología Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción y objetivos

Es bien conocido que el uso de ciertos fármacos, y en particular de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se asocia a un riesgo de hemorragia gastrointestinal (HGI). Los resultados de diversos estudios epidemiológicos sugieren que como mínimo entre un 20 y un 30% de todas las HGI son causadas por fármacos. La HGI causada por fármacos tiene por lo tanto un notable impacto sanitario, y constituye probablemente la expresión de yatrogenia farmacológica más grave en términos de salud pública. En estos últimos años se han introducido en el mercado nuevos AINE, tanto "clásicos" como con acción más o menos específica sobre la COX₂, para los que falta una valoración del riesgo asociado de HGI. Asimismo, es necesaria una evaluación más completa del riesgo de HGI asociado a los antiagregantes plaquetarios. Finalmente, han aparecido estudios que apuntan la posibilidad de una asociación entre la HGI y el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o de los bloqueadores de los canales de calcio. Por todo ello se planteó la realización de un estudio de casos y controles que pudiera contribuir a la determinación de estos riesgos poco conocidos.

Métodos

Se reclutaron los pacientes en 10 hospitales de España desde setiembre de 1998 a diciembre de 2001 y de 8 hospitales de Italia de noviembre de 1999 a diciembre de 2001, con un seguimiento total de 10 734 897 personas-años.

Los cálculos del tamaño muestral se realizaron para detectar, con un poder del 80% una odds ratio de 5 para fármacos con una prevalencia de uso de 0,1%, y una odds ratio de 3 para fármacos con una prevalencia de uso de 0,3%, con $\alpha=0,05$ y dos controles por caso.

Diariamente se examinaron los registros de todos los procedimientos endoscópicos y las listas de los diagnósticos de admisión en todos los hospitales participantes. Se consideraron incluibles en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron con un diagnóstico principal de hemorragia digestiva alta aguda por úlcera gástrica o duodenal, lesiones agudas de la mucosa gástrica, duodenitis erosiva o lesiones mixtas. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico endoscópico de hemorragia por otras causas, uso de fármacos anticoagulantes, discrasias hemáticas o residencia fuera del área del estudio.

Los controles fueron pacientes que ingresaron por traumatismo sin relación con el consumo de alcohol, cirugía electiva de problemas no dolorosos o problemas clínicos agudos sin relación con la ingesta de analgésicos o AINE. Para cada caso se

Mesa redonda 3: ponencia 1

seleccionaron al azar hasta tres controles hospitalarios, apareados por centro, tiempo transcurrido desde el ingreso (hasta 2 meses), sexo y edad (± 5 años).

Después de dar el consentimiento informado monitores especialmente entrenados entrevistaron a los pacientes con un cuestionario estructurado durante los 14 días posteriores al ingreso. La entrevista incluía información detallada sobre los síntomas que causaron el ingreso actual, antecedentes clínicos y uso de medicamentos.

Las exposiciones a fármacos y alcohol se definieron como cualquier uso durante los 7 días anteriores al día índice. Para los casos el día índice fue el día de inicio de la HGI, decidido sin conocimiento del uso de fármacos; para los controles fue el día en el que se produjo el accidente, el día de ingreso o el de la aparición de los síntomas..

La dosis diaria promedio para cada fármaco se obtuvo dividiendo la dosis acumulada en los siete días anteriores al día índice por el número de días de exposición.

La estimación de los riesgos se realizó mediante análisis de regresión logística condicional, controlando por los potenciales factores de confusión.

Resultados

Al finalizar el estudio se habían incluido 4309 casos incidentes, lo que corresponde a una incidencia anual de 401 casos por millón de habitantes mayores de 18 años, con diferencias importantes por sexo (578 casos al año por millón de hombres frente a 236 por millón de mujeres) y por edad (1391 casos por millón de habitantes de 70 años o más frente a 255 en aquellos más jóvenes). La letalidad a los 14 días fue de 2,15% en conjunto, con un incremento en función de la edad.

Después de las exclusiones secundarias quedaron disponibles 2813 casos y 7193 controles en el análisis. Los resultados para los principales fármacos y grupos farmacológicos se resumen en la siguiente tabla.

Mesa redonda 3: ponencia 1

	Casos		Controles		Odds ratio	IC 95%
	n	(%)	n	(%)		
Aceclofenaco	15	(0,5)	30	(0,4)	1,39	0,58-3,29
Ácido acetilsalicílico	591	(21,1)	403	(5,7)	8,03	6,71-9,60
Dexketoprofeno	16	(0,6)	8	(0,1)	4,92	1,74-13,90
Diclofenaco	100	(3,6)	98	(1,4)	3,73	2,58-5,38
Ibuprofeno	60	(2,1)	58	(0,8)	3,11	1,96-4,94
Indometacina	29	(1,0)	16	(0,2)	9,99	4,42-22,59
Ketoprofeno	16	(0,6)	9	(0,1)	10,03	3,89-25,85
Ketorolaco	33	(1,2)	6	(0,1)	24,74	7,95-77,03
Meloxicam	14	(0,5)	11	(0,2)	5,74	2,19-15,03
Naproxeno	52	(1,9)	27	(0,4)	9,98	5,66-17,60
Nimesulida	48	(1,7)	46	(0,6)	3,21	1,86-5,56
Piroxicam	119	(4,3)	40	(0,6)	15,52	9,95-24,18
Rofecoxib	10	(0,4)	10	(0,1)	7,22	2,27-23,02
Otros AINE	34	(1,2)	33	(0,5)	3,64	1,95-6,79
AINE + antiagregante	140	(5,0)	54	(0,8)	16,55	11,29-24,25
Clonixinato de lisina	26	(0,9)	47	(0,7)	1,34	0,70-2,55
Dipirona	117	(4,2)	155	(2,2)	1,87	1,37-2,56
Paracetamol	376	(13,4)	612	(8,6)	1,22	1,01-1,46
Propifenazona	17	(0,6)	38	(0,5)	1,28	0,57-2,85
Antiácidos	535	(19,1)	469	(6,6)	2,22	1,86-2,64
Antihistamínicos H ₂	196	(7,0)	262	(3,7)	1,01	0,78-1,29
Inhibidores de la bomba de protones	132	(4,7)	278	(3,9)	0,62	0,47-0,82
Misoprostol	21	(0,8)	16	(0,2)	1,24	0,56-2,71
Sucralfato	16	(0,6)	16	(0,2)	2,60	1,06-6,39
Nitratos	120	(4,3)	231	(3,2)	0,70	0,51-0,96
Antiagregantes	430	(15,4)	763	(10,7)	3,43	2,86-4,11
AINE tópicos	154	(5,5)	217	(3,0)	1,35	1,01-1,81
Bloqueadores de los canales del calcio	387	(13,8)	737	(10,3)	1,21	1,02-1,45
ISRS	91	(3,3)	178	(2,5)	1,07	0,77-1,50
Antecedente de epigastralgia	748	(26,7)	1623	(22,8)	2,02	1,75-2,33
Antecedente de úlcera	408	(14,6)	658	(9,2)	3,48	2,91-4,16
Antecedente de HGI	601	(21,5)	317	(4,4)	12,93	10,56-15,82
Diabetes	330	(11,8)	731	(10,3)	1,19	0,99-1,42
Insuficiencia cardíaca	136	(4,9)	215	(3,0)	1,32	0,99-1,76
Tabaco	727	(26,0)	1693	(23,8)	1,10	0,95-1,27
Alcohol, consumo bajo	1179	(42,1)	3464	(48,6)	0,81	0,72-0,93
Alcohol, consumo medio	287	(10,3)	582	(8,2)	1,33	1,07-1,66
Alcohol, consumo alto	105	(3,8)	164	(2,3)	1,79	1,25-2,55

Conclusiones

La HGI es un motivo importante de ingreso, y su incidencia está estrechamente relacionada con la edad. Además de los antecedentes de úlcera y HGI, el riesgo de los AINE depende de cada fármaco en particular y de la dosis utilizada. Los resultados no confirman que la mayor selectividad por la COX₂ disminuya de manera sistemática el riesgo de HGI. Los antiagregantes en su conjunto presentan un riesgo moderado, pero su elevada prevalencia de uso permite atribuirles cerca del 15% de los casos de HGI;

Mesa redonda 3: ponencia 1

además, el uso combinado con AINE incrementa notablemente dicho riesgo. Por último, no parece confirmarse los riesgos descritos con los ISRS y los bloqueadores de los canales del calcio.