

Mortalidad por efectos adversos digestivos relacionada con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES): estudio nacional en España

Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzó J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E on behalf of 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;100:1685-1693.

¿Cuál es la mortalidad real atribuible a la toma de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por sus efectos negativos digestivos?

DISEÑO

Dos estudios retrospectivos durante un período de un año.

EMPLAZAMIENTO

Una muestra que representa casi el 80% de las hospitalizaciones registradas en España durante el año 2001.

PARTICIPANTES

En el estudio 1 se identifican un total de 8.010 episodios de gravedad de hemorragia digestiva (HD) de tramos alto y bajo. En el estudio 2 se encontraron 50.114 episodios de HD grave correspondiente a 47.591 pacientes.

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Uso de aspirina (AAS) o AINES por cualquier vía de administración y a cualquier dosis.

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Ingreso hospitalario por enfermedades digestivas potencialmente relacionado con la administración d AAS o AINES y la tasa de mortalidad asociada.

VARIABLES DE ESTUDIO

El primer estudio es un análisis de los CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) de 26 hospitales repartidos por toda la geografía española, que atienden una población de referencia de aproximadamente 8 millones de personas. El segundo estudio analiza la base de datos (IASIST) que dispone de los datos de 197 de los 269 hospitales (77%) españoles. En ambos estudios se utilizan los GRD (Grupos Relacionados con el Diagnóstico) para identificar todos los ingresos por enfermedades digestivas potencialmente relacionadas con AINES, para después estimar el riesgo atribuible teniendo en cuenta la exposición a los fármacos en la población base. La información sobre la utilización de fármacos se obtienen a partir de un estudio prospectivo, paralelo en el tiempo, que abarca tanto población con efectos negativos digestivos, como población control. Se utiliza regresión logística para el análisis de los posibles factores de confusión.

RESULTADOS DE ESTUDIO

En el primer estudio la tasa de mortalidad observada fue de 5,7% (IC 95%: 4,9-6,7). Aunque las muertes atribuibles a efectos en tracto digestivo alto fueron más que las correspondientes al bajo (332 por 55); la tasa de mortalidad relativa fue similar (5,7% versus 5,3%). La gran mayoría de las muertes (89,7%) se dieron en personas mayores de 60 años, con un ligero predominio en varones (57,2 versus 42,8%). Aproximadamente la mitad de los fallecidos tenían historia previa de enfermedad digestiva. Todos los fallecimientos se registraron en el hospital, siendo el 43% relacionado directamente con la enfermedad digestiva, y el resto con complicaciones durante la hospitalización.

En el segundo estudio se encontró que el 1,4% de todas las hospitalizaciones se debía a un episodio digestivo grave. Los datos eran similares a los obtenidos en el primer estudio, incluido el hecho de que la población de más riesgo era mayor de 60 años con comorbilidad. Destaca el dato de que 1.262 camas del sistema están ocupadas permanentemente por estos pacientes. El coste medio por complicación fue de 2.311 euros.

Con los datos procedentes de ambos estudios, y la estimación de uso de AAS y AINES procedente de un estudio prospectivo realizado en las mismas fechas que abarca también toda el área geográfica. Con los datos del primer estudio se podrían atribuir 15.031 muertes a los AINES y 860 a la AAS. Con los del segundo estudio se estiman 18.191 muertes atribuibles a los AINES y 1.022 a la AAS. Es de reseñar que la AAS a dosis baja es responsable de no menos del 8,2% de las complicaciones o muertes y no más del 12,2% (entre 23 y 343 muertes).

En números relativos la mortalidad atribuible a la toma de AINES o AAS es de 21 a 24,8 casos por millón de habitantes, o de entre 24,4 y 28,8 casos por millón de prescripciones. En la población que usa AINES o AAS la tasa máxima de mortalidad por millón de habitantes y año es de 153,4.

CONCLUSIONES

La mortalidad por AINES o AAS en la población general representa un gran problema de índole socioeconómica, por su alta tasa, especialmente en el grupo de población mayor de 60 años con comorbilidad.

Comentario

El consenso reflejado en la literatura médica¹ indica que la mortalidad asociada a los efectos negativos digestivos asociados con la toma de AINES o AAS es considerable, causando más de 15.000 muertes anuales en EE.UU. Los efectos negativos digestivos constituyen la principal limitación clínica para el uso de los AINES, fármacos por otra parte extraordinariamente útiles para el control del dolor; y del AAS, cuyos efectos beneficiosos cardiovasculares son bien conocidos². Los coxibs fueron diseñados precisamente para mantener el efecto antiálgico y antiinflamatorio, minimizando los riesgos digestivos. De hecho, en un conjunto de ensayos clínicos bien diseñados y de larga duración, se ha demostrado que, efectivamente, el uso de coxibs se sigue de menos complicaciones digestivas graves que el de los AINES clásicos no selectivos. Lamentablemente, estos mismos ensayos han confirmado que el uso prolongado de coxibs se sigue de un importante riesgo de efectos cardiovasculares negativos³. Paradójicamente, las restricciones en el uso de los coxibs ponen más de actualidad los efectos negativos del uso de AINES no selectivos.

Los datos disponibles en la literatura se fundan en extrapolaciones y estimaciones, y los datos de ensayos clínicos controlados proporcionan una evidencia muy escasa cuando se estudian efectos relativamente raros como la mortalidad. Por otra parte, los datos de ensayos clínicos con AINES están sesgados al haber excluido, en la gran mayoría de los casos, precisamente a la población de más riesgo. El estudio que comentamos presenta dos inconvenientes: es retrospectivo, y depende de la correcta codificación previa de los datos en cada centro. Sin embargo, sus virtudes son mucho más importantes. En primer lugar, la base poblacional estudiada es muy grande: 8.000.000 de personas en el primer estudio y el 77% de la población total española en el segundo. En segundo lugar, los dos estudios utilizan bases de datos diferentes, y sin embargo obtienen resultados muy similares, por lo que se validan entre sí. En tercer lugar, para la estimación del riesgo atribuible los autores utilizan datos directamente obtenidos de la población en riesgo y de la población

Comentario (Continuación)

control en un estudio prospectivo muy amplio, cuyos datos han sido validados externamente en otro estudio independiente, pero hecho en la misma población. Por tanto, podemos concluir que este estudio proporciona una buena "fotografía" de la situación en cuanto a los efectos negativos digestivos de los AINEs y/o el AAS en España (y probablemente en otros países occidentales).

Aunque se observan cifras inferiores a las descritas previamente, la mortalidad, morbilidad y coste económico asociado a la toma de AINEs o AAS son considerables, confirmándose además que la toma de AAS a dosis baja no está exenta de riesgos. Es posible, además, que los efectos adversos graves sólo sean la "punta del iceberg"⁴, y que no sólo los coxibs se asocien a un riesgo de infarto⁵. Por otra parte, el estudio confirma datos que permiten proponer una estrategia preventiva dirigida a grupos determinados de la población. Así, los efectos negativos se concentran en la población mayor de 60 años, especialmente con comorbilidad cardiovascular. El uso de gastroprotectores en los grupos de riesgo, la selección del AINE (no todos los AINEs se asocian con el mismo riesgo), y la restricción de indicaciones (por ejemplo, utilizando como simple analgésico el paracetamol) podrían tener una gran repercusión de acuerdo con los datos de este estudio.

Fernando Gomollón
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario. Zaragoza.

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-1899.
2. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. *JAMA* 2006;**295**:306-313.
3. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:1709-1711.
4. McCarthy DM. Occult GI bleeding in NSAID users-the vase of the iceberg? (Editorial). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;**3**:1071-1074.
5. García-Rodríguez L, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Medicine* 2005;**3**:17.