

Investigación original / Original research

Ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta por antiinflamatorios no esteroideos

Non-steroidal anti-inflammatory high digestive bleeding hospital income

José Luis MARCO, Beatriz BOSCA, Marina REAL, María Dolores SAN MARTÍN, María Dessire VALLS, M Dolores GUERRERO, Ricardo ZARAGOZÁ.

Texto en español

RESUMEN*

Desde el año 1997 el Servicio de Farmacia del Hospital General de Requena mantiene un programa de detección y prevención de los ingresos hospitalarios por problemas relacionados con la medicación (IPRM). El programa se coordina con el Servicio Farmacéutico de Atención Primaria para el establecimiento de las medidas preventivas. **Método:** La detección de los IPRM se realiza mediante revisión de los diagnósticos recogidos en el libro de admisión del Servicio de Urgencias y de la base de datos HIGIA del hospital. Se analizan los casos de forma retrospectiva a través de la historia clínica de los pacientes. El criterio médico, expresamente recogido en la historia clínica, se acepta para el establecimiento de la imputabilidad.

Resultados: En el período 1997-2003 se han detectado 195 ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta por fármacos: 188 por AINE, en dos casos no pudo establecerse el AINE causante, 3 por ticlopidina, 3 por metamizol y 1 por clopidogrel. En 45 casos (23%) el medicamento vinculado era de libre dispensación, 58 casos fueron vinculados a ácido acetil salicílico (AAS) a dosis bajas, 15 casos se vincularon a la toma de asociación de AINE o AINE con AAS a dosis bajas y 70 casos fueron producidos por AINE-no AAS o AAS a dosis de 500mg y de prescripción médica (AAS-

no OTC). El 80% de los casos de hemorragia digestiva alta por AAS a dosis bajas se produjeron en pacientes de edad igual o superior a 69 años. En el 85% de los casos de HDA por AINE-no AAS o AAS-no-OTC con criterios de gastroprotección esta no había sido utilizada. En los tres casos de HDA por metamizol concurrían antecedentes de hemorragia digestiva alta y edad mayor de 80 años.

Conclusiones: Se concluye la baja utilización de gastroprotección entre la población afectada de hemorragia digestiva alta por AINE pese a la existencia de claros factores de riesgo. Se recomienda la gastroprotección en pacientes tratados con AAS a dosis bajas y edad igual o mayor de 69 años aunque la edad sea el único factor de riesgo. Se recomienda gastroprotección en pacientes añosos con antecedentes de hemorragia digestiva alta ante la toma de metamizol.

Palabras clave: Acetilsalicílico. Antiinflamatorio no esteroideo. Hemorragia digestiva alta.

ABSTRACT†

From year 1997 the Requena Hospital Pharmacy Service maintain a program of detection and prevention of drugs-related problems hospital income (DRPI). The program is coordinated with the Primary Care Pharmacy Service for the establishment of the preventive measures. The DRPI program establishes feedback, collective and/or individualized, on the agents of health of the Health Area and on the

* José Luis MARCO. Doctor en farmacia. Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General de Requena.

Beatriz BOSCA. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias. Hospital General de Requena.

Marina REAL. Licenciada en Farmacia. Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

María Dolores SAN MARTÍN. Doctora en farmacia. Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Atención Primaria Área 7.

María Dessire VALLS. Licenciada en Farmacia. Farmacéutica comunitaria. Caudete de las Fuentes.

M Dolores GUERRERO. Licenciada en Farmacia. Farmacéutica Comunitaria. Valencia.

Ricardo ZARAGOZÁ. Médico. Director Médico-Gerente Hospital General de Requena y Atención Primaria Área 7.

Dirección: Servicio de Farmacia. Hospital General de Requena. Paraje Casablanca S/N. 46340. Requena. (Valencia)

† José Luis MARCO. PhD, PharmD. Specialist in Hospital Pharmacy. Pharmacy Service. Requena General Hospital.

Beatriz BOSCA. MD. Specialist in Community and Family Medicine. Emergency Department, Requena General Hospital.

Marina REAL. BScPharm. Specialist in Hospital Pharmacy. service

María Dolores SAN MARTÍN. PhD, PharmD. Specialist in Hospital Pharmacy. service, 7th Primary Care Area.

María Dessire VALLS. BScPharm. Community Pharmacist at Caudete de las Fuentes.

M Dolores GUERRERO. BScPharm. Community Pharmacist at Valencia.

Ricardo ZARAGOZÁ. MD. Medical Director Requena General Hospital and 7th Primary Care Area.

Address: Servicio de Farmacia. Hospital General de Requena. Paraje Casablanca S/N. 46340. Requena – Valencia (Spain)

population in general, according to the cases, as it bases for the prevention of DRPIs.

Methods: The detection of IDRP is made by means of revision of the diagnoses gathered in the admission book of the Emergency Department and the HIGIA database. Clinical records of the patients are retrospectively analyzed. Medical criteria, specifically gathered in clinical history, are accepted for the imputability establishment.

Results: In period 1997-2003, 195 drug-related high digestive hemorrhage hospital income (HDH) have been detected: 188 by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), in two cases the NSAID could not settle down cause, 3 by ticlopidine, 3 by metamizole and 1 by clopidogrel. In 45 cases (23%) the involved medicine was over the counter (OTC), 58 cases were related to low doses aspirin (AAS), 15 cases related to the association of NSAIDs or NSAIDs with low doses AAS and 70 cases were produced by non-aspirin-NSAIDs or non-OTC-AAS to doses of 500mg. 80% of the cases of HDH by AAS to low doses took place in patients of 69 years old or older. In 85% of the cases of HDH by non-aspirin- NSAID or non-OTC-AAS of 500mg with gastro-protection criteria this had not been used. In the three cases of HDH by metamizole patients were older than 80 years and with HDH antecedents.

Conclusions: The low use of gastroprotection between the affected population of HDH by NSAIDs in spite of the existence of clear factors of risk concludes. Gastroprotection in patients dealt with low doses AAS and equal or greater age about 69 years although the age were the only factor of risk, are recommended.

Gastroprotection in aged patients with HDH antecedents is recommended before the use of metamizol.

Keywords: Acetylsalicylic acid. Non-steroidal anti-inflammatory. High digestive bleeding.

(Español)

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el grupo terapéutico que más se prescribe actualmente en España¹, esto sin tener en cuenta el amplio uso que se hace de estos fármacos sin receta médica, siendo considerado el grupo terapéutico más vinculado con la automedicación². Se trata de un grupo de fármacos de gran heterogeneidad química que comparten propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, siendo precisamente ésta última su propiedad más apreciada y que hace que se les denomine antiinflamatorios no esteroideos.

El mecanismo de acción antiinflamatoria de los AINEs se debe a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y como consecuencia se produce la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Así, al inhibir la

síntesis de prostanoideos vía ciclooxigenasa, inhiben todos los efectos mediados por ellos, como pueden ser la inflamación, el dolor o la fiebre.

En este grupo también se engloba el ácido acetil salicílico (AAS), de manera que cuando nos referimos al grupo AINEs queriendo excluir al AAS se redefine al grupo como AINEs no-AAS. Con la aparición de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se hace nuevamente necesaria la acotación del término AINE según queramos incluir o no a este nuevo tipo de fármacos en el grupo, así cuando excluimos a los que presentan esta selectiva capacidad de inhibición de la enzima COX2 se hace referencia al grupo como AINEs clásicos, haciéndose referencia a los selectivos como AINEs COX-2. Por último, para establecer distinción entre medicamentos con AAS de libre dispensación y medicamentos con AAS a concentración de 500 mg y de prescripción médica nos referiremos a los segundos como AAS-no-OTC.

El gran consumo de que son objeto los AINEs se debe en gran parte a una buena relación coste-eficacia y a su relativa seguridad³. No obstante los AINEs producen más de 100.000 hospitalizaciones al año en Estados Unidos⁴ y entre 10.000 y 20.000 muertes. Es el grupo terapéutico que presenta la mayor incidencia entre los motivos de ingreso hospitalario por problemas relacionados con la medicación^{5,6}. Además, por existir en España medicamentos de libre dispensación con ácido acetil salicílico (AAS) en su composición, el grave problema derivado de la gastrotoxicidad de los AINE, que puede originar hemorragia gastrointestinal con ingreso hospitalario, afecta a medicamentos que están al alcance de la población en general sin que sea necesaria la intervención médica⁷.

Los AINEs constituyen un grupo terapéutico que tiene una gran variedad de posibilidades terapéuticas pero pueden presentar numerosos efectos adversos, entre los que destaca como limitante de su uso la gastropatía por AINE. La gastropatía por AINE se define como el conjunto de síntomas sin lesión aparente y de lesiones con o sin síntomas inducidos por los AINE en la mucosa digestiva. Con esta definición hacemos hincapié en la gran disociación que hay entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos.

Las manifestaciones digestivas son amplias, y abarcan desde síntomas leves como petequias, equimosis y erosiones, que normalmente son asintomáticos, hasta situaciones más graves de hemorragia digestiva alta (HDA) y perforación. En el cuadro dispéptico se incluirán síntomas como pirosis, malestar epigástrico, náuseas, vómitos, anorexia o hinchazón abdominal, obligando al abandono de la medicación en aproximadamente un tercio de los pacientes. No obstante, debido a la falta de correlación existente entre la clínica y las reacciones adversas graves, ulceración con sangrado y perforación, la mayoría de pacientes

seguirán con su tratamiento, sin que la falta de síntomas implique un menor riesgo de lesiones severas.

A menudo la ingesta de AINE condiciona una pérdida hemática crónica por lesiones mucosas gastroduodenales, siendo éste un factor a tener en cuenta a la hora de averiguar el posible origen de un síndrome anémico. La variabilidad de la

presentación clínica junto con la discordancia entre síntomas y lesiones hace que sea muy difícil el diagnóstico precoz de esta entidad. El 15-30% de los consumidores habituales de AINEs clásicos presentan lesiones detectables por endoscopia dándose una incidencia de HDA de entre un 2,5-4,5% en este grupo de población⁸.

Tabla 1. Factores de riesgo de gastrolesividad por aine que constituyen criterio para asociación de gastroprotector¹³, grado de recomendación y grado de evidencia utilizando la categorización de la US Agency for Health Care Policy and Research.

Criterio	Grado de recomendación de gastroprotección	Grado de evidencia
Edad mayor a 65 años	B	III
AINE asociado a corticoide	B	IIb
AINE asociado a ancoagulante oral	B	III
Antecedentes ulcerosos	A	Ib
AINE + AAS dosis bajas	B	IIb

El riesgo de padecer una HDA por AINEs varía hasta 20 veces dependiendo del AINE y entre 3-7 veces dependiendo de la dosis⁹.

La gravedad y frecuencia de HDA hace necesaria la identificación de los pacientes de alto riesgo, que con una profilaxis adecuada podrían evitar este tipo de lesiones. Varios son los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de producción de HDA por parte de los AINEs. El conocimiento de esos factores de riesgo permite plantear las medidas profilácticas adecuadas. Los factores de riesgo que favorecen la producción de HDA por AINEs son recogidos en la tabla 1.

Numerosos estudios^{10,11} coinciden en destacar la edad como factor de riesgo en la aparición de complicaciones gastroduodenales secundarias a la toma de AINE, en concreto una edad por encima de los 65 años aumenta la probabilidad de desarrollo de hemorragia gastrointestinal. Laine y colaboradores publican un estudio basado en el ensayo VIGOR en el que establecen un riesgo relativo de padecer eventos gastrointestinales negativos asociados a la toma de AINES de 2,4 para personas de edad entre 65 y 74 años, siendo el riesgo relativo para personas de edad mayor de 75 años del orden de 3,9¹².

A la pregunta de si la edad es per se un factor de riesgo suficiente como para recomendar la asociación de un gastroprotector a todo tratamiento con AINE convencional (no inhibidor selectivo de la COX-2) en pacientes cuyo único factor de riesgo es tener una edad superior a 60 años las recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología¹³ son que sí, con un grado de recomendación B y con una categoría para la evidencia de III. Cuando la edad supera los 75 años el riesgo es mayor y el grado de la evidencia que sustenta la recomendación es IIb.

El uso concomitante de algunos otros fármacos también se considera un factor de riesgo, señalando los corticoides^{10,12,14} y anticoagulantes orales^{15,16,17} como de importancia relevante, haciendo necesaria la gastroprotección. También ha sido publicada la potenciación de la gastrolesividad por el uso conjunto de bifosfonatos como el alendronato¹⁸.

Medicamentos utilizados como antiagregantes plaquetarios como el AAS a dosis bajas, la ticlopidina o el clopidogrel, que tienen poder gastrolesivo per se, pueden aumentar el riesgo de HDA por AINEs. Concretamente el clopidogrel se asocia con alta incidencia de sangrado gastrointestinal en pacientes de alto riesgo, fundamentalmente asociado a antecedentes de HDA¹⁹. El AAS a dosis bajas puede producir HDA hasta en 3% de los tomadores habituales, siendo el riesgo dosis dependiente²⁰. La administración conjunta de un AINE y de ácido acetil salicílico (AAS) a dosis bajas incrementa el riesgo de sufrir toxicidad gástrica que tendrían ambos fármacos por separado^{21,22}, incluyendo en este caso a los AINEs selectivos de la COX-2²³. Pacientes tratados con AAS a dosis bajas y con antecedentes de úlcera péptica o tomadores de otro AINE deberían ser tratados con gastroprotección.^{14,23}

Los antecedentes de haber padecido úlcera péptica no complicada o úlcera gastroduodenal complicada son un factor de riesgo importante de padecer gastrolesividad por la ingesta de AINE^{12,24}.

En relación con la duración del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, diversos autores coinciden en destacar que existe un mayor riesgo de gastropatía en terapias de corta duración (menos de 4 semanas), aunque no se descartan otros factores como son el uso discontinuado o utilización de dosis menores en terapias largas¹¹. Lanás y colaboradores concluyen que el riesgo de

presentar un evento gastrointestinal negativo asociado al consumo de AINE se inicia desde el primer día de la toma y dura todo el tiempo que dura el tratamiento¹³, aunque el máximo riesgo pudiera ser padecido durante la primera semana de tratamiento⁹. Una vez dejada la toma del AINE el riesgo de gastrolesividad permanece hasta un período de uno a dos meses²⁵.

Aunque la presencia de *Helicobacter pylori* (HP) ha quedado demostrada como factor de riesgo de la gastropatía por AINE²⁶ no se recomienda tratamiento erradicador de forma sistemática a pacientes sin antecedentes de úlcera péptica que vayan a ser tratados con AINE¹³.

Es conocido el diferente potencial gastrolesivo de los distintos AINE así como la mayor gastrolesividad vinculada con la dosis utilizada. Un metaanálisis llevado a cabo por Lewis y cols apunta a un menor potencial gastrolesivo del ibuprofeno y una mayor gastrolesividad del ketoprofeno (ibuprofeno<diclofenaco<indometacina<naproxeno<piroxicam<ketoprofeno)⁹. El perfil de inhibición sobre las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2, puede establecer el grado de gastrotoxicidad del fármaco. Lorente y colaboradores establecen los riesgos relativos de padecer hemorragia digestiva para trece AINEs no-AAS utilizando el número de casos de HDA acontecidos en su Área de Salud y conociendo el número de unidades vendidas en un período de cuatro años. Los datos de incidencia varían desde 1,7 por 1000 habitantes y año para el aceclofenaco a 25,8 por mil habitantes y año para el ketorolaco²⁷. En otro estudio reciente Lanás y colaboradores encuentran al ketorolaco y al piroxicam como los de más alto riesgo de causar sangrado gastrointestinal²⁸.

Los estudios observacionales pueden tener muchas limitaciones metodológicas dado que la heterogeneidad de la población hace difícil que se alcancen resultados fiables a la hora hacer análisis estratificado de los datos, por edad, comorbilidad, farmacoterapéutica asociada, tipo y dosis de AINE, adherencia al tratamiento etc.²⁸ No obstante, la repetición de parecidas conclusiones en muchos estudios observacionales sugieren que algunas de esas conclusiones pueden tenerse como fiables, a falta de estudios clínicos bien diseñados que las confirmen.

La toxicidad gástrica del metamizol no ha sido claramente establecida aunque Lanás y colaboradores²⁸ encuentran, en un ensayo de casos y controles, un ligero aumento de riesgo de hemorragia digestiva alta por metamizol en pacientes con enfermedad reumática. Las recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Asociación Española de Reumatología sugieren la gastroprotección en pacientes de riesgo que van a ser tratados con metamizol¹³.

Por último, hay que mencionar que hay estudios donde se han puesto también de manifiesto como

factores de riesgo de gastropatía por AINE: el género femenino en edad avanzada, enfermedades graves asociadas (cardíacas, renales, hepáticas), historia familiar, alcoholismo, estado pobre de salud, consumo de tabaco o tipo de ocupación^{11,30}.

MÉTODOS

El Hospital General de Requena da cobertura a un Área Sanitaria de unos 54.000 habitantes, rural, geográficamente bien delimitada y con una gran dispersión de la población. El Servicio de Farmacia del Hospital General de Requena instauró en 1997 un programa de detección, análisis, registro y prevención de ingresos hospitalarios por problemas relacionados con la medicación (IPRM). El programa IPRM viene funcionando desde entonces como una actividad más del Servicio de Farmacia. Tras la creación en el Área, del Servicio de Farmacia de Atención Primaria en el año 2001, el programa IPRM estructuró la actividad preventiva de forma coordinada con este servicio farmacéutico. La detección de los casos de ingreso hospitalario por HDA sigue el procedimiento habitual para la detección de IPRMs establecido por el programa:

Detección:

1º.- Revisión sistemática del libro de admisión del Servicio de Urgencias a la búsqueda de diagnósticos vinculados con hemorragia digestiva alta (HDA), como hematemesis, melenas, vómitos en posos de café o HDA propiamente dicha.

2º.- Revisión de la base de datos HIGIA del servicio de documentación hospitalaria, a la búsqueda de ingresos hospitalarios por HDA.

Análisis: El análisis de los casos se realiza sobre la historia clínica del paciente aceptándose para el establecimiento de la imputabilidad el criterio médico expresamente recogido en la misma.

Prevención: Las medidas preventivas establecidas en el programa IPRM consisten en la retroalimentación de los casos detectados a los médicos de atención primaria y/o a los farmacéuticos comunitarios, mediante sesiones clínicas conjuntas, información individualizada escrita o colectiva. Dado el importante papel que en esta patología desempeñan medicamentos de libre dispensación que contienen AAS en su composición, se hacen recomendables charlas al efecto a colectivos sociales de importancia relevante, como asociaciones de amas de casa o jubilados. El *feedback* establecido a los profesionales sanitarios del Área Sanitaria se realiza a través del Servicio de Farmacia de Atención Primaria.

Los casos detectados y estudiados fueron archivados en la base de datos elaborada al efecto en Microsoft Access®.

De los casos detectados de HDA por AINE se recoge información referente a género, edad,

patología principal y concomitante, antecedentes clínicos de interés con especial hincapié en los antecedentes ulcerosos vinculados o no a toma de AINE, medicación en curso, dosis y tiempo que la está tomando, tratamiento gastroprotector.

Se considera tratamiento gastroprotector el que se realiza con la medicación que tiene entre sus indicaciones la de tratamiento preventivo de gastropatía por AINE: Inhibidores de la bomba de protones, misoprostol o acexamato de zinc.

En este trabajo vamos a utilizar como criterios de gastroprotección los recogidos en las Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología (<http://www.aegastro.es>) aceptando como criterio para utilizar gastroprotección aquella situación que ha merecido como mínimo un grado de recomendación B, según las categorías de los grados de recomendación propuestos por la US Agency for Health Care Policy and Research, y que recogemos en la tabla 1: Edad superior a 65 años, antecedentes de úlcera gástrica o de gastropatía por AINE, terapia concomitante con corticoides o anticoagulantes orales, terapia conjunta con AAS a dosis bajas o altas en toma esporádica.

RESULTADOS

En los 7 años de funcionamiento del programa IPRM que son estudiados en el presente trabajo fueron detectadas 195 HDA por fármacos, 188 por AINE, 3 por ticlopidina, 3 por metamizol y una por clopidrogel. En 2 de los 188 casos de HDA por AINE no pudo establecerse el AINE causante.

La incidencia anual de casos se presenta en la tabla 2. En esta tabla se indican el número de casos acaecidos en cada año indicando si el evento estaba vinculado a un medicamento de libre dispensación (OTC) o de receta médica, si se utilizó gastroprotección o no y los criterios concurrentes que aconsejaban la misma. La tabla 3 muestra el número de casos detectados en cada año, agrupados por género y con los datos de rango de edad y edad media, junto con los días de estancia hospitalaria ocasionada, total y media.

HDA causadas por AAS en especialidades farmacéuticas OTC

De los 195 casos de HDAs por AINEs detectadas durante los siete años de funcionamiento del programa en 45 casos (23%) el causante fue un medicamento de libre dispensación, uno de los casos concluyó con la muerte del paciente. Dentro de este grupo, 41 casos fueron debidos al consumo de especialidades farmacéuticas con AAS como único principio activo y en concentración de 500 mg por unidad de dosificación, los 4 casos restantes fueron ocasionados por consumo de especialidades que contenían AAS asociado a otros principios activos. La edad media del grupo de población afectada fue de 70,4 años, 29 pacientes tenían una edad mayor de 65 años, siendo 22 de ellos mayores de 75 años. El 84,4% de los casos

presentaban factores de riesgo (38casos), en 7 de ellos concurrían antecedentes de úlcera gástrica o de hemorragia digestiva, solo uno de ellos llevaba asociada gastroprotección con omeprazol. Dos de los pacientes eran mayores de 75 años y llevaban tratamiento con corticoides por vía oral, ninguno de los dos llevaba gastroprotector asociado.

HDA causadas por AAS a dosis antiagregantes

En cuanto a los casos de HDA detectados por el uso de AAS a dosis menores o iguales a 300 mg al día se detectaron 58 casos. La media de edad fue de 74,5 años, la estancia media de 5,2 días y solamente 5 de los 58 casos seguían tratamiento gastroprotector. El 93,1% de los casos eran pacientes de edad superior a 65 años, solo en 3 pacientes (5,2%) no concurrían factores de riesgo. En la tabla 4 se agrupan los casos por rango de edad o edades de los pacientes afectados. Se ve en la tabla 4 que en 50 de los 58 pacientes el único factor de riesgo asociado a la gastrolesividad del AINE era la edad y se observa en esa tabla que de estos 50 pacientes 38 (76%) tenían una edad igual o superior a 70 años. En 43 de los 50 casos (86%) la edad de los pacientes era igual o superior a 69 años.

HDA causadas por asociación de AINE, AINE y AAS o AINE asociado a antiagregante no salicílico:

Se detectaron 15 casos de HDA que vinculados a tratamientos con asociación de AINE, AINE y AAS a dosis altas o bajas y AINE asociado a antiagregante no salicílico. Destacan dos por asociación de AINE, en los que coincide que el segundo AINE fue el diclofenaco por vía intramuscular y en los que igualmente no se utilizó gastroprotección, pese a que en uno de los casos la edad del paciente era superior a 75 años y tenía antecedentes ulcerosos. Estos casos tan llamativos son los que son tratados de forma especial y que se hacen merecedores de medidas de *feedback* individualizada al médico de familia del paciente y al farmacéutico de la oficina de farmacia referida como habitual por el mismo, guardando en este segundo caso el anonimato del paciente.

En tres de los casos el segundo AINE implicado fue el AAS de 500 mg, dos como medicamento de prescripción médica y uno como OTC no habiéndose utilizado en ninguno de los casos gastroprotector adecuado. Estos tres casos nos recuerdan que el AAS de 500mg se utiliza frecuentemente por muchas personas *ad libitum* y que es conveniente advertir o considerar esta posibilidad ante la prescripción de un AINE con el fin de establecer las medidas preventivas oportunas.

En 8 casos las HDA fueron producidas por la combinación de AINE con AAS a dosis bajas. Uno de estos casos fue producido por la asociación de rofecoxib con AAS de 100mg, pese a la utilización de omeprazol como gastroprotector y teniendo el paciente como único factor de riesgo la edad, en este caso superior a 75 años.

Tabla 2. Número de casos de HDA por AINE (1997-2003) y gastroprotección asociada (se excluyen los dos casos en los que no pudo establecerse el AINE causante).

Año	Prescripción	Casos HDA por AINE	Con criterio de gastroprotección	Con gastroprotección
1997	Receta Médica	39	29	2
	OTC	12	9	1
1998	Receta Médica	29	24	2
	OTC	11	9	0
1999	Receta Médica	22	22	2
	OTC	3	3	0
2000	Receta Médica	13	12	4
	OTC	7	4	0
2001	Receta Médica	11	11	1
	OTC	2	2	0
2002	Receta Médica	12	10	4
	OTC	4	2	0
2003	Receta Médica	15	13	1
	OTC	6	5	0

HDA= hemorragia digestiva alta. OTC=Especialidad farmacéutica publicitaria (over the counter).

Tabla 3. Casos de HDA producidos por AINE en cada año por género, edad media y rango de edad, estancia hospitalaria total y media.

Año	Casos	Edad	Estancia (Días)
1997	Hombres. 31	Media: 71 (40-93)	176 (5,7 días)
	Mujeres: 20	Media: 68 (31-91)	94 (4,7 días)
1998	Hombres. 27	Media: 72 (40-89)	145 (5,3 días)
	Mujeres: 13	Media: 71,3 (25-89)	47 (3,6 días)
1999	Hombres. 15	Media: 76 (41-91)	63 (4,2 días)
	Mujeres: 10	Media: 76 (63-89)	54 (5,4 días)
2000	Hombres. 14	Media: 66 (32-85)	47 (3,3 días)
	Mujeres. 6	Media: 72 (26-91)	52 (8,6 días)
2001	Hombres. 8	Media: 77 (69-93)	34 (4,2 días)
	Mujeres. 5	Media: 69 (49-83)	15 (3 días)
2002	Hombres. 7	Media: 70 (42-80)	33 (4,7 días)
	Mujeres. 9	Media: 71 (53-89)	36 (4 días)
2003	Hombres. 16	Media: 75 (45-98)	64 (4 días)
	Mujeres. 5	Media: 70 (42-86)	15 (3 días)

Tabla 4. Casos de HDA por AAS a dosis bajas por edades, factor de riesgo asociado distinto a la edad y utilización de gastroprotección.

Edad	Nº casos HDA x AAS dosis bajas	Con factor de riesgo asociado (distinto a la edad)	Sin factor de riesgo asociado (distinto a la edad)	Con gastroprotección
≤65 años	7	1	6	0
66 años	1	1	0	1
67 años	0	0	0	0
68 años	1	0	1	0
69 años	6	1	5	1
70 años	3	0	3	0
71 años	2	0	2	0
72 años	4	0	4	0
73 años	3	0	3	0
74 años	1	0	1	0
≥ 75 años	30	5	25	3 (2 con factor de riesgo asociado)
Total	58	8	50	5

HDA causadas por AINE solo o AAS-no-OTC de 500mg solo:

Durante los 7 años del estudio se detectaron 70 casos de HDA producidos por AINE-no-AAS y AAS de 500mg de prescripción médica (AAS-no-OTC). En la tabla 5 se relacionan los principios activos imputados en los casos, forma farmacéutica, concentración por unidad de dosificación, género,

edad, factor de riesgo asociado, días de estancia hospitalaria y utilización de gastroprotección.

Durante el año 2003 se produjeron tres casos de HDA imputadas al consumo de metamizol. En los tres casos, dos hombres y una mujer, coincidieron una edad superior a los 80 años y antecedentes de gastropatía de HDA.

Tabla 5. HDA producidas por AINE (1997-2003). Principio activo causal, forma farmacéutica y concentración de principio activo, genero, factor de riesgo asociado, días de estancia hospitalaria y utilización de gastroprotección.

Principio activo	Presentación	H/M	Factores de riesgo	Estancia (días)	Gastroprotector
AAS	500mg comp	H	> 75 años	7	NO
		H		5	NO
		M		3	NO
	900mg sobres	H	65-75 años	1	NO
		M		4	NO
ACECLOFENACO	100mg comp	H	> 75 años	18	NO
	sobres	H	> 75 años	4	NO
CLONIXINATO DE LISINA	125mg comp.	M	65-75 años + acenocumarol	4	NO
DEXIBUPROFENO	400mg comp	M	> 75 años	6	OMEPRAZOL
		H	65-75 años + úlcera crónica	3	NO
		M	> 75 años	1	NO
DEXKETOPROFENO	25mg comp	M	Asociac. Con clopidogrel	2	NO
		M	>75 años + antec. Úlcera + alendronato	2	NO
DICLOFENACO	50mg comp	H		3	NO
		M	65-75 años	3	NO
		M		5	LANSOPRAZOL
		H	> 75 años	4	NO
IBUPROFENO	400mg comp	H		5	NO
		H		4	NO
		M	65-75 años	5	NO
		H	65-75 años + dispepsia x aines	3	NO
	600mg comp	H	65-75 años	7	PANTOPRAZOL
		M	65-75 años	5	OMEPRAZOL
INDOMETACINA	25mg caps	H	Antec. Hda aines	1	NO
		H	65-75 años	6	NO
		H		7	NO
KETOROLACO TROMETAMOL	30mg ampollas	M	65-75 años Antec. Úlcera	2	NO
	10 mg comp	M	HDA X aines	2	NO
LORNOXICAM	8 mg comp	H	65-75 años antec. Hda aines	5	NO
		H	65-75 años Antec. Hda aines	4	NO
		H	65-75 años	3	NO
		H	65-75 años Antec. Hda aines	2	NO
		M	>75 años Antec. Hda aines	5	PANTOPRAZOL
		H	65-75 años Antec. Úlcera	4	NO
MELOXICAM	15mg comp	H	65-75 años	4	NO
		M	65-75 años Antec hda aines	2	NO
		H	65-75 años	10	NO
		H	65-75 años Antec hda aines	10	NO
		H	> 75 años	4	NO
	M	65-75 años	7	NO	
7.5mg comp	H	Úlcus duoden.	4	NO	
NAPROXENO	500mg comp	M	65-75 años Antec. Úlcus	8	NO
		H	65-75 años	9	NO
		M			NO
		H	Antec. Úlcus	1	NO
NIFLÚMICO Ac.	250mg caps	H		4	NO
		H	>75 años	4	NO
NIMESULIDA (baja 1/05/02)	100mg comp	H	65-75 años	7	NO
PIROXICAM	20mg comp.	H	65-75 años	10	NO
		M		7	NO
		H	65-75 años	5	NO

Tabla 5. HDA producidas por AINE (1997-2003). Principio activo causal, forma farmacéutica y concentración de principio activo, genero, factor de riesgo asociado, días de estancia hospitalaria y utilización de gastroprotección.

Principio activo	Presentación	H/M	Factores de riesgo	Estancia (días)	Gastroprotector
		H	> 75 años	3	OMEPRAZOL
		H	65-75 años	8	NO
		M	65-75 años	2	NO
		H	> 75 años	5	NO
		M	> 75 años	4	NO
		H	65-75 años	1	NO
		H	> 75 años	6	NO
	20mg comp. liotabs	H	> 75 años	4	NO
		M		4	ACEX. ZINC
		M		3	NO
		H	> 75 años	3	NO
		H	65-75 años	4	NO
		M	> 75 años	4	NO
		20mg ampollas	M	65-75 años	5
H	> 75 años		3	NO	
H	> 75 años		3	OMEPRAZOL	
PROPIFENAZONA	175mg grageas	M	> 75 años	1	NO
TENOXICAM	20 mg comprimidos	M		9	NO

DISCUSIÓN

En los datos de HDA asociadas a medicamentos de libre dispensación, podemos ver que solamente en uno de los casos se estuvo utilizando un gastroprotector pese a que en 29 de los casos la edad fuera igual o superior a 65 años o en 22 de los casos la edad fuera igual o superior a 75 años. Igualmente observamos como 7 de los pacientes tenían antecedentes ulcerosos (uno de ellos con gastroprotección) y en dos de ellos concurrían la toma de corticoides orales y una edad superior a 75 años. Esta realidad nos muestra el poder gastrolesivo del AAS, medicamento que puede ser dispensado por el farmacéutico sin receta médica mientras que este mismo profesional no puede dispensar en las mismas condiciones el gastroprotector correspondiente.

En los casos de HDA asociada a la toma de AAS a dosis bajas, podemos observar, al analizar el grupo de población cuyo único factor de riesgo era la edad, que el 75% de los casos se produjeron en pacientes de edad igual o mayor de 70 años y que el porcentaje supera el 80% por ciento cuando la edad de corte es igual o mayor a los 69 años. Este dato podría sugerir la edad de 69 años como factor de riesgo suficiente para asociar gastroprotección ante tratamiento con AAS a dosis antiagregantes. De los 8 pacientes que presentaban un factor de riesgo asociado, como terapia concomitante con corticoides orales o antecedentes de HDA por AINEs, solo 3 recibían gastroprotección. De estos datos, estructurados en la tabla 4, cabe suponer que pudiera estarse infravalorando el poder gastrolesivo del AAS a dosis bajas.

Aunque la asociación de dos AINE no está justificada pueden darse muchas situaciones en las que pacientes reciban tratamiento combinado. Una de las situaciones más frecuentes se da con el AAS

cuando se utiliza como antiagregante plaquetario o con el AAS de 500mg cuando el paciente lo toma como automedicación para una patología distinta para la que le fue prescrito el AINE-no-AAS. El riesgo de sufrir sangrado o ulceración al asociar AAS a dosis bajas y un AINE se mantiene aunque el AINE sea selectivo de la COX-2, en ambos casos se hace recomendable la utilización de un gastroprotector²³.

De los casos detectados de HDA producidas por AINE-no-AAS (tabla 5) se deduce la poca utilización de gastroprotección encontrada en los casos producidos, aún en los casos con factores de riesgo importantes. En 34 de los 70 casos detectados concurrían uno o más factores de riesgo mayor (edad mayor de 75 años, antecedentes ulcerosos o de gastropatía por AINE, asociación de fármaco gastrolesivo o potenciador de gastrolesividad) y solo en 5 de esos casos se asociaba gastroprotección adecuada, lo que supone que en un 85% de los casos con criterios de gastroprotección claros esta no había sido utilizada. Este dato es similar al encontrado por Sturkenboom y cols. en Holanda³² que dan cifras de un 87% de casos con un criterio de gastroprotección (edad>65 años, antecedentes ulcerosos, uso concomitante de medicación gastrolesiva) sin recibir tratamiento gastroprotector. El porcentaje de pacientes con dos o más criterios de gastroprotección y que no recibían esta superaba el 81% en el mismo estudio. Los mismos autores cuantifican también la falta de adherencia al tratamiento gastroprotector, que cifran en un 9% en la primera prescripción y hasta en un 61% tras la tercera prescripción de AINE³³.

Llama la atención que 5 de los 6 pacientes cuya HDA fue imputada al lornoxicam tuvieran antecedentes de HDA por AINE (cuatro de ellos) o antecedentes ulcerosos (uno de ellos). Destaca también que el 47% de los casos producidos por

AINE-no-AAS han sido producidos por un AINE del grupo de las oxicamas (33 de los 70 casos).

En los tres casos de HDA vinculada a la toma de metamizol concurrían factores de riesgo, octogenarios con antecedentes de HDA por AINE o úlcus péptico. Estos tres casos apuntan a la conveniencia de tomar medidas preventivas en pacientes con acumulación de factores de riesgo ante la toma de metamizol y muy especialmente cuando existen antecedentes ulcerosos.

El objetivo último del programa IPRM es la prevención de los PRM mediante el establecimiento de un *feedback* sobre los agentes de salud del Área Sanitaria. Los 24 casos de HDA por fármacos detectados en el año 2003 nos muestran un incremento del número de casos sobre la tendencia a la baja observada desde el año 1997, en el que se produjeron 51 casos (tabla 3).

CONCLUSIONES

Los AINE son un grupo terapéutico de amplio consumo que incluye amplias áreas de la terapéutica como el dolor, la inflamación, la fiebre o la antiagregación plaquetaria. La población general puede acceder a ellos a través de una prescripción médica, a través de prescripción farmacéutica y muy extendidamente por auto-prescripción. No exentos de efectos secundarios graves los AINE son descritos como el grupo terapéutico que mayor porcentaje alcanza entre los ingresos hospitalarios producidos por fármacos.

Las medidas de gastroprotección aparentemente han sido infrutilizadas en la mayoría de los casos de ingreso hospitalario por HDA debidas a toma de AINE. Destacamos el número de casos de HDA producidas por AAS a dosis antiagregantes y la posible infravaloración de la gastrolesividad del mismo. Los datos encontrados pudieran sugerir que una edad igual o superior a 69 años conferiría un riesgo suficiente como para utilizar gastroprotección, aunque no exista otro factor de riesgo asociado.

La conveniencia de utilizar gastroprotección cuando se asocia AAS a dosis bajas con los AINE selectivos de la COX-2 cuestiona mucho las posibles ventajas toxicológicas de estos,

empeorando enormemente su relación coste-efectividad.

La utilización de medidas de gastroprotección es un arma disponible que aparentemente pudiera estar siendo infrutilizada. Dada la variada posibilidad de prescripción de estos medicamentos, que incluyen a no pocos de libre dispensación, las campañas de información como medida de prevención deben de trascender del ámbito científico para alcanzar a la población en general. El programa IPRM instaurado por el Servicio de Farmacia del Hospital General de Requena desde 1997 mantiene, en coordinación con el Servicio de Farmacia de Atención Primaria, un *feedback* con los médicos de atención primaria, del hospital, con los farmacéuticos comunitarios y con la población en general.

La forma de vehicular esta información al ámbito extrahospitalario debería hacerse a través de los Servicios Farmacéuticos de Atención Primaria, con los cuales debería establecerse una vinculación funcional sólida para una mayor eficiencia en el empeño de promover el mejor uso de los medicamentos.

No hay que menospreciar, en cuanto a las medidas preventivas se refiere, a medicamentos con AAS a dosis bajas cuando concurren factores de riesgo, y mucho menos a aquellos medicamentos que contienen AAS a concentración de 500mg. El poder gastrolesivo del AAS hace que los medicamentos de libre dispensación que lo contienen en su composición merezcan un muy especial control en su dispensación. No parece lógico que el farmacéutico pueda dispensar sin receta médica un medicamento con este potencial tóxico y no pueda dispensar un gastroprotector en las mismas condiciones.

Vista la infrutilización de gastroprotección en los casos detectados y la concurrencia de factores de riesgo reconocidos, consideramos que una adecuada atención farmacéutica por parte de los farmacéuticos comunitarios hubiera servido para evitar la mayoría de los casos.


Los medicamentos con AAS en su composición, a cualquier concentración, no deberían salir nunca del circuito farmacéutico.

Bibliografía / References

- 1 Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001. www.msc.es/farmacia/infmedic/home.htm
2. Montañó A, Torelló J, Castillo JR et al. Conocimientos y actitudes de los usuarios en relación al empleo de medicamentos para el dolor, la fiebre o la inflamación. *Aten Prim* 1994; 13:165-70.
3. Ballinguer A. Prevention of peptic ulceration in patients receiving NSAIDs. *Br J Hospital Med* 1993; 49:767-771.
4. Scheiman JM: NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am* . 1996. 25:279-298.
5. Marco JL, Boscá B, San Martín MD, Borrás J, Díez A. Ingresos hospitalarios por PRM en el Hospital General de Requena (1997-2000). *Pharm Care Esp*. 2002; 4: 286-299.

6. Baena MI, Moreno PJ, Sierra F, López E, Matas A, Zarzuelo A et al. *Atención Farmacéutica*. 2002; 4(1): 9-18.
7. Marco JL, Boscá B. Ingresos hospitalarios por hemorragia digestiva alta asociada a especialidades farmacéuticas publicitarias. *Pharm Care Esp*. 2003; 5:112-113.
8. Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003; 3 suppl 4:S30-9.
9. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002. sep; 54 (3):320-6.
10. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787-96.
11. Henry D, Dobbson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complication from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol* 1993, 105:1078-1088.
12. Laine L, Bombardier C, Hawkey C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123:1006-12.
13. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué J.M, Blanco F.J. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (8): 487-504.
14. Lanás A, Ferrández A. Should coronary patients chronically taking a low-dose of aspirin receive gastroprotective agents?. *Rev. Esp. Cardiol*. 2001. Dec;54(12):1361-4.
15. Schorr RL, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of non steroidal antiinflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly person at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993.; 153:1665-70.
16. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellenkjoer L et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86:563-568.
17. Kniff-Dutmer EAJ. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk of bleeding. *Ann Pharmacoth* 2003; 37: 12-16.
18. Ettinger B, Pressman A, Schein J: Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care*. 1998. 4:1377-1382.
19. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanás AI, Wong BC. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patient with previous peptic ulcer disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. 15;18(4):443-9.
20. Sibilia J, Ravaud P, Marck G. Digestive and hemorrhage complications of low-dose aspirin. *Press Med*. 2003 nov 22; 32 (37pt2):S17-28.
21. Lanás A, Bajador E, Serrano P et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl Med* 2000; 343:834-9.
22. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
23. Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care*. 2002 dec;8 (22 suppl):S701-8.
24. Weil J, Langman MJ, Wainwright et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46:27-31.
25. Henandez-Díaz S, García LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-9.
26. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcers disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14-22.
27. Llorente MJ, Tenias JM, Zaragoza A. Comparative incidencia of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002. Jan; 94(1):7-18.
28. Lanás A, Serrano, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003C. Feb; 15(2):173-8.
29. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle P. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002. Apr; 29(4):804-12.

30. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1-6.
31. Cappell M, Schein J. High-Risk, Underappreciated, Obscure, or Preventable Causes of Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterology Clinics. 2000. Vol 29 (1). <http://home.mdconsult.com/das/article/body/1/jorg=journal&source=HS,MI&sp=1.../1.htm>.
32. Sturkenboom MC, Burke TA, Dielemam JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. Rheumatology (Oxford) 2003.Nov; 42 suppl 3:III23-III31.
33. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dielemam JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonist during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2003B. Dec; 18(11-12):1137-47.



Aval para la formación Dáder

La actividad formativa titulada:

Organizada por

En fecha dd/mm/aaaa y celebrada en

Reúne los requisitos exigidos por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España), en cuanto a calidad y adecuación con el Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico.

Lo que certificamos a los efectos oportunos.

En Granada, a dd de mm de aaaa



María José Faus
Directora del GIAF-UGR

Aval para la formación Dáder

El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desea garantizar la calidad y adecuación de las actividades formativas que utilicen el Método Dáder, a los estándares del Programa Dáder® para la implantación del seguimiento farmacoterapéutico

Para ello ha creado el "Aval para la Formación Dáder", cuya concesión garantiza que dicha actividad reúne las condiciones suficientes de calidad y adecuación al Método Dáder.

El Aval para la Formación Dáder tiene carácter gratuito. Las condiciones de solicitud figuran en la página web del GIAF-UGR.

www.giaf-ugr.org

Solicite este aval a los organizadores del curso acompañando el diploma de asistencia.

Las actividades formativas a las que se ha concedido el Aval para la Formación Dáder figuran en la web:

www.giaf-ugr.org/dader/aval.htm