

Hemorragia Digestiva Alta y Anti-Inflamatorios no Esteroidales: Una Experiencia Local

Dr. Juan Pablo Roblero (1,2) Dr. [Jorge Valenzuela E.](#) (1)

(1) Clínica Las Condes, Santiago

(2) Hospital San Camilo, San Felipe

Resumen

El propósito de este trabajo fue determinar la frecuencia de la asociación entre ingesta de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) y la hemorragia digestiva alta (HDA) grave en el medio local. Para ello se revisaron las hospitalizaciones por HDA en dos centros hospitalarios, el Hospital San Camilo de San Felipe y Clínica Las Condes de Santiago. De un total de 95 pacientes hospitalizados por HDA, el 32,6% de ellos dio el antecedente de haber ingerido AINEs. La historia de úlcera péptica y de hipertensión arterial fueron identificados como factores de riesgo asociados. Se concluye que la ingesta de AINEs puede asociarse a HDA grave.

Summary

The purpose of this study was to determine the frequency of the association of ingestion of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and severe upper gastrointestinal (UGI) bleeding in Chile. The charts of patients admitted to San Camilo Hospital of San Felipe and Clínica Las Condes of Santiago admitted with the diagnosis of UGI bleeding were reviewed. Over all, 95 patients had been admitted for UGI bleeding and 32.6% gave a history of NSAIDs ingestion. A history of peptic ulcer and hypertension were found as associated conditions. The authors conclude that NSAID ingestion may be associated to severe UGI bleeding.

Introducción

Los anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) son fármacos de amplio uso en la práctica clínica y aunque en general son bien tolerados, pueden ocasionar serios efectos adversos gastrointestinales que implican morbilidad seria e incluso mortalidad. Este aspecto a menudo no se toma en cuenta al indicarlos y lo que además resulta en un costo económico elevado. Por ejemplo, en EEUU de Norteamérica, se ha estimado que los AINEs son usados anualmente aproximadamente por 13 millones de personas, principalmente por enfermedades osteoarticulares y que el número de hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales es de 103.000 casos por año, lo que resulta en un costo anual de 2 mil millones de dólares (2).

Se ha determinado que aproximadamente entre el 10% y 20% de los usuarios de AINEs presentan dispepsia lo que en muchas ocasiones precisa la administración de otros medicamentos para aliviarla, pero de mayor importancia son las complicaciones mayores como son el sangrado digestivo y las perforaciones ulcerosas. Estas complicaciones ocurren más a menudo en: 1) pacientes mayores de 60 años, 2) en pacientes que reciben altas dosis de AINEs y por un tiempo prolongado, 3) en pacientes

que reciben concomitantemente esteroides, 4) pacientes que están en tratamiento anti coagulante y, 5) en pacientes con antecedentes ulcerosos previos. No se ha demostrado en forma concluyente que el sexo femenino, el tabaquismo, el alcoholismo o la infección por *Helicobacter pylori* aumenten el riesgo de complicaciones (3,4).

Los diversos AINEs producen efectos adversos con frecuencia variable pero se destaca la mayor frecuencia con que ellos ocurren con la ingestión de ácido acetil salicílico o aspirina.

La frecuencia y severidad de las complicaciones que se asocian al consumo de AINEs ha estimulado la investigación de drogas que mantengan su acción analgésica y antiinflamatoria sin causar los efectos gastrointestinales mencionados. Al respecto se ha precisado que hay dos enzimas, las ciclo oxigenasas (COX) una de las cuales la COX1 es constitutiva y está presente en importantes cantidades en la mucosa gastrointestinal. La otra enzima o COX2 es inducible y aumenta en los sitios de la inflamación (5). Existen actualmente fármacos que son más específicos en la inhibición de la COX2 con significativo menor efecto sobre la COX 1 y consecuentemente producen menores efectos adversos gastrointestinales.

La mayor parte de la información que manejamos sobre los AINEs y sus efectos sobre el aparato digestivo proviene de publicaciones extranjeras. Por ello, nuestro propósito fue determinar la frecuencia de esta asociación en nuestro medio y algunas de sus características. Para ello evaluamos la frecuencia de la asociación entre consumo de AINEs y hemorragia digestiva alta (HDA) en dos centros hospitalarios con distintas características poblacionales (socio económicas): uno, de atención privada y el otro, de atención pública.

Método

Se revisaron las fichas de todos los pacientes que fueron hospitalizados a través de los servicios de urgencia con el diagnóstico de HDA aguda, durante un período de doce meses (1° de noviembre de 1999 y 31 de octubre de 2000) en Clínica Las Condes de Santiago (CLC) y en el Hospital San Camilo de San Felipe (HSC). Se pesquisó la ingesta previa de AINEs, otros antecedentes mórbidos de importancia, antecedentes de enfermedad ulcerosa, el diagnóstico endoscópico al ingreso y evolución clínica.

Se utilizó el "t" test para comparar las medias y el test chi-cuadrado para el análisis de las proporciones. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

Resultados

Durante el período analizado hubo 45.000 consultas de adultos en el servicio de urgencia del HSC y 21.600 en el de CLC. Se hospitalizaron con el diagnóstico de HDA 72 enfermos (0,16%) en el HSC y 23, en CLC (0,10%). De este total de 95 enfermos, se obtuvo información que 31 de ellos (32,6%) habían consumido algún AINEs. De estos pacientes 21 (67,7%) de ellos habían consumido aspirina y 10 pacientes (10,5%) otro AINEs. Tres pacientes admitieron haber recibido otro AINEs además de aspirina y dos recibieron dos AINEs distintos previos a la consulta. Por lo tanto, de todas las consultas en los servicios de urgencia un 0,05% en HSC presentó el problema de HDA asociado al uso de AINEs y esta relación fue de 0,04% en CLC.

No se observaron diferencias en edad, sexo, antecedentes ulcerosos, diabetes mellitus, cirrosis hepática, neoplasias, artropatías, antecedente de tratamiento anticoagulante o esteroideal ni de presencia de patología sistémica entre los pacientes con antecedentes positivos versus negativos de ingesta de AINEs. Sin embargo, los antecedentes de hipertensión y alcoholismo fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que sangraron en relación con la ingesta de AINEs (Tabla 1).

En general los hallazgos endoscópicos de ingreso no revelaron diferencias entre los pacientes que sangraron y que no habían ingerido un AINEs y los que los habían ingerido, excepto que se documentó úlcera péptica más frecuentemente en los que tuvieron HDA aguda y habían consumido algún AINEs (Tabla 2).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a días de hospitalización, resangrado intra hospitalario o mortalidad cuando se compararon los grupos de pacientes que sangraron sin el antecedente de haber ingerido un AINEs versus los que los habían ingerido (Tabla 3).

Por último al comparar las características clínicas de las poblaciones de las dos instituciones de esta revisión se puede apreciar que solo los antecedentes de úlcera péptica, hipertensión arterial y alcoholismo fueron significativamente más frecuentes en el HSC (Tabla 4).

Tabla 1 Características Clínicas de los Pacientes Hospitalizados por HDA Aguda		
Antecedentes de ingestión de AINEs	(-) n=64	(+) n=31
Edad (años, $x \pm SEM$)	59 $\pm$ 17	61 $\pm$ 18
Sexo hombres	42	19
Antecedentes ulcerosos	16 (25%)	10 (32,2%)
Hipertensión arterial	10 (15,6%)	16 (51,6%)*
Diabetes mellitus	6 (9,4%)	5 (16%)
Ingesta de alcohol	21 (32,8%)	1 (3,2%) *
Cirrosis hepática	7 (11%)	4 (12,9%)
Neoplasia	7 (11%)	1 (3,2%)
Artropatía	0	1 (3,2%)
Tratamiento anticoagulante	3 (4,7%)	0
Tratamiento esteroidal	1(1,6%)	0
2 o más patologías sistémicas	19 (29,7%)	6 (19,3%)
Sin patología sistémica	19 (29,7%)	9 (29%)
* = $p < 0,05$ cuando se compararon los grupos.		

Tabla 2 Hallazgos endoscópicos de los Pacientes Admitidos con HDA Aguda		
Antecedentes de ingestión de AINEs	(-) n=64	(+) n=31
Úlcera péptica	33 (51,5%)	24 (77,4%)*
Gastropatía o duodenopatía erosiva	8 (12,5%)	3 (9,6%)
Esofagitis erosiva	5 (7,6%)	2 (6,4%)

Várices esofágicas	8 (12,5%)	3 (9,6%)
Várices gástricas	1 (1,6%)	1 (3,2%)
Cáncer gástrico	2 (3,1%)	0
Mallory Weiss	1 (1,0%)	0
Dos o más hallazgos	12 (18,7%)	10 (32,3%)
Normal	2 (3,1%)	1 (3,2%)
* = p< 0,05 cuando se compararon los dos grupos.		

Tabla 3 Curso Clínico de los Pacientes Admitidos con HDA Aguda		
Antecedentes de ingestión de AINEs	(-)	(+)
Días de hospitalización (x± SEM)	7,6 ± 6,2	7,6 ± 6,2
Resangrado hospitalario	1 (1,6%)	2 (6,4%)
Mortalidad	4 (6,2%)	2 (6,4%)

Discusión

En primer lugar esta revisión confirma las experiencias extranjeras que enfatizan la frecuente asociación de ingesta de AINEs y HDA severa que resulta en hospitalización.

A pesar de que el problema de HDA aguda y el consumo de AINEs constituye solo el 0,05%, de las consultas de urgencia en el HSC y el 0,04% de CLC, estaba presente en el 32,6%, de los pacientes que fueron hospitalizados por HDA. El promedio de estadía de aproximadamente 7 días en ambas instituciones no deja de ser un asunto de importancia y por lo menos en el HSC corresponde al 1,4% de las hospitalizaciones en el Servicio de Medicina lo que se traduce en un costo anual de aproximadamente 8 millones de pesos en este hospital. Ciertamente hay un número indeterminado de pacientes que habiendo ingerido AINEs pueden haber tenido un sangrado menor que no condujo a consultar o que no justificó hospitalización.

En segundo lugar, tal como lo señalan las experiencias extranjeras se confirmó la frecuencia de sangrado en pacientes con antecedentes ulcerosos. Sin embargo, llama la atención el antecedente significativamente más frecuente de hipertensión arterial entre los pacientes que recibieron AINEs y sangraron. Ello además fue más notorio en los pacientes del HSC. Es posible que en algunos de estos casos se haya indicado aspirina como prevención de complicaciones cardiovasculares. De importancia se ha señalado que incluso dosis bajas de aspirina, de 100 mg/día, se asocian a un número mayor de complicaciones digestivas. Los datos obtenidos en esta revisión hacen aconsejable pesquisar más cuidadosamente los antecedentes ulcerosos en pacientes hipertensos antes de prescribir aspirina y considerar otras terapias preventivas de accidentes cardiovasculares, especialmente en el HSC.

Tabla 4 Características Clínicas de los Pacientes con HDA Aguda en las Dos Instituciones

	HSC	CLC
# de pacientes	72	23
Edad años (X ± SEM)	63 ± 16	50 ± 19
Sexo (hombres)	43 (70%)	14 (60%)
Antecedentes de úlcera péptica	21 (33%)	3 (8,3%)*
Antecedentes de hipertensión arterial	22 (35%)	3 (8,3%)*
Alcoholismo	19 (30,5%)	0*
Cirrosis hepática	4 (5,5%)	3 (8,3%)
* = p< 0,05 cuando se compararon los dos grupos.		

Tabla 5
Principales efectos de los AINEs que pueden favorecer el Sangrado Digestivo (10)

- * Inhiben la producción de tromboxano por las plaquetas.
- * Inhiben la agregación plaquetaria
- * Aumentan el tiempo de sangrado.
- * Inhiben la síntesis de prostaglandinas:
 - Inhiben la secreción de mucus y bicarbonato epitelial.
 - Causan vaso-constricción de los vasos mucosos con aumento en las moléculas de adhesión
- * Reducen la renovación celular y reparación:
 - Inhiben la proliferación celular.
 - Aumentan la apoptosis.
 - Inhiben la angiogénesis
- * Aumentan la permeabilidad gastrointestinal.
- * Aumentan la acumulación de leucocitos.
- * Causan daño directo a las células epiteliales. Los AINEs son ácidos débiles y en el medio ácido gástrico se convierten en sales, penetran las membranas celulares y en el citoplasma dañan la fosforilación oxidativa de las mitocondrias.
- * Interactúan con la sintetasa del óxido nítrico.
- * Generan especies reactivas del oxígeno.

La mortalidad de esta serie (6,4%) de los que ingerían AINEs comparado con el 6,2% de los que no los ingerían no muestra un efecto claro de los AINEs. Sin embargo, estos resultados fueron diferentes cuando se considera el HSC donde la mortalidad fue del 8,3% (6/72 pacientes) y se puede atribuir a las características clínicas de los pacientes que ingresaron a este centro. Se trataba en general de pacientes de edad avanzada, portadores de variada patología sistémica, incluida hipertensión, antecedentes de alcoholismo con daño hepático crónico y várices, incluso gástricas, y en cinco pacientes se documentó sangrado activo, características que le imprimen mayor mortalidad a la HDA (8,9). De interés la etiología de los cirróticos de CLC era predominantemente no alcohólica.

Como consecuencia, dada la alta frecuencia de la asociación de ingesta de AINEs y HDA aguda que motivó hospitalización en los dos centros médicos revisados, parece prudente ser más cautos en la indicación de AINEs, descartar el alcoholismo y la hipertensión arterial y confirmar que no existe antecedente ulceroso. En todo caso considerar la posibilidad de adicionar medicamentos que inhiben la secreción de ácido y que son protectores de la mucosa digestiva. Desgraciadamente esto eleva el costo. Como alternativa usar nuevas drogas anti-inflamatorias que tienen menor efecto dañino sobre la mucosa gastrointestinal (10).

Referencias

1. Singh G, Rany D. NSAID-related effect on the GI tract. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S93.
2. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996; 25: 373.
3. Hawkey CJ. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521.
4. Hawkey CJ. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and peptic ulcer. *BMJ* 1990; 300: 278.
5. Wolfe M, Lichtenstein DR. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal Anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888.
6. Forrest JA, Finlayson ND. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 326: 394.
7. Rockall TA, Logan RFA. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 222.
8. Silverstein FE, Gilbert DA. The National ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: II Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80.
9. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *NEJM* 1994; 331: 717.
10. Halter F, Tarnawski AS, Schasman A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2, implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut* 2001; 49: 443.

