Patología digestiva alta en pacientes de edad avanzada con anemia ferropénica: comparación entre usuarios y no usuarios de anti-inflamatorios no esteroideos

C. MARTÍNEZ REY, A. GONZÁLEZ QUINTELA, M.J. DOMÍNGUEZ SANTALLA, J. FERNÁNDEZ CASTROAGUDÍN*, V. LORENZO ZÚÑIGA

Servicios de Medicina Interna y *Gastroenterología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

UPPER DIGESTIVE TRACT FINDINGS IN ELDERLY PATIENTS WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA. A COMPARISON BETWEEN USERS AND NON-USERS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

RESUMEN

Antecedentes: La anemia ferropénica es frecuente en el anciano, y su causa más frecuente es el sangrado gastrointestinal crónico. En los ancianos es muy común el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Las complicaciones gastrointestinales del uso de AINEs son más frecuentes en los sujetos de edad avanzada. **Objetivos:** El estudio fue dirigido a analizar si el uso habitual de AINEs en pacientes ancianos con anemia ferropénica se asocia a mayor prevalencia de determinadas lesiones en la endoscopia digestiva alta.

Materiales y métodos: Se incluyeron 91 pacientes (40% varones y 60% mujeres) mayores de 65 años (edad media 77 años, rango 65-90 años). Todos habían sido ingresados en el hospital por anemia ferropénica. Un total de 38 pacientes eran usuarios habituales de AINEs. Se realizó endoscopia digestiva alta en todos los casos.

Resultados: Las prevalencias de úlcera péptica, gastritis o duodenitis erosiva y esofagitis fueron similares en usuarios y no usuarios de AINEs (13 vs 11%, 18 vs 15%, y 26 vs 26%, respectivamente). La proporción de pacientes con adenocarcinoma gástrico fue mayor en el grupo de no usuarios de AINEs (8% vs 23%, $p=0.05$). La endoscopia digestiva alta fue enteramente normal en 39% de los usuarios de AINEs y en el 34% de los no usuarios.

Conclusiones: Las lesiones en el tramo alto del aparato digestivo en pacientes de edad avanzada con anemia ferropénica son similares en usuarios y no usuarios de AINEs, con la excepción del adenocarcinoma gástrico, que puede ser más común en los no usuarios de AINEs.

PALABRAS CLAVE: Anemia. Hierro. Anciano. Anti-inflamatorios no esteroideos.

ABSTRACT

Background: Iron-deficiency anemia is common in the elderly. Chronic upper gastrointestinal bleeding is its most frequent cause. The use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) is common in older people. Gastrointestinal complications of NSAID may be also more frequent among the elderly. **Aims:** The study was aimed to evaluate if a history of regular NSAID use in elderly patients with iron-deficiency anemia is associated to characteristic findings on esophagogastroduodenoscopy.

Materials and methods: A total of 91 patients (40% of males and 60% females) older than 65 years (mean age 77 years, range 65-90 years) entered the study. All of them had been admitted to our Hospital for study of iron-deficiency anemia. Thirty-eight patients were regular users of NSAID. Esophagogastroduodenoscopy was performed in all patients.

Results: The prevalences of peptic ulcer, erosive gastritis/duodenitis, and esophagitis were similar in NSAID users and non-users (13 vs 11%, 18 vs 15%, and 26 vs 26%, respectively). A trend to a higher prevalence of gastric adenocarcinoma was observed in the group of NSAID non-users (8% vs 23%, $p=0.05$). Esophagogastroduodenoscopy was entirely normal in 39% of NSAID users and 34% of NSAID non-users.

Conclusions: Upper gastrointestinal lesions in elderly patients with iron-deficiency anemia are similar in NSAID users and non-users, with the exception of gastric adenocarcinoma which can be more common in NSAID non-users.

KEY WORDS: Anemia. Iron. Elderly. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Martínez Rey C, González Quintela A, Domínguez Santalla MJ, Fernández Castroagudín J, Lorenzo Zúñiga V. Patología digestiva alta en pacientes de edad avanzada con anemia ferropénica: comparación entre usuarios y no usuarios de anti-inflamatorios no esteroideos. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 357-360.

INTRODUCCIÓN

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia en el anciano, junto con las de los trastornos crónicos (1-4). Es posible que la aclorhidria o la malnutrición propias de la edad avanzada puedan inducir anemia ferropénica (5-7), pero mayoritariamente el déficit de hierro se debe a pérdidas hemáticas crónicas (8-10). Prácticamente todas las anemias por

pérdidas crónicas de hierro en varones y en mujeres postmenopáusicas se deben a sangrado gastrointestinal (9-12). En los pacientes con anemia ferropénica, el punto de sangrado crónico se encuentra en el tramo digestivo alto con mayor frecuencia que en el bajo (12-14). Los síntomas de las lesiones gastrointestinales en los pacientes con anemia ferropénica suelen ser leves o inespecíficos (15), sobre todo en el anciano (2). Los trastornos neoplásicos malignos (adenocarcinoma gástri-

Trabajo aceptado: 13 de Diciembre de 2000

Correspondencia: A. González Quintela. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Complejo Hospitalario Universitario. C/ Choupana. 15706 Santiago de Compostela

co o colorrectal) pueden ser la causa de la pérdida crónica de hierro (2,12,13,15-19), y por ello el estudio del aparato digestivo es obligado en los pacientes con anemia ferropénica (10,14). Aunque sería deseable realizar el estudio endoscópico alto y bajo en la misma sesión (10,12), por razones prácticas suele realizarse inicialmente una endoscopia digestiva alta, seguida de una colonoscopia o un estudio del colon por enema si no se encontrase ninguna lesión en el tracto superior (10).

Los pacientes ancianos con anemia ferropénica presentan problemas particulares en la realización e interpretación de las pruebas diagnósticas (4,16,20,21). El paciente de edad avanzada, además, puede tener un espectro de enfermedades causales diferente del de los adultos jóvenes, como ocurre en otras situaciones patológicas. Sin embargo, hay pocos estudios centrados en la etiología de la anemia ferropénica en el anciano (4,18-20,22). En el paciente de edad avanzada es muy común el uso habitual de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) para profilaxis o tratamiento de enfermedades cardiovasculares o reumáticas (23,24). Es bien sabido que los AINEs pueden favorecer el sangrado gastrointestinal. Además, en el anciano las complicaciones del uso de AINEs son más frecuentes (25-28). Por todo ello, el presente estudio fue encaminado a evaluar si una historia de uso habitual de AINEs se asociaba con determinadas patologías en el tramo digestivo alto de pacientes ancianos con anemia ferropénica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los historiales clínicos de 91 pacientes mayores de 65 años (36 varones y 55 mujeres, de edad media 77 años, rango 65-90 años). Todos los pacientes habían sido ingresados en nuestro Departamento para estudio de anemia ferropénica entre Enero de 1994 y Octubre de 1996. Los criterios utilizados para el diagnóstico de anemia ferropénica fueron: (1) hemoglobina sanguínea menor de 13 g/dl en varones y de 12 g/dl en mujeres; y (2) ausencia de depósitos de hierro en la médula ósea o al menos dos de los siguientes: (a) volumen corpuscular medio menor de 80 fl; (b) ferritina sérica menor de 45 ng/ml; y (c) índice de saturación de transferrina menor del 10% (2,3,11,12,29,30). Un total de 38 pacientes (42%, 24 mujeres y 14 varones) eran usuarios habituales de AINEs. Los AINEs más frecuentemente utilizados eran los salicilatos (27 casos). Seis usuarios de AINEs utilizaban algún tipo de gastroprotección simultáneamente (antiácidos, ranitidina y sucralfato en dos casos cada uno). Los datos demográficos y hematológicos de los usuarios y no usuarios de AINEs se recogen en la tabla I.

En todos los pacientes se realizó una endoscopia digestiva alta según la técnica estándar durante el ingreso. En nuestro Departamento, este procedimiento se realiza en todos los pacientes con anemia ferropénica independientemente de la presencia o no de síntomas digestivos altos. Cincuenta y siete pacientes (63%, 23 usuarios de AINEs y 34 no usuarios) estaban asintomáticos. Quince pacientes (16%, cinco usuarios de AINEs y 10 no usuarios) presentaban dolor abdominal alto crónico. Once casos (12%, siete usuarios de AINEs y cuatro no usuarios) relataban historia de sangrado gastrointestinal. Cuatro pacientes (4%, tres usuarios de AINEs y un no usuario) habían presentado vómitos, y dos pacientes (2%, todos usuarios de AINEs) relataban pirosis. Se consideraron como posi-

TABLA I

DATOS DEMOGRÁFICOS Y HEMATOLÓGICOS EN USUARIOS Y NO USUARIOS DE AINEs

	<i>Usuarios de AINEs (n= 38)</i>	<i>No usuarios de AINEs (n= 53)</i>
Edad (años)	75 (72-80)	74 (73-84)
Varones (número, porcentaje)	14 (37%)	22 (42%)
Hemoglobina (g/dl)	6,5 (5.9-7,8)	7,1 (5.4- 8,2)
Hematocrito (%)	21 (19-25)	23 (18-28)
Volumen corpuscular medio (fl)	73 (65-80)	69 (64-77)
Hierro sérico (µg/dl)	16,5 (14-22)	13,5 (11-20,5)
Ferritina sérica (ng/ml)	13 (7-15)	9,5 (7-26)
Transferrina sérica (mg/dl)	359 (326-407)	322 (283-373)

Los datos se representan como mediana y rango intercuartílico. Las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas ($P>0,05$).

bles causas de sangrado digestivo crónico y subsiguiente anemia ferropénica la presencia de esofagitis, úlcera péptica (gástrica o duodenal), gastritis o duodenitis erosivas, ectasias vasculares (relacionadas o no con hipertensión portal) y cáncer gástrico.

Durante el mismo período de tiempo, fueron ingresados otros nueve pacientes con anemia ferropénica (todos ellos no usuarios de AINEs), pero no fueron incluidos en el estudio bien porque no se les realizó endoscopia digestiva alta por diferentes motivos: dos casos presentaban rectorragias y los estudios se dirigieron inicialmente al colon (ambos fueron diagnosticados de angiodisplasia), cinco pacientes rehusaron realizar el procedimiento o fueron incapaces de colaborar durante el mismo, y en un paciente no se indicaron más estudios tras detectarse adenopatías y lesiones hepáticas metastásicas de adenocarcinoma junto con una imagen ecográfica de engrosamiento de la pared gástrica.

Para el análisis estadístico, se empleó el test exacto de Fisher y el test U de Mann-Whitney según se comparasen variables categóricas o numéricas, respectivamente.

RESULTADOS

Las lesiones gastrointestinales altas encontradas en usuarios y no usuarios de AINEs se representan en la tabla II. En los usuarios de AINEs, se encontró una lesión gastrointestinal potencialmente sangrante en 23 casos (61%). En sólo 12 de esos casos (31%) la lesión podría estar asociada al uso de AINEs (gastroduodenitis erosiva o úlcera péptica). Se diagnosticaron tres neoplasias malignas (adenocarcinoma gástrico) en este grupo (8%). En 15 (39%) usuarios habituales de AINEs la endoscopia digestiva alta fue enteramente normal.

En el grupo de no usuarios de AINEs, 35 pacientes (66%) presentaban una lesión potencialmente sangrante en la endoscopia alta. La prevalencia de gastroduodenitis erosiva o de úlcera en este grupo (14 casos, 26%) fue por tanto similar a la de los usuarios habituales de AINEs ($p>0,05$). Doce no usuarios de AINEs (23%) presentaban un adenocarcinoma gástrico. La prevalencia de cáncer gástrico tendió pues a ser mayor en no usuarios que en usuarios de AINEs ($p= 0,05$). En 18 no

TABLA II

LESIONES OBSERVADAS DURANTE LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN USUARIOS Y NO USUARIOS DE AINEs

	<i>Usuarios de AINEs (n= 38)^a</i>	<i>No usuarios de AINEs (n= 53)^b</i>
Esofagitis	10 (26%)	14 (26%)
Úlcera péptica	5 (13%)	6 (11%)
Gastritis/duodenitis erosiva	7 (18%)	8 (15%)
Adenocarcinoma gástrico	3 (8%)	12 (23%)*
Ectasias vasculares	1(3%)	4 (8%)
Endoscopia alta normal	15 (39%)	18 (34%)

(#): Tres pacientes presentaban más de una lesión (dos casos de esofagitis y gastroduodenitis erosiva, un caso de úlcera péptica y gastroduodenitis erosiva).

(&): Nueve pacientes presentaban más de una lesión (tres casos de esofagitis y gastroduodenitis erosiva; y un caso cada uno de adenocarcinoma con esofagitis, úlcera péptica con esofagitis, úlcera péptica con gastroduodenitis erosiva, ectasias vasculares con esofagitis, ectasias vasculares con gastroduodenitis erosiva, y úlcera péptica con ectasias vasculares y esofagitis).

(*): $P=0.05$. Las diferencias en los restantes casos no son significativas ($P>0.05$).

Los porcentajes se han aproximado a los valores enteros.

usuarios de AINEs (34%), la endoscopia digestiva alta fue completamente normal, cifra similar a la de los usuarios de AINEs ($P>0.05$).

DISCUSIÓN

Contrariamente a lo esperable, en el presente estudio se observan pocas diferencias entre usuarios y no usuarios de AINEs en lo que se refiere a las causas digestivas altas de anemia ferropénica en sujetos de edad avanzada. Como único dato diferencial, la prevalencia adenocarcinoma gástrico fue mayor en no usuarios que en usuarios de AINEs (23 vs 8%). De forma similar, Kepczyk y Kadakia, habían observado una tendencia a una menor proporción de neoplasias malignas entre los usuarios de AINEs adultos de todas las edades con anemia ferropénica (13). La explicación de este hallazgo no está clara. Por un lado, se ha publicado que el uso de AINEs

puede proteger en cierta medida del desarrollo de cáncer colorectal y gástrico (31-35). En nuestra serie de pacientes, esto parece poco probable. Por otro lado, y de modo más probable, los AINEs pueden ejercer un efecto de selección ya que son capaces de inducir anemia ferropénica por sus propios mecanismos. Es bien conocida la asociación entre el uso de AINEs y la presencia de lesiones gastrointestinales sangrantes (25,26,28), sobre todo en pacientes ancianos (24). Sin embargo, es de destacar que muchos (más de un tercio) de los usuarios de AINEs con anemia ferropénica de nuestra serie no presentaban lesiones en la endoscopia digestiva alta, de modo similar a lo publicado previamente (12,13). Más aún, la proporción de pacientes con gastritis/duodenitis erosivas y de úlcera péptica fue similar en los ancianos usuarios y no usuarios de AINEs, como también se había sugerido previamente (19). El colon se estudio por enema o por endoscopia en todos los usuarios de AINEs que no presentaban ninguna lesión en la endoscopia digestiva alta, y es de destacar que sólo un paciente presentaba un pólipo colónico y más tarde desarrolló un adenocarcinoma; los restantes presentaban un estudio de colon normal o sólo divertículos (datos no presentados). Por lo tanto, en muchos ancianos usuarios de AINEs la causa de su anemia ferropénica permanece como desconocida incluso tras estudio del tramo alto y bajo del aparato digestivo. Es posible que las lesiones inducidas por AINEs bien fuesen de muy pequeño tamaño, bien estuviesen localizadas fuera del alcance de los endoscopios convencionales (por ejemplo en el intestino delgado), o bien se encontrasen ya curadas cuando el procedimiento se realizó. Finalmente, el efecto antiagregante plaquetario de los AINEs podría explicar la deficiencia de hierro en ausencia de lesiones visibles (12,13,36,37).

En los varones adultos y en las mujeres postmenopáusicas con anemia ferropénica se debe asumir que el tracto gastrointestinal alberga la lesión causante en la mayoría de los casos (14). Más aún, los síntomas clínicos son unos indicadores muy pobres de la causa de la anemia ferropénica (1,15), y se debe sospechar que todos los varones adultos y mujeres postmenopáusicas con anemia ferropénica tienen una neoplasia en el tubo digestivo hasta que se pruebe lo contrario con un estudio gastrointestinal completo (16). De acuerdo con nuestros resultados, y en lo que respecta al tracto digestivo alto, la historia de uso habitual de AINEs ofrece poca ayuda en el diagnóstico etiológico de la anemia ferropénica en el anciano, aunque la probabilidad de padecer un adenocarcinoma gástrico puede ser mayor en no usuarios que en usuarios de AINEs.

Bibliografía

- Joosten E, Dereymaeker L, Pelemans W, Hiele M. Significance of a low serum ferritin level in elderly in-patients. *Postgrad Med J* 1993; 69: 397-400.
- Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992; 38: 111-117.
- Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88: 205-209.
- Woo J, Mak YT, Law LK, Swaminathan R. Plasma ferritin in an elderly population living in the community. *J Med* 1989; 20: 123-134.
- Marcus DL, Freedman ML. Clinical disorders of iron metabolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1985; 1: 729-745.
- Stander PE. Anemia in the elderly. Symptoms, causes, and therapies. *Postgrad Med* 1989; 85: 85-90.
- Hallberg L. Iron balance and iron deficiency in the elderly. *Bibl Nutr Dieta* 1983; 33: 107-112.
- Murphy PT, Hutchinson RM. Identification and treatment of anaemia in older patients. *Drugs Aging* 1994; 4: 113-127.
- Markus HS. Diagnostic investigations in the elderly: the clinical usefulness of serum iron and transferrin measurements in the diagnosis of iron deficiency anaemia; an audit. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 451-453.
- Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. London: Bailliere Tindall, 1994.

11. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 1995, p. 490-510.
12. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1691-1695.
13. Kepczyk MJ, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1283-1289.
14. Duffy TP. Microcytic and hypochromic anemias. In: Bennet JC, Plum FB Samndino C, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1996, p. 839-841.
15. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS. Prospective evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency and no systemic or gastrointestinal symptoms or signs. *Am J Med* 1997; 103: 405-409.
16. Bridgen KR, Bunn HF. Anemias with disturbed iron metabolism. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1994, p. 1721-1726.
17. Calvey HD, Castleden CM. Gastrointestinal investigations for anaemia in the elderly: a prospective study. *Age Ageing* 1987; 16: 399-404.
18. Croker Jr, Beynon G. Gastrointestinal bleeding, a major cause of iron deficiency in the elderly. *Age Ageing* 1981; 10: 40-43.
19. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, et al. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med* 1999; 107: 24-29.
20. Smieja MJ, Cook DJ, Hunt DL, Ali M, Guyatt GH. Recognizing and investigating iron-deficiency anemia in hospitalized elderly people. *CMAJ* 1996; 155: 691-696.
21. Holyoake TI, Stott DJ, McKay PJ, Hendry A, MacDonald JB, Lucie NP. Use of plasma ferritin concentration to diagnose iron deficiency in elderly patients. *J Clin Pathol* 1993; 46: 857-860.
22. Kirkeby OJ, Fossum S, Risoe C. Anaemia in elderly patients. Incidence and causes of low haemoglobin concentration in a city general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9: 167-171.
23. Hogan D, Campbell N, Crutcher R, Jennett P, MacLeod N. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *CMAJ* 1994; 151: 315-322.
24. 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: 787-796.
25. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 539-545.
26. Roth SH. From peptic ulcer disease to NSAID gastropathy. An evolving nosology. *Drugs Aging* 1995; 6: 358-367.
27. Lee M, Feldman M. The aging stomach: implications for NSIAD gastropathy. *Gut* 1997; 41: 425-426.
28. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995; 5: 438-444.
29. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC. Iron status and anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 389-399.
30. Sharma JC, Roy SN. Value of serum ferritin as an index of iron deficiency in elderly anaemic patients. *Age Ageing* 1984; 13: 248-250.
31. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1597.
32. Peleg I, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1994; 154: 394-399.
33. Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-rial follow up data from the physicians's health study. *Ann Intern Med* 1988; 128: 713-720.
34. Rosemberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2326-2333.
35. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 97-102.
36. Hawkey CJ. Aspirin and gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 141-146.
37. Greenberg PD, Cello JP, Rockey DC. Asymptomatic chronic gastrointestinal blood loss in patients taking aspirin or warfarin for cardiovascular disease. *Am J Med* 1996; 100: 598-604.