

Uso de analgésicos y ácido acetilsalicílico en un estudio multicéntrico en España

Joan Fortuny^a / Debra Silverman^b / Núria Malats^a / Adonina Tardón^c / Reina García-Closas^d / Consol Serra^e / Alfredo Carrato^f / Nat Rothman^b / Mustafa Dosemeci^b / Manolis Kogevinas^a

^aInstitut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, España;

^bDivision of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, Estados Unidos;

^cInstituto Universitario de Oncología. Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España;

^dHospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España;

^eConsorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell y Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España;

^fHospital General d'Elx, Elx, Alicante, España.

(Use of analgesics and aspirin in a Spanish multicenter study)

Resumen

Objetivo: Evaluar el consumo de paracetamol, metamizol y ácido acetilsalicílico (AAS) en un estudio multicéntrico.

Pacientes y método: Se analizaron los controles de un estudio de casos y controles hospitalarios (n = 1.029) sobre cáncer vesical mediante la aplicación de una matriz de medicamentos y principios activos. El motivo de ingreso de los controles no se asociaba con el uso crónico de analgésicos. Se utilizó un modelo de regresión logística.

Resultados: El uso crónico de AAS fue del 8%, el de paracetamol, del 5% y el de metamizol, del 2%. El AAS fue más usado por personas con educación secundaria o superior (odds ratio [OR] = 2,0, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,52-2,93). Las mujeres usaron más paracetamol (OR = 1,91; IC del 95%, 1,30-2,80) y metamizol (OR = 2,80; IC del 95%, 1,49-4,47). Los menores de 65 años usaron más metamizol.

Conclusión: El uso crónico de AAS y paracetamol es bajo comparado con el de Estados Unidos o el norte de Europa, aunque es parecido al del sur de Europa. Hay diferencias en el uso de analgésicos en función de las variables sociodemográficas.

Palabras clave: Analgésicos. Prevalencia. Estudio de casos y controles. Ácido acetilsalicílico. Paracetamol. Metamizol.

Abstract

Objective: To evaluate the use of acetaminophen (paracetamol), aspirin and dipyrrone (metamizol) in a multicenter study.

Patients and method: We analyzed the controls of a hospital-based case-control study (n = 1029) of bladder cancer using a matrix of drugs and active principles. The admission diagnosis of the study controls was not associated with chronic analgesic use. A logistic regression model was used.

Results: Eight percent of the controls were regular users of aspirin, 5% regularly used acetaminophen and 2% regularly used dipyrrone. Aspirin was more frequently used by subjects with at least secondary education (OR = 2.0; 95% CI, 1.52-2.93). Women more frequently used acetaminophen (OR = 1.91; 95% CI, 1.30-2.80) and dipyrrone (OR = 2.80; 95% CI, 1.49-4.47). Subjects under 65 years old more frequently used dipyrrone.

Conclusion: Chronic use of aspirin and acetaminophen is lower than that reported in North America or northern Europe and is similar to that seen in southern Europe. Differences in the pattern of analgesic use were found among sociodemographic population groups.

Key words: Analgesics. Prevalence. Case-control study. Aspirin. Acetaminophen. Dipyrrone.

Correspondencia: Dr. Joan Fortuny Moya
Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).
Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jfortuny@imim.es

Recibido: 15 de septiembre de 2004. **Aceptado:** 3 de febrero de 2005.

Introducción

Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos están entre los fármacos de mayor consumo en todo el mundo. Esto es en parte debido a que se usan en enfermedades y síntomas muy prevalentes en la población general (dolor moderado, viriasis, etc.) y a que su venta no suele requerir una receta médica. En el Estado español, el paracetamol, el ácido acetilsalicílico (AAS) y el metamizol, ya sean solos o en combinación, representan la mayor parte de analgésicos y antiinflamatorios usados en la población

general¹. A pesar de ello, no es fácil encontrar información en la bibliografía científica que permita caracterizar la población española en cuanto al consumo de estos fármacos. Esta falta de información dificulta la valoración de la exposición observada en los grupos de control de los estudios farmacológicos poscomercialización de promoción independiente, necesarios para una continua evaluación de la seguridad de los medicamentos en el mercado.

Con la intención de contribuir a paliar este déficit, especialmente evidente en la bibliografía de ámbito español, evaluamos la prevalencia y características principales de la exposición a AAS, paracetamol y metamizol en los controles hospitalarios de un estudio multicéntrico de cáncer de vejiga. Para ello realizamos una matriz de principios activos analgésicos de uso frecuente en España durante los últimos 60 años.

Pacientes y método

El estudio de casos y controles Epicuro se llevó a cabo entre los años 1998 y 2001 en 18 hospitales de 4 áreas del Estado (Catalunya, Asturias, Alicante y Tenerife), con el fin de evaluar la influencia de distintas exposiciones ambientales y características genéticas en el riesgo de padecer un cáncer de vejiga. Se incluyó a 1.220 casos incidentes de cáncer de vejiga y a 1.271 controles hospitalarios emparejados individualmente por sexo, edad y área. Los controles del estudio se seleccionaron de un listado predefinido de diagnósticos que principalmente incluía traumatismos y cirugía menor y otros diagnósticos de enfermedades en principio no asociadas con el uso habitual de analgésicos.

El estudio pretendía evaluar, entre otras exposiciones, la posible influencia de la exposición a fármacos analgésicos y antiinflamatorios sobre el riesgo de cáncer de vejiga. La recogida de la información se realizó, por personal entrenado, mediante entrevista personal informatizada, altamente estructurada y sin conocer la condición de caso o control del sujeto entrevistado. Entre otros muchos aspectos la encuesta incluía el consumo de medicamentos para el tratamiento del dolor y de la inflamación. Como recordatorio se utilizó una tarjeta con los nombres comerciales de los medicamentos que contenían, o habían contenido en el pasado, AAS, paracetamol, metamizol y fenacetina.

Se definió como uso esporádico de un medicamento el haber tomado el fármaco a lo largo de la vida al menos 20 veces. Al no haber una definición de consenso de la expresión «uso crónico de un medicamento», en el presente artículo hemos utilizado este apelativo para el uso 2 veces por semana durante 1 mes o más.

De los 1.271 controles del estudio original, 239

(18,8%) fueron excluidos, ya que contestaron solamente a una versión reducida del cuestionario que no contenía preguntas sobre fármacos, y 3 más se excluyeron por presentar un diagnóstico de ingreso distinto a los preespecificados.

El cálculo de las dosis acumuladas se realizó mediante la aplicación de una matriz diseñada *ad hoc* que contenía los principios activos y las dosis a lo largo de los años de los medicamentos usados. La información acerca de la composición histórica de los medicamentos se consiguió a partir de las publicaciones oficiales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas). Se utilizaron también fuentes comerciales como Vademécum®, prospectos publicitarios y comunicaciones personales de las empresas farmacéuticas productoras de los medicamentos. La matriz contiene la composición en principios activos de 47 marcas comerciales de analgésicos y antiinflamatorios distintos. En ella se recogen los cambios en la composición, así como las variaciones en la dosificación con el tiempo. Se dispone de información casi completa desde la década de los años sesenta.

Se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo de las proporciones de uso, dosis acumulada y duración de uso de los 3 fármacos de interés en función de distintas variables de estratificación. También se llevó a cabo un modelo de regresión logística no condicional para evaluar qué variables se asociaban de forma independiente con el consumo regular de los medicamentos estudiados y se calcularon las *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Resultados

En la tabla 1 se describen la características sociodemográficas, consumo de tabaco y diagnóstico en el momento del ingreso de los 1.029 controles hospitalarios incluidos en el presente análisis. De forma similar a los casos de cáncer de vejiga del estudio, los controles eran la mayoría varones de edad avanzada. En la tabla 2 se reflejan, globalmente y en función del sexo, edad, tabaquismo, zona de residencia rural o urbana y nivel de educación, las prevalencias, dosis acumuladas y años de exposición a AAS, paracetamol y metamizol. Globalmente, cerca de la mitad (50%) de controles hospitalarios declararon haber consumido AAS, más de una cuarta parte (29%) paracetamol, un 9% metamizol y un 7% fenacetina.

Los modelos de regresión logística mostraron que las mujeres presentaban un mayor consumo crónico de medicación en comparación con los varones (tabla 2). Las diferencias entre sexos fueron estadísticamente significativas para paracetamol (OR_{mujeres} = 1,91; IC del

Tabla 1. Características sociodemográficas de los controles del estudio multicéntrico

Controles hospitalarios	(n = 1.029)
Edad, años, media (DE)	64,2 (10)
Sexo, n (%)	
Varones	881 (85,6%)
Nivel de educación, n (%)	
< Secundaria	872 (85%)
Secundaria	153 (15%)
Zona de residencia principal, n (%)	
Rural	499 (49%)
Urbano	526 (51%)
Lugar de origen, n (%)	
Catalunya (Barcelona, Bages y Vallès)	304 (30%)
Alicante	73 (7%)
Asturias	467 (45%)
Tenerife	185 (18%)
Tabaquismo, n (%)	
Fumador	623 (61%)
Ex fumador	396 (38%)
Fumador actual	226 (22%)
No fumador	401 (39%)
Diagnósticos de ingreso	
Cirugía digestiva	47%
Traumatología	32%
Enfermedad benigna genitourinaria	12%
Enfermedad circulatoria periférica	4%
Enfermedad cutánea	2%
Enfermedad oftálmica	2%
Otras	1%

95%, 1,30-2,80) y metamizol ($OR_{mujeres} = 2,58$; IC del 95%, 1,49-4,47). Se apreció también una mayor proporción de usuarios de los 3 principios activos en los individuos con educación alta (secundaria o superior) en comparación con sujetos con educación baja. Las diferencias fueron estadísticamente significativa para el AAS ($OR_{educ\ 2ia} = 2,10$; IC del 95%, 1,52-2,93). Los usuarios de metamizol fueron significativamente más jóvenes que los no usuarios ($OR_{65\ años} = 0,42$; IC del 95%, 0,28-0,62). El tabaquismo y la zona de residencia rural o urbana no se asociaron con diferencias significativas en el consumo de fármacos.

Se realizó un análisis alternativo en el que se excluyeron de forma selectiva determinados diagnósticos de ingreso que se consideró a priori que podían tener mayor probabilidad de uso de analgésicos y antiinflamatorios que la población general. Las categorías preseleccionadas fueron hernias (n = 460) y venas varicosas e hidrocele (n = 167). Los resultados no variaron, aunque se constató que el sexo dejó de estar asociado de forma significativa con el mayor consumo de paracetamol y metamizol. Adicionalmente se realizó otro análisis sin los sujetos con fracturas (n

= 308), por si entre ellos se encontraran sobrerrepresentados pacientes con enfermedades reumáticas. La prevalencia de consumo de los medicamentos analizados no se vio modificada significativamente.

Discusión

Las prevalencias de uso de analgésicos y AAS en nuestro estudio son parecidas a otras obtenidas en países del sur de Europa^{2,3} (Luisa Ibáñez, comunicación personal). En estos trabajos, la prevalencia de uso crónico de AAS oscila entre el 3,1 y el 11% (8,3% en nuestro estudio), el de paracetamol entre el 3,2 y el 4,7% (5,1% en nuestro estudio) y de metamizol entre el 1,7 y el 5,2% (2,0% en nuestro estudio), con distintas definiciones de usuario crónico en cada estudio. En cambio, nuestras prevalencias son inferiores a la mayoría de las obtenidas en países del norte de Europa y en Estados Unidos para AAS (entre el 15 y el 19%) y paracetamol (entre el 6 y el 12%), en este caso también con distintas definiciones de usuario crónico en cada estudio y de forma independiente al hecho de incluir controles hospitalarios o poblacionales⁴⁻⁷. Los estudios norteamericanos y del norte de Europa tienen pocos datos acerca del metamizol, ya que se trata de un fármaco no disponible en estos países. En el ámbito internacional, ni la dosis acumulada ni la duración de la exposición parecen variar de forma consistente en los usuarios crónicos en función del área geográfica⁴⁻⁷.

El análisis que presentamos aquí se basa en una muestra amplia de controles hospitalarios de distintas zonas del Estado español que han respondido a un extenso cuestionario sobre variables de muy diversa índole. Esto ha permitido explorar el consumo de analgésicos y antiinflamatorios en función de distintas variables sociodemográficas. Sin embargo, nuestro estudio puede haber infraestimado la prevalencia de uso de los fármacos en controles hospitalarios al no utilizar un álbum con las fotografías de los envases y las pastillas durante la realización de la entrevista. Es probable que este tipo de ayuda pueda aumentar la capacidad de recordar los fármacos usados a lo largo de la vida, aunque hay escasos datos sobre su eficacia real.

Los diagnósticos de ingreso utilizados para la selección de los controles excluyeron las enfermedades crónicas, y no se asocian al consumo de los medicamentos evaluados. Los resultados de este trabajo pueden servir de referencia para futuros estudios epidemiológicos que evalúen el uso crónico de analgésicos y de AAS. Sin embargo, los resultados que presentamos pueden no ser directamente aplicables a la población general, ya que los controles hospitalarios

Tabla 2. Prevalencia y características del uso de analgésicos y ácido acetilsalicílico en los controles hospitalarios

	Uso esporádico ^a	Uso regular ^b	Dosis acumulada (g) Media/mediana	Duración (años) Media/mediana	OR (IC del 95%) ^c
Total (n = 1.029)					
AAS	433 (42%)	86 (8%)	2.987/1.027	12,1/6	
Paracetamol	242 (8%)	53 (5,1%)	1.661/946	5,8/4	
Metamizol	69 (7%)	21 (2,0%)	1.836/628	2/1,5	
Sexo					
AAS					
Varones	369 (41,8%)	70 (7,9%)	2.841/728	11,2/5	1,0 (referencia)
Mujeres	64 (42,7%)	16 (11%)	3.237/1.456	17,7/22	1,39 (0,98-1,97)
Paracetamol					
Varones	204 (23,1%)	35 (4,0%)	1.889/1.183	5,5/4	1,0 (referencia)
Mujeres	38 (25,3%)	18 (12,0%)	1.287/823	6,2/3,5	1,91 (1,30-2,80)
Metamizol					
Varones	58 (6,6%)	12 (1,4%)	2.114/628	1,7/1	1,0 (referencia)
Mujeres	9 (6%)	11 (7,3%)	1.389/419	2,6/2	2,58 (1,49-4,47)
Edad, años					
AAS					
< 65	195 (44,6%)	36 (8,2%)	2.191/1.157	11,6/8	1,0 (referencia)
65	238 (40,0%)	50 (8,4%)	3.293/793	12,4/5,5	0,92 (0,73-1,15)
Paracetamol					
< 65	117 (26,8%)	19 (4,4%)	1.656/1.092	6/5	1,0 (referencia)
65 años	125 (21,0%)	34 (5,7%)	1.664/946	5,7/3	0,90 (0,70-1,15)
Metamizol					
< 65	44 (10,1%)	11 (2,5%)	2.279/628	1,5/1	1,0 (referencia)
65	25 (4,2%)	10 (1,7%)	1.318/523	2,7/2	0,42 (0,28-0,62)
Tabaquismo					
AAS					
Nunca fumadores	170 (42,2%)	28 (6,9%)	5.241/1.456	18,1/8	1,0 (referencia)
Fumadores	262 (42,0%)	58 (9,3%)	1.689/728	9/4	1,18 (0,92-1,52)
Paracetamol					
Nunca fumadores	87 (21,6%)	29 (7,2%)	1.465/946	5,7/4	1,0 (referencia)
Fumadores	155 (24,8%)	24 (3,8%)	1.919/1.093	5,9/4,5	1,14 (0,85-1,51)
Metamizol					
Nunca fumadores	25 (6,2%)	11 (2,7%)	1.358/628	2,5/2	1,0 (referencia)
Fumadores	44 (7,1%)	10 (1,6%)	2.249/628	1,7/1	1,15 (0,73-1,80)
Zona de residencia					
AAS					
Rural	227 (43,0%)	35 (6,6%)	3.139/910	6/6,5	1,0 (referencia)
Urbano	205 (41,0%)	50 (10,0%)	2.795/1.040	11,5/6,5	1,06 (0,84-1,33)
Paracetamol					
Rural	116 (22,0%)	26 (4,9%)	1.953/910	3,5/2,5	1,0 (referencia)
Urbano	125 (25,0%)	27 (5,4%)	1.952/1.183	8,6/7	1,08 (0,84-1,40)
Metamizol					
Rural	27 (5,1%)	12 (2,3%)	2.442/628	2,4/2	1,0 (referencia)
Urbano	42 (8,4%)	9 (1,8%)	4.706/2.821	1,5/1	0,93 (0,63-1,38)
Educación					
AAS					
< secundaria	350 (40,0%)	70 (8,0%)	2.678/1027	12,4/6,5	1,0 (referencia)
secundaria	83 (54,2%)	16 (10,5%)	5.414/910	8,5/3	2,1 (1,52-2,93)
Paracetamol					
< secundaria	199 (22,7%)	46 (5,3%)	1.882/957	5,5/4	1,0 (referencia)
secundaria	43 (28,1%)	7 (4,6%)	713/709	6,8/3	1,29 (0,91-1,83)
Metamizol					
< secundaria	51 (5,8%)	21 (2,4%)	1.835/628	2,1/1,5	1,0 (referencia)
secundaria	18 (11,7%)	0 (0%)	np	np	1,48 (0,91-2,42)

^a> 20 veces a lo largo de la vida, pero <^b> 2 veces por semana durante 1 mes o más. ^cLos modelos de regresión logística incluyeron edad, sexo, nivel educativo, tabaquismo, ámbito de vida y, como variable dependiente, el uso regular de cada fármaco. AAS: ácido acetilsalicílico. np: no procede.

Los totales de las variables de estratificación pueden no sumar 1.029 debido a la ausencia de algunos valores.

pueden representar una subpoblación más enferma que la población general.

Nuestros hallazgos parecen confirmar una menor utilización de analgésicos y de AAS en la población española adulta en comparación con poblaciones nórdicas o norteamericanas. También indican que su uso depende del nivel educativo, de la edad y del sexo de los sujetos.

Agradecimientos

Joan Fortuny es beneficiario de un «Contrato Subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III para la Formación en Investigación de Médicos Especialistas». El estudio ha recibido ayudas públicas: EPICUR-Red G03/174 por el Instituto de Salud Carlos III y DURSI 2001/SGR/00406 por la Generalitat de Catalunya.

A Francisco Real por los comentarios sobre el manuscrito. A Fernando Fernández por el manejo de las bases de datos del estudio. A Luisa Ibáñez, farmacóloga clínica e investigadora del Institut Català de Farmacologia en Barcelona y autora de diversos estudios de farmacoepidemiología.

Centros y participantes en el estudio multicéntrico:

Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra (centro coordinador): M. Kogevinas, N. Malats, F.X. Real, G. Castaño, C. Villanueva, C. Murta, R. Jaramillo, F. Fernández, A. Amorós. *Hospital del Mar (Barcelona):* J. Lloreta, S. Hernández, A. Gelabert, J. Carles. *Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona-Barcelona):* L. Cecchini, J.M. Saladié, L. Ibarz, M. Nadal. *Hospital de Sant Boi (Sant Boi-Barcelona):* M. Céspedes. *Corporació Parc Taulí (Sabadell-Barcelona):* C. Serra, D. García, J. Pujadas, R. Hernando, E. Martínez, A. Cabezuelo, M. Nogué. *Centre Hospitalari i Cardiològic (Manresa-Barcelona):* M. Domènech, J. Badal. *Hospital Universitario (La Laguna-Tenerife):* R. García-Closas, P. Hernández, J. Rodríguez de Vera, A.I. Martín. *Hospital La Candelaria (Santa Cruz-Tenerife):* F. Taño, Galbis, F. Cáceres. *Hospital General de Elche (Elche-Alicante):* A. Carrato, F. García-López, M. Ull, A. Teruel, E. Andrada, A. Bustos, A. Castillejo. *Universidad de Oviedo (Oviedo-Asturias):* A. Tardón, A. Menéndez. *Hospital San Agustín (Avilés-Asturias):* J.L. Guate, J.M. Lanzas, J. Velasco. *Hospital Central Covadonga*

(Oviedo-Asturias): J.M. Fernández, J.J. Rodríguez, A. Herrero. *Hospital Central General (Oviedo-Asturias):* R. Abascal, C. Manzano, T. Miralles. *Hospital de Cabueñes (Gijón-Asturias):* M. Rivas, M. Argüelles. *Hospital de Jove (Gijón-Asturias):* M. Díaz, J. Sánchez, L.O. González. *Hospital de Cruz Roja (Gijón-Asturias):* A. Mateos, V. Frade. *Hospital Álvarez-Buylla (Mieres-Asturias):* P. Muntañola, C. Pravia. *Hospital Jarrío (Coaña-Asturias):* A.M. Huescar, F. Huelgo. *Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas-Asturias):* J. Mosquera.

Bibliografía

1. Indicadores de la Prestación Farmacéutica. Consumo de principios activos por envase en el Sistema Nacional de Salud en España (2000). Disponible en: <http://www.pmfarma.com/estadisticas/muestraEstad.asp?ref=estad127>
2. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:717-23.
3. Valderrama Gama E, Rodríguez Artalejo F, Palacios Díaz A, Gabarre Orús P, Pérez del Molino Martín J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública.* 1998;72:209-19.
4. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology.* 2003;14:240-6.
5. Forel CM, Ejerblad EE, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1801-8.
6. Linet MS, Chow WH, McLaughlin JK, Wacholder S, Yu MC. Analgesics and cancers of the renal pelvis and ureter. *Int J Cancer.* 1995;62:15-8.
7. Akhmedkhanov A, Toniolo P, Zeleniuch-Jacqotte A, Kato I, Koenig KL, Shore RE. Aspirin and epithelial ovarian cancer. *Prev Med.* 2001;33:682-7.