



■ Estómago

## Actualidades en úlcera péptica

Mario Arturo Ballesteros-Amozurrutia

Gastroenterólogo, Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

En este año se han documentado los siguientes cambios en el diagnóstico y manejo de la úlcera péptica (UP):

1. Aumento de la prevalencia de UP por la ingesta de ácido acetilsalicílico a dosis cardioprotectora (LDA) y la UP sin antecedentes de consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ni tampoco *Helicobacter pylori* (Hp).
2. Disminución de la hemorragia digestiva alta no variceal (HDANV) por UP.
3. La intensidad de la HDANV por UP u otras lesiones es la misma.
4. El estado general del paciente es el factor determinante de la evolución del sujeto con HDANV.
5. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) disminuyen las complicaciones por AINE, si bien su correcta prescripción sólo se observa en el 10% de los pacientes y apenas la mitad de ellos los toma el tiempo suficiente.
6. La mortalidad por HDANV en individuos con insuficiencia renal crónica terminal aumenta del 2.5-3% al 5-7%.
7. En pacientes con esquemas de antiagregación plaquetaria intensivos y gastroprotección con IBP la frecuencia de hemorragia digestiva baja es tres veces mayor respecto de la HDANV.
8. En relación con la interacción de IBP con clopidogrel, cuando se analizan los estudios aleatorizados, no existe ninguna interacción de importancia clínica.

9. No es necesario suspender la LDA para promover la reepitelización de UP con el esomeprazol.

En el curso de los años 1997 a 2005 se ha documentado una disminución de la prevalencia de Hp y AINE, al mismo tiempo que un aumento considerable del consumo de LDA. En el Centro Médico de la Universidad de Liverpool se evaluó a pacientes con UP documentada endoscópicamente entre 2005 y 2010; se consideró secundaria a AINE cuando se habían tomado un mínimo de dos semanas antes de la documentación endoscópica y sin relación con los AINE cuando no se habían ingerido durante los tres meses previos. La HDANV se consideró cuando habían cursado con hematemesis, melena o una disminución de la hemoglobina mayor de 2 g o bien estigmas endoscópicos de hemorragia reciente. La infección por Hp se determinó mediante prueba de ureasa, histología o serología. De los 339 pacientes incluidos, 57% tomaba AINE, 51% LDA y 29% sólo LDA. Los individuos sin AINE fueron 169 (42%, edad promedio de 60 años). Hp fue positivo en el 41% de las personas con UP (46% con úlcera duodenal [UD] y 33% con úlcera gástrica [UG]). Los pacientes con AINE tenían más UG (59% vs 49%,  $p = 0.006$ ), menos UD (31% vs 48%,  $p = 0.001$ ) y menos Hp (34% vs 49%,  $p = 0.005$ ). No hubo diferencias en la incidencia de hemorragia (22% vs 20%). El 22% de los individuos fueron negativos a AINE/LDA/Hp. En resumen, la causa más frecuente de UP fue AINE, sobre todo LDA, en particular en mayores de 65 años. Se observó un descenso notorio de la

**Correspondencia:** Periférico Sur No. 3697, Consultorio 650, Torre Ángeles, Piso 6. Col. Héroes de Padierna, Del. Magdalena Contreras, C.P. 10700, México, D.F. Tel.: 5568 6901, Ext.: 102. **Correo electrónico:** maballama@yahoo.com

UP por Hp y un aumento considerable de la UP sin antecedente de AINE ni infección por Hp.<sup>1</sup>

En un análisis del banco de datos *Premiere Perspective*, que tiene más de 5 millones de altas al año en Estados Unidos, el grupo del Dr. Loren Laine de la Universidad del Sur de California analizó las modificaciones en complicaciones gastrointestinales como causa de internamiento al comparar los años de 2004 y 2009. La incidencia de HDANV se consideraba de aproximadamente 100 casos/100 000 habitantes, cinco veces más respecto de la hemorragia digestiva baja. La incidencia de HDANV se redujo de 85 a 65 casos/100 000 habitantes, con una mortalidad semejante de 2.5%, en tanto que la hemorragia digestiva del tubo digestivo bajo disminuyó en una menor proporción de 45 a 38 /100 000 con menor mortalidad, del 2.9% al 2.4%. La incidencia de hemorragia de sitio no documentado es aún muy alta (52% y 57%). En consecuencia, la hospitalización por complicaciones gastrointestinales ha disminuido en estos cinco años por una clara reducción de la incidencia de HDANV, la frecuencia de hemorragia digestiva baja ha permanecido semejante y constituye el 35% de todas las formas de hemorragia, además de que ha aumentado el porcentaje de hemorragia de sitio desconocido. La mortalidad en general es baja y aumenta con la edad, pero se mantiene por debajo del 5% aun en ancianos, si bien es 10 a 40 veces mayor en mayores de 75 años.<sup>2</sup>

En un análisis de 15 estudios observacionales o aleatorizados que incluyó a 3 353 sujetos que recibían LDA, el factor de riesgo más importante para la aparición de hemorragia fue el antecedente de UP con una razón de momios (OR) de 3.1 a 6.5. Otros factores de riesgo fueron la infección concomitante de Hp (OR, 4.7), el empleo de bloqueadores de calcio (OR, 2.5), clopidogrel (OR, 1.9) y mayores dosis de ácido acetilsalicílico (OR, 1.8). El empleo sistemático de IBP redujo el riesgo (OR, 0.02).<sup>3</sup>

En un análisis de tres bancos de datos en Italia se estudió la evolución natural de pacientes con HDANV y se determinó el riesgo de mortalidad de acuerdo con el tipo de lesión ulcerosa y la estratificación de la escala del riesgo de mortalidad de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA). En total se incluyó a 3 207 pacientes con hemorragia no variceal con edad promedio de 68.3 años, de los cuales 123 (3.8%) tuvieron recurrencia de la hemorragia, 59 requirieron tratamiento

quirúrgico y 143 murieron (mortalidad del 4.5%). Aquéllos con enfermedad neoplásica tuvieron una mortalidad del 10%, en tanto que los individuos con Mallory-Weiss, lesiones vasculares, erosiones gastroduodenales y úlcera duodenal registraron una mortalidad del 4.3% al 4.8% sin diferencia clínica o estadística; en los pacientes con úlcera gástrica fue del 3.1% sin una mortalidad diferente. Se observó una mayor mortalidad en personas con lesiones Forrest I y II en comparación con las que tuvieron lesiones tipo III, aunque el factor determinante de la mortalidad fue el estado de ASA III o IV que tuvo el 27% de todos los pacientes con una mortalidad del 65% y cuya relevancia clínica y estadística fue considerable. Por consiguiente, el estado general del paciente es el factor primordial en la mortalidad de personas con HDANV.<sup>4</sup>

Un protocolo realizado por tres bancos de datos de Gran Bretaña, Holanda e Italia (*General Practice Research Database, United Kingdom [UK, 1998-2008]*, *Integrated Primary Care Information Database, The Netherlands [NL, 1996-2007]* y *Health Search Database, Italy [IT, 2000-2007]*) evaluó la importancia del apego al tratamiento de gastroprotección y el empleo de AINE con IBP y su influencia en la aparición de complicaciones gastrointestinales, UP o HDANV. Se analizó el número de prescripciones en personas mayores de 50 años que iniciaron AINE y se parearon con individuos de la misma edad, sexo, época y banco de datos al que pertenecían. En total se analizaron 1 107 266 periodos de ingesta de AINE, 21% por un mínimo de un mes. En 107 207 casos se coprescribió un tratamiento de gastroprotección (10.6%), de los cuales el 68% tomó más del 80% de los días, 27% entre el 20% y 60% de los días, y el 5% menos del 20% del tiempo de ingesta de AINE. En general, los enfermos tomaron el tratamiento 80% del tiempo de ingesta de AINE, pero sólo en el 66% del tiempo cuando tomaron AINE por más de un mes. El total de episodios gastrointestinales fue de 339 (187 HDANV, 152 UP no complicada). El riesgo de sufrir HDANV fue mayor en aquéllos con bajo apego al tratamiento cuando se compararon con quienes tomaron más del 80% de los días el tratamiento gastroprotector, con un riesgo relativo de 1.89 (95% CI, 1.09 - 3.28), gastroprotector respecto de quienes lo tomaron más del 20% del tiempo y riesgo de tener UP en general de 2.39 (95% CI, 1.66 - 3.44). Este complejo análisis muestra que el apego al tratamiento preventivo es importante

para reducir las complicaciones gastrointestinales de AINE.<sup>5</sup>

De acuerdo con los signos de riesgo de hemorragia o recurrencia, las manchas pigmentadas o Forrest IIC se consideran con bajo riesgo. El grupo de la UCLA realizó un análisis en dos partes. Primero se analizaron la frecuencia y la evolución natural en su banco de datos del CURE (*Center for Ulcer Research & Education*) de los últimos ocho años. La frecuencia de esta lesión fue del 9.8% (398 casos), cifra de la cual tuvo una recurrencia de la hemorragia en tratamiento médico el 7.7%, en tanto que los pacientes con lecho limpio representaron el 43.5% y su recurrencia de hemorragia fue de 3.4%. En la segunda parte analizaron la frecuencia de presencia de arteria subyacente en un total de siete sujetos que tuvieron por lo menos dos imágenes con riesgo de recurrencia; la frecuencia de arteria subyacente fue del 57% y las úlceras habitualmente fueron mayores en diámetro y más profundas. En cambio, cuando sólo existía la mancha pigmentada en el lecho de la úlcera, la recurrencia de hemorragia fue de 0% y en ninguno se observó flujo arterial con Doppler. En síntesis, cuando existen dos o más lesiones y una de ellas tiene arteria visible o coágulo centinela, el riesgo de que una mancha pigmentada sufra recurrencia de hemorragia es del 60%.<sup>6</sup>

La insuficiencia renal terminal se vincula con una mayor incidencia de UP y HDANV tanto por la UP como por alteraciones en la coagulación no siempre bien definidas. Mediante el *Nation Wide Inpatient Sample* se efectuó un estudio de los años 2007 y 2008 de los pacientes hospitalizados por HDANV. En el 2008, de un total de 109 196 sujetos hospitalizados por HDANV secundaria a UP, 3 463 (3.1%) tenían IRCT. La mortalidad fue del 7.5% en estos pacientes con IRCT en comparación con el 3.1% en los individuos que no la tenían, con un aumento del riesgo de mortalidad de 2.47 (95% IC, 1.7 – 3.6) y mayor riesgo de cirugía de 1.47 (IC 95%, 1.26 – 1.74). La mayor edad y el mayor número de padecimientos comórbidos elevaron el riesgo de mortalidad, pero no el de control de HDANV y la necesidad de cirugía. En otro análisis semejante del año 2007, la mortalidad fue de 5.3% en personas con IRCT respecto del 2.38% en pacientes con HDANV sin IRCT.<sup>7,8</sup>

En un estudio de 1 221 individuos seguidos de 2006 a 2009, con episodios cardiovasculares agudos, en quienes se realizó coronariografía con

dilatación, con o sin colocación de *stents*, y bajo esquema antiagregante intensivo con clopidogrel y ácido acetilsalicílico, se evaluaron los episodios de hemorragia gastrointestinal de acuerdo con los factores de riesgo que tuvieran, esto es, edad mayor de 70 años, antecedentes de UP, empleo de esteroides mayores de 10 mg de prednisona, anticoagulantes o AINE. Ciento veinte de 1 195 pacientes sufrieron una recurrencia de episodios cardiovasculares (10%), 72 murieron, 26 durante la hospitalización y 46 después del egreso. Al ser dados de alta, 1 157 de 1 195 personas (97%) recibieron tratamiento antiagregante completo y 917 (76.7%) también recibieron IBP preventivo, lo cual aumentó al 88% en la última entrevista telefónica de seguimiento. Se registraron 26 episodios de hemorragia para un índice de 1.8 casos por cada 100 años paciente, la gran mayoría durante el primer año de seguimiento (92%), habitualmente en los primeros cinco meses de tratamiento; se encontró el 85% de los pacientes con IBP preventivo. La frecuencia de hemorragias digestivas de tracto gastrointestinal bajo fue mucho mayor que los episodios de hemorragia digestiva superior (72 vs 27%) y los factores de riesgo fueron el antecedente de UP (2% vs 8.6%) y el consumo de anticoagulantes (2.2% vs 8.8%). Asimismo, los sujetos que sangraron fueron mayores (70 vs 65 años) que los que no tuvieron la complicación. No hubo diferencia en la intensidad de la hemorragia entre aquellos que tuvieron HDANV o del tubo digestivo bajo en cuanto a la magnitud de la anemia, requerimientos transfusionales o mortalidad.<sup>9</sup>

En relación con la interacción de IBP y clopidogrel se presentaron dos meta-análisis que vale la pena señalar. En el primero se revisó un total de 1 204 publicaciones *in extenso* y resúmenes sobre el tema aparecidos en PubMed, Ovid, ISI Science, Embase y resúmenes de congresos. Se consideraron para su análisis de acuerdo con sus criterios de inclusión 26 estudios (15 artículos y 11 resúmenes). Los criterios de análisis primario fueron episodios cardiovasculares directos, como mortalidad, recurrencia del problema cardiovascular y muerte por infarto de miocardio. En forma secundaria se tomaron en cuenta los reingresos hospitalarios por afecciones cardiovasculares. No se valoraron los trastornos gastrointestinales y se compararon razones de momios para episodios primarios y secundarios entre pacientes que recibieron clopidogrel o clopidogrel con IBP. Los sucesos registrados

fueron 9 178 de 65 383 pacientes que recibieron IBP en comparación con 15 187 de 152 436 pacientes que sólo consumieron clopidogrel (14% vs 10%). Los episodios primarios en estudios publicados en extenso fueron de 10% contra 5.6%. Sin embargo, el estudio tiene el mismo error de sesgo de los estudios retrospectivos: los pacientes que reciben protección con IBP son probablemente los más graves y no mencionan análisis al respecto.<sup>10</sup> En otro meta-análisis en el que también se revisaron los mismos bancos de citas bibliográficas, entre 2006 y 2009, sólo se encontraron tres estudios aleatorizados que incluyeron a un total de 11 609 pacientes, de los cuales 7 300 recibieron clopidogrel solo y 4 309 clopidogrel e IBP. El riesgo relativo de episodios cardiovasculares definitivos (mortalidad o reintervención por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) fue de 1.1 (IC, 0.75-1.61,  $p = 0.6$ ), con una heterogeneidad del 8.2 ( $p = 0.012$ ). Este meta-análisis de estudios aleatorizados no muestra riesgo alguno mayor del empleo de IBP en pacientes que reciben clopidogrel.<sup>11</sup>

En un análisis de los datos del año 2007 del *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding* de Gran Bretaña se evaluó el número de pacientes que requirieron cirugía y sus resultados. En total, 127 de 6 750 casos de HDANV (1.9%) fueron operados. Las indicaciones de cirugía fueron hemorragia no controlada o riesgo de recurrencia en 104 (82%), peritonitis o perforación (12%) y neoplasia (4%). El procedimiento quirúrgico fue sutura de la úlcera en el 65% y gastrectomía parcial en 9% con vagotomía y piloroplastia en 2%. La mortalidad quirúrgica fue del 30% (38/127) y la morbilidad del 65% (82/127). Comparados con los individuos cuyo control endoscópico fue exitoso, los pacientes quirúrgicos tuvieron una significativa ( $p < 0.0001$ ) edad mayor (69.4 vs 64.3 años,  $p < 0.0001$ ), estado de choque (66% vs 36%,  $p < 0.0001$ ) mayor número de transfusiones recibidas (promedio, 9 vs 4 unidades) y mayor puntaje en la escala de Rockall (6 vs 4). Este análisis muestra resultados peores en los pacientes operados por HDANV, en gran medida desde luego por la población que no pudo controlarse por métodos endoscópicos o incluso por embolización angiográfica mesentérica en seis pacientes.<sup>12</sup>

En los enfermos que toman ácido acetilsalicílico en forma crónica y que son positivos a Hp, se desconoce la incidencia de recurrencia de hemorragia no variceal. Se analizó la evolución de tres

cohortes de pacientes que tomaron ácido acetilsalicílico en forma continua. En total se incluyó a 909 pacientes: a) 249 sujetos que después de una HDANV recibieron tratamiento de erradicación para Hp y se mantuvieron sin IBP; b) 118 pacientes con una HDANV y negativos para Hp; c) 537 personas que iniciaron tratamiento con ácido acetilsalicílico sin antecedentes de UP. En los pacientes en el grupo B sin IBP, su seguimiento fue cesado al cuarto año debido a la elevada recurrencia de hemorragia. No hubo diferencia significativa en la incidencia de hemorragia en los pacientes con riesgo habitual y aquellos en quienes se erradicó Hp (0.67 y 1.09). En cambio, si hubo un mayor riesgo de hemorragia en pacientes en quienes tras la erradicación de Hp y tomar ácido acetilsalicílico también tomaron AINE, esteroides, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. En síntesis, la incidencia de recurrencia de hemorragia no es diferente en pacientes en quienes se erradicó Hp respecto de aquellos que nunca lo tuvieron.<sup>13</sup>

Para definir la utilidad de los IBP en la inducción de cicatrización de UP en presencia de LDA se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 143 pacientes, 72 de los cuales recibieron esomeprazol (40 mg una vez por día) y ácido acetilsalicílico (100 mg) en tanto que 71 enfermos sólo tomaron esomeprazol. En el curso de ocho semanas, la cicatrización endoscópica se documentó en 74% y 82%, respectivamente, con una diferencia del 8% ( $p = 0.2$ ). Mediante análisis de regresión múltiple, los factores que influyeron negativamente en la cicatrización de la UP fueron la falla al tratamiento de erradicación de Hp (OR, 14.1), tabaquismo (OR, 3.7) y género femenino (OR, 3.2). No hubo diferencia significativa entonces en la tasa de reepitelización independientemente de que se mantuviera o no el tratamiento con LDA.<sup>14</sup>

## Referencias

1. Musumba CO, Van Eker D, Jorgensen A, et al. Changing trends in peptic ulcer disease: the risk of NSAID-induced and fall of *Helicobacter pylori* ulcers. *Gastroenterology* 2011;140 (5 Suppl 1): S176.
2. Laine LA, Yang H, Chang SC, Datto CJ. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the U.S. from 2004 to 2009. *Gastroenterology* 2011;140 (5 Suppl 1): S146.
3. Kuipers E. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients with low dose acetylsalicylic acid: a systematic literature analysis. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S174.
4. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, et al. Mortality from non ulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high risk patients with non variceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (4 suppl): AB205.
5. Van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal complications. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S105.

6. Jensen D, Kovacs TO, Ohring GV, et al. Flat spots in peptic ulcer bleeding (PUBs) some have a high risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (4 suppl): AB119.
7. Ahmad S, Ali M, Afzal U. Nationwide outcomes of non variceal upper gastrointestinal hemorrhage in patients with END stage renal disease. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S46.
8. Parasa S, Mahankali E, Olden KW. Impact of end stage renal disease on outcomes of patients hospitalized with peptic ulcer disease bleeding. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1):S46.
9. Casado-Arroyo R, Polo-Tomas M, Lanás A, et al. Lower GI bleeding is more frequent than upper on dual antiplatelet therapy when PPI use is high: long-term follow-up of a 1221 patient cohort. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S 137.
10. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Re-examination of potential interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta analysis of existing literature. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S138.
11. Shukla S, Guha S. Cardiovascular implications of proton pump inhibitors and clopidogrel interaction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S79.
12. Jairath V, Logan RF, Hearnshaw S, et al. What role does surgery play in the modern day management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding? Sesión de trabajos libres AGA Reserch Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL. 198.
13. Chan FL, Ching J, Sung JJ, et al. Effect of Hp eradication in the long term incidence of recurrent upper gastrointestinal bleeding in high risk aspirin users. 10 year cohort prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S173 - S174.
14. Hsu PI. Esomeprazole plus aspirin compared with esomeprazole alone for the treatment of aspirin-related peptic ulcers/erosions. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 Suppl 1): S79.