

**FACTORES ASOCIADOS A LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD ULCEROPÉPTICA.  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA, CHMDrAAM.  
ENERO 1999 - MARZO 2001.**

**ASSOCIATED FACTORS TO UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN  
PATIENTS WITH ULCEROPEPTIC DISEASE. GASTROENTEROLOGY SERVICE,  
CHMDrAAM. JANUARY 1999 - MARCH 2001.**

*Andrade, Anabelle; Arosemena, Esperanza; Batista, Yamireth; Béliz, Edwin; Chang, Kay Tun;  
Hevia, Eduardo; Moreno, Pablo; Sánchez, Felipe.*

*Estudiantes de IX Semestre de Medicina. Universidad de Panamá. Listados en orden alfabético.*

*Asesor: Dr. Vicente Bayard.*

*Director de la Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.*

**RESUMEN**

**Introducción.** La enfermedad ulceropéptica es un problema clínico común. A lo largo de la vida, el riesgo de contraer la enfermedad es de 5 - 10 % en países desarrollados. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de sangrado es el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

**Metodología.** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles no pareado. La muestra consistió de 214 pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Complejo Hospitalario Metropolitano, entre enero de 1999 y marzo de 2001 con diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal, y con historia o no de hemorragia digestiva alta (HDA). Los datos fueron obtenidos por encuesta y tabulados para el cálculo de  $X^2$  y DR (ajustándose para los factores de confusión por el método de Mantel y Haenszel) con su intervalo de confianza.

**Resultados.** El grupo de pacientes con enfermedad ulceropéptica que utilizó AINES presentó un riesgo 2.43 veces mayor de aparición de HDA que el grupo que no tomó AINES (IC 95 % 1.34 - 4.41). En el grupo de 51 a 75 años encontramos una DR = 2.74 (IC 95 % 1.23 - 6.13) y en los mayores de 75 años, una DR = 6.60 (IC 95 % 2.01 - 21.67).

**Discusión.** Se encontró que los AINES son un factor de riesgo para la aparición de HDA concordando con los estudios consultados al respecto. Observamos además que la edad es un factor importante en esta relación. A mayor edad, mayor riesgo de HDA asociada a AINES.

**Palabras clave:** Úlcera péptica, AINES, hemorragia digestiva alta.

**ABSTRACT**

**Introduction.** Ulceropeptic disease is a very common clinical problem. In developed countries, the risk of acquiring this disease throughout life is 5 - 10 %. NSAID's are the most important risk factors for the development of bleeding.

**Methodology.** A not matched retrospective case - control study was made with a sample of 214 patients, who consulted the Gastroenterology Service of the Complejo Hospitalario Metropolitano, between January 1999 and March 2001, and who had a previous diagnosis of gastric or duodenal ulcer, with or without a history of upper GI bleeding. Data was obtained by inquest and analyzed to get the values of  $X^2$  and OR (confusing factors were adjusted according to Mantel - Haenszel's method) with their corresponding confidence interval.

**Results.** Patients with ulceropeptic disease that used NSAIDs had a risk 2.43 times higher of upper gastrointestinal bleeding than patients who did not used them (CI 95 % 1.34 - 4.41). When studying age groups, in the group 51 - 75 years we found an OR = 2.74 (CI 95 % 1.23 - 6.13) and in the group over 75 years the OR = 6.60 (CI 95 % 2.01 - 21.67).

**Discussion.** As in the reviewed literature, we found that NSAIDs are a risk factor for the appearance of upper GI bleeding. We also found that age is an important risk factor, observing that as age increases so does the OR.

**Key words:** Peptic ulcer, upper GI bleeding NSAIDs.

**INTRODUCCIÓN**

**L**a *Hemorragia Digestiva Alta* (HDA) se define como la pérdida de sangre hacia la luz del tracto gastrointestinal, cuyo origen anatómico se sitúa proximal al ligamento de Treitz.

La úlcera péptica es una lesión de la mucosa del estómago o duodeno, clínica e histológicamente recurrente, que afecta hasta la muscularis mucosae y, generalmente, es menor de 2 cm de diámetro.

La enfermedad ulceropéptica (úlcera gástrica y úlcera duodenal) es un problema clínico común. A lo largo de la vida, el riesgo de adquirir esta enfermedad es de 5 a 10 % en los países desarrollados.<sup>1</sup> Es la principal causa de hemorragia aguda en el tracto gastrointestinal alto, contabilizando cerca del 50 % de los casos.<sup>2</sup>

El factor de riesgo más importante para el sangrado de úlceras es el consumo de *antiinflamatorios no esteroideos* (AINES).<sup>2</sup>

Las complicaciones de la úlcera comprenden la hemorragia, la obstrucción y la perforación. De éstas, la hemorragia es la más común.<sup>3</sup> Alrededor del 20 % de los pacientes con úlcera sangrante se presentan con melena, el 30 % con hematemesis, el 50 % con ambas características<sup>4</sup> y el 5 % con hematoquecia.<sup>5</sup>

La hemorragia digestiva, incluso cuando sólo se detecta mediante la positividad de la prueba de sangre oculta, indica una enfermedad potencialmente grave y debe ser investigada más a fondo.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de casos y controles no pareado, relacionando el consumo de AINES con el desarrollo de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica atendidos en el Servicio de Gastroenterología del CHMDrAAM, durante el período de enero de 1999 a marzo de 2001.

Se consideraron como casos a aquellos pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica (gástrica o duodenal) con HDA, localizables, con nombre completo, número telefónico y dispuestos a participar en el estudio. Los controles fueron pacientes con las mismas características, excepto que no presentaron HDA. Se consideró ingesta de AINES a la ingesta de al menos una vez al día en dosis equivalente a 325 mg de aspirina, previo a la endoscopia.

Se excluyeron aquellos pacientes sin diagnóstico endoscópico de úlcera péptica o con diagnóstico de HDA por causa(s) distinta(s) a una úlcera péptica.

Se utilizó una encuesta tipo cédula aplicada a aquellos pacientes seleccionados como casos y controles.

La significancia estadística se obtuvo por la prueba de  $X^2$ , determinando la fuerza de asociación entre las variables en estudio mediante la desigualdad relativa, con sus respectivos intervalos de confianza para un nivel de confianza de 95 %, y aplicando ajustes de corrección a los distintos factores de confusión por el método de Maentel y Haenszel.

## RESULTADOS

Se encontraron en nuestra población de estudio un total de 322 casos y 288 controles de los cuales fueron eliminados 215 casos y 181 controles por criterios de exclusión, quedando 107 casos y sus respectivos controles. Un 68.2 % de los casos eran hombres y el restante 31.8 %, mujeres. Dentro de los controles, el 54.2 % eran hombres y el 45.8 %, mujeres.

El porcentaje de expuestos a AINES en los casos fue de 54 %, mientras que en los controles el porcentaje de

exposición fue de 33 %. La exposición total de la población fue de 43 %.

El promedio de edad para nuestra población de estudio fue de 61.7 años, con una mediana de 63 años y una moda de 53 años. El promedio de edad de los casos fue de 62.7, con una mediana de 64 años. El promedio de edad de los controles fue de 60.7 años, con una mediana de 63 años.

Al estudiar la asociación entre AINES y la aparición de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica, la desigualdad relativa (DR) fue de 2.43 con intervalos de confianza (IC) 1.34 - 4.41, obteniéndose significancia estadística.

Al relacionar el uso de AINES no selectivos con la aparición de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica se obtuvo una DR de 2.40, con IC 1.31-4.40, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a la relación entre el uso de AINES selectivos y la aparición de HDA, la DR fue de 0.76 con IC 0.24 - 2.34, siendo estos resultados no significativos estadísticamente.

Al ajustar por tiempo de tratamiento, la relación entre la utilización de AINES y la aparición de HDA se encontró una  $DR_{M-H}$  de 2.16, frente a la DR de 2.43 obtenida sin estratificar. Observamos además que la DR en el grupo que utilizó AINES por 7 o más días fue de 3.87 (IC 95%, 2.04 - 7.34), siendo estadísticamente significativo.

No obtuvimos controles para el ajuste de la relación entre la utilización de AINES y la aparición de HDA por el uso de anticoagulantes.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó como factor principal la relación entre el consumo de AINES y la aparición de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica. En base a este aspecto, las personas que consumen AINES tienen 2.43 veces mayor probabilidad de desarrollar HDA que aquellas que no los consumen. Estos resultados son similares a los de Wilcox y colaboradores,<sup>6</sup> donde se observa un aumento de tres veces en el riesgo.

Las personas que consumen AINES de tipo no selectivo presentaron 2.4 veces mayor riesgo de presentar HDA que los pacientes que no consumieron ningún tipo de AINES, lo que es de esperarse, ya que Piper y colaboradores sostienen que el riesgo relativo de presentar úlcera gástrica con el consumo de analgésicos puede llegar a ser de 29.5, así como el riesgo relativo de la aparición de complicaciones como HDA también es elevado.<sup>7</sup>

La posible asociación entre el consumo de AINES selectivos y la aparición de HDA se debió principalmente al azar. Estos resultados son contradictorios con respecto a los estudios CLASS y VIGOR, que demostraron que la tasa de las complicaciones de la úlcera y las úlceras sintomáticas son menores en los pacientes que utilizan AINES selectivos (inhibidores de COX 2), comparándolos con los pacientes que utilizan AINES no selectivos.<sup>8,9</sup> Esto se debe a que solamente el 7.8 % de nuestra población utilizó AINES selectivos.

Al valorar el tiempo de utilización de los AINES, se observó que los pacientes con ingesta de 7 o más días tuvieron un riesgo 3.87 veces mayor que los que no tomaron AINES, lo que concuerda con Collins y Du Toit, donde se observa que el consumo de altas dosis de aspirina aumenta el riesgo de aparición de lesiones gástricas.<sup>10</sup>

Al realizar los ajustes por grupo de edad se encontró una pequeña variabilidad ( $DR_{M-H}$  de 2.29). Al analizar de manera individual los grupos de edad, se observó que a medida que el paciente tiene mayor edad, hay un aumento del riesgo en la aparición de HDA con el consumo de AINES (el grupo de 51 - 75 años tuvo un riesgo 2.74 veces mayor al consumir AINES, y el de mayores de 75 años, un aumento de 6.60 veces en el riesgo de HDA al consumir AINES). Esto es de esperarse pues a mayor edad, los factores protectores de la mucosa han disminuido debido a una menor circulación y recambio de células endoteliales, así como a una menor producción de moco.

Por otro lado, al ajustar por género no se encontró variabilidad. Estos resultados también se encuentran dentro del IC del estudio de Wilcox y colaboradores quienes encontraron una  $DR_{M-H}$  de 2.6 (95 %, IC 1.7 - 3.9) al ajustar por género y edad.<sup>6</sup> Cuando se valoró el género de manera individual, obtuvimos que en el sexo femenino se presenta un aumento del riesgo de 4.04 veces; mientras que en el sexo masculino, la relación de género con consumo de AINES se debió al azar. Estos resultados parecen indicar que el sexo femenino tiene un mayor riesgo de presentar HDA cuando consumen AINES en presencia de una enfermedad ulceropéptica. Por otro lado, el hecho de que en el sexo masculino no se haya encontrado una relación estadísticamente significativa nos lleva a pensar que este factor no implica un mayor riesgo en la relación entre AINES y HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica. Sin embargo, no se encontró en la literatura datos para comparar estos hallazgos.

Al realizar el ajuste de acuerdo al uso de esteroides, no se encontró variabilidad. En los pacientes que

consumieron simultáneamente AINES y esteroides se observó que la relación se debió al azar (aunque la DR fue de 3.0). Estos resultados contradicen a Gabriel y colaboradores, quienes afirman que el uso de corticoides duplica el factor de riesgo de los AINES con severas complicaciones gastrointestinales,<sup>11</sup> y a Laine y Peterson, quienes sostienen que el uso combinado de AINES con esteroides se puede asociar a un aumento de 10 veces el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta.<sup>2</sup> La discrepancia encontrada en nuestro estudio, donde los esteroides no modifican la fuerza de asociación entre AINES y aparición de HDA, se debe a la pequeña cantidad de pacientes que tomaron simultáneamente AINES y esteroides (3 % de nuestros pacientes utilizaban esteroides y sólo el 1 % utilizaron de manera simultánea AINES y esteroides).

Al realizar los ajustes de la relación entre la utilización de AINES y la aparición de HDA por el consumo de alcohol, no se encontró variabilidad en los resultados. No se encontró en la literatura un estudio que relacionara el consumo simultáneo de alcohol y AINES con la aparición de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica; sin embargo, Hauge y colaboradores afirman que los síntomas gastrointestinales (incluyendo la aparición de una úlcera) se presentan en un 87 % de los alcohólicos crónicos.<sup>12</sup> Contradictoriamente a lo esperado al observar los grupos individuales, en el grupo de pacientes que consumió de manera simultánea AINES y alcohol la relación se debió al azar; mientras que los que no consumieron alcohol se presentó un aumento de 3.31 veces en el riesgo de aparición de HDA. La razón de este resultado paradójico (que parece indicar que consumir alcohol es un factor de protección y el no consumirlo un factor de riesgo) radica en el hecho de que la edad promedio de nuestra población estudiada fue de 61.70 años. En este grupo de edad el alcohol no fue un factor determinante, pues la edad por sí sola es un factor que aumenta el riesgo de aparición de HDA con el consumo de AINES. Por otro lado, debido a las características de nuestro grupo de edad, la cantidad de pacientes que consumieron alcohol fue pequeña (27 % de nuestra población, de los cuales 15 % eran casos y 13 % controles). A esta edad, el consumo de alcohol ha disminuido (de acuerdo a lo observado en nuestra población), y de esto se deriva que el análisis de este grupo no fuera estadísticamente significativo. Además, es posible que la encuesta no haya podido categorizar correctamente el consumo de alcohol y que los pacientes, a los primeros síntomas de sangrado, hayan cambiado su patrón de consumo.

Al ajustar por el uso de tabaco no se encontró variabilidad en los resultados. Por su parte, Weil y colaboradores

afirman que la DR para el tabaquismo activo asociado a la aparición de HDA en pacientes con enfermedad ulceropéptica se reporta con un valor de 1.6 (IC 95 %, 1.2 - 2.0).<sup>13</sup> Al observar de manera individual la DR del grupo que consumió tabaco y del que no consumió tabaco, se obtuvo resultados paradójicos (la DR del grupo que consumió tabaco y AINES fue de 0.45 versus la DR de 3.63 del grupo que no consumió tabaco), que parecieran indicar que al usar AINES sin consumir tabaco existe mayor riesgo que al consumirlos simultáneamente. Sin embargo, estos resultados paradójicos los explicamos nuevamente por el hecho de que en nuestra población, la edad es un factor de gran relevancia (promedio de 61.7 años), que tiene mayor importancia en la relación que el tabaco. Además, la cantidad de pacientes que consumió tabaco, al igual que la de alcohol, fue pequeña en comparación con la población total (18 % siendo los casos 8 % y los controles 10 %), lo que trajo como consecuencia que no fuese significativo nuestro análisis en ese grupo de pacientes.

Cuando se ajustó por el consumo simultáneo de AINES y bloqueadores de calcio no se encontró variabilidad en los resultados, lo que concuerda con Smalley y colaboradores, quienes sostienen que no se ha encontrado relación entre el uso de bloqueadores de canales de calcio y la aparición de úlcera o sangrado de la misma.<sup>14</sup>

Cuando se ajustó por el uso de anticoagulantes, todos los pacientes que consumieron AINES y anticoagulantes de manera simultánea presentaron HDA, por lo que en nuestra población no obtuvimos controles para este ajuste. Esta situación se presentó debido a que en nuestra población sólo el 2 % de los pacientes consumían anticoagulantes. Al revisar la literatura, Weil y colaboradores sostienen que en las investigaciones realizadas relacionando los anticoagulantes orales con el riesgo de hemorragia en pacientes con enfermedad ulceropéptica, con un nivel de confianza del 95 %, la DR es de 7.8 con IC entre 2.8 y 21.5.<sup>13</sup> Comparando nuestros resultados con la literatura, éstos (a pesar de

la pequeña muestra) parecen seguir el patrón esperado de aumento de la incidencia de sangrado con el uso de AINES y anticoagulantes de forma simultánea.

Cuando se ajustó en base a la cafeína no se encontró variabilidad en los resultados. No se encontró literatura para comparar los mismos.

#### REFERENCIAS

1. Sonneberg A, Everhart JE. Prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health* 1996; 86:200-5.
2. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
3. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TO, et al. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1994;330:382-6.
4. Wara P, Stodkilde H. Bleeding pattern before admission as guideline for emergency endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:72-8.
5. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988;95:1569-74.
6. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42:990-7.
7. Piper DW, McIntosh JH, Ariotti DE, Fenton BH, MacLennan R. Analgesic ingestion and chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 1981; 80: 427-32.
8. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 16881-90.
9. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1961-3.
10. Collins AJ, Du Toit JA. Upper gastrointestinal findings and faecal occult blood in patients with rheumatic diseases taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1987; 6: 295-8.
11. 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.
12. Hauge T, Persson J, Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 213-8.
13. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, et al. Peptic Ulcer bleeding: Accessory risk factors and interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27-31.
14. Smalley WE; Ray WA; Daugherty JR; Griffin MR No association between calcium channel blocker use and confirmed bleeding peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 1998;148: 350-4.