



## Dosis acumulada de analgésicos no esteroideos relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana

### Cumulative dose of non-steroidal analgesics related to hemorrhagic peptic ulcer and complications in a Mexican population.

José Darío Ochoa-Mena, César Alejandro Arce-Salinas

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la dosis acumulada ingerida de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones durante la hospitalización.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo en el que de julio de 2015 a diciembre de 2017 se evaluaron dos grupos: uno con antecedente hospitalario de perforación, resangrado, reintervención endoscópica y muerte y otro sin complicaciones. Se ajustó la dosis ingerida de diferentes AINEs equivalente a 10 mg de ketorolaco; se registró el índice de Charlson, infección por *H. pylori* y la clasificación endoscópica de Forrest.

**RESULTADOS:** Hubo 156 admisiones de úlcera péptica hemorrágica (edad promedio de 70 años, 53% hombres), las complicaciones ocurrieron en 53 (33.9%), la dosis promedio mensual de AINEs fue de 2121 mg (pacientes con complicaciones) vs 1970 mg (sin complicaciones;  $p = 0.2$ ). La tasa de AINEs/semana de 7.1 se relacionó con perforación. A todos se les aplicó dosis de omeprazol de 40 mg cada 12 horas vía intravenosa durante la hospitalización. Las complicaciones se correlacionaron con mayor índice de Charlson. Hubo relación entre muerte, factores de riesgo de úlcera péptica por estrés (sepsis, traumatismo, etc.) y la administración de anticoagulantes. El tabaquismo y el género masculino se relacionaron con mayor resangrado.

**CONCLUSIONES:** Existe mayor probabilidad de perforación con necesidad de cirugía, estancia hospitalaria más larga y mayor número de transfusiones con mayor dosis ingerida de AINEs.

**PALABRAS CLAVE:** Antiinflamatorios no esteroideos; AINEs; úlceras pépticas hemorrágicas.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the cumulative dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with hemorrhagic peptic ulcer and their complications along hospitalization.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study done from July 2015 to December 2017 including two groups: one with a hospitalization history of perforation, rebleeding, endoscopic reintervention and death, another group without complications. We registered doses of different NSAIDs according to 10 mg of ketorolac, Charlson index, *H. pylori* infection and endoscopic Forrest classification.

**RESULTS:** There were 156 admissions of hemorrhagic peptic ulcer with the administration of NSAIDs (average age 70 years, 53% men), complications occurred in 53 (33.9%). The average monthly dose of NSAID in the cases was 2121 mg vs 1970 mg in controls. The NSAID/week rate of 7.1 was associated with perforation. Charlson index correlated with complications. Death and physiological stress related with the administration of anticoagulants. Smoking and the male gender related to higher rebleeding.

**CONCLUSIONS:** The higher the NSAID/weekly rate, the higher the probability of perforation with the need for surgery, longer hospital stay and increased number of transfusions.

**KEYWORDS:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; Hemorrhagic peptic ulcers.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

**Recibido:** 4 de julio 2018

**Aceptado:** 19 de septiembre 2018

#### Correspondencia

José Darío Ochoa Mena  
dario.ochoa.mena@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ochoa-Mena JD, Arce-Salinas CA. Dosis acumulada de analgésicos no esteroideos relacionada con úlcera péptica hemorrágica y sus complicaciones en una población mexicana. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):364-369. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2360>



## ANTECEDENTES

Los mecanismos implicados en la alta frecuencia de úlcera péptica han sido infección por *H. pylori* y consumo de AINEs (analgésicos no esteroides),<sup>1</sup> el riesgo de recidiva se ha observado más en pacientes con alta comorbilidad (cáncer, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia hepática, infarto cerebral o de miocardio e insuficiencia cardíaca) y en los reportados con *H. pylori* negativo y que no refirieron consumo de AINEs, el género femenino y la existencia de *H. pylori* se ha relacionado con disminución de recidiva.<sup>2</sup> El resultado negativo de infección por *H. pylori* es el factor pronóstico a 30 días más significativo de mayor riesgo de resangrado porque la infección por *H. pylori* *per se* disminuye el riesgo de recidiva debido a que su existencia se puede erradicar con administración de antibióticos y así se anula el agente causal de la úlcera.<sup>3-5</sup> Sin embargo, en los pacientes con hemorragia por úlcera péptica activa el diagnóstico de infección por *H. pylori* se dificulta, esto puede dar falsos negativos, en estos pacientes la ausencia de antecedente del consumo de AINEs conlleva a la conclusión de úlcera péptica idiopática.<sup>6-8</sup> Las causas de la úlcera péptica idiopática verdadera pueden ser la edad avanzada, el tabaquismo, el síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica u otra enfermedad sistémica subrepticia.<sup>8,9</sup> Por tanto, el contexto que envuelve la manifestación de la hemorragia será el que dilucide las posibles causas. El riesgo de recurrencia de la úlcera péptica aumenta a 1.25 con consumo de 4 a 6 medicamentos y a 1.29 más de siete medicamentos (excluida la insulina).<sup>10</sup> En la evaluación de los factores de riesgo es importante diferenciar los que se relacionan con la aparición de la úlcera y hemorragia de los asociados con desenlaces más graves, como recurrencia, muerte o necesidad de cirugía.<sup>11</sup> La historia natural de la úlcera gástrica y duodenal se ha modificado al pasar el tiempo con la introducción de los inhibidores de la bomba de protones.<sup>12</sup> Existe un subgrupo de pacientes con úlcera péptica con manifestación hemorrágica y

antecedente de consumo de AINEs, en los que el riesgo de complicación durante la hospitalización es mayor a pesar del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. La dosis acumulada de analgésicos no esteroides pudiera estar relacionada con este subgrupo de pacientes.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar en pacientes hospitalizados si la dosis ingerida de AINEs tiene relación con los diversos desenlaces adversos de sujetos admitidos con úlcera péptica y hemorragia a su ingreso.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo del registro de usuarios admitidos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de julio de 2015 a diciembre de 2017 con diagnóstico de úlcera péptica hemorrágica. A todos se les realizó endoscopia. Se les aplicó el índice de comorbilidad de Charlson y se agruparon en cuatro subgrupos: sin comorbilidad, comorbilidad leve 1-2 puntos, comorbilidad moderada 3-4 puntos y comorbilidad severa 5-6 puntos.<sup>13</sup> Se registró la administración de antiagregantes plaquetarios, esteroides, la dosis diaria de AINEs y se calculó una tasa promedio en miligramos/semana y la dosis acumulada mensual, también se incluyó el antecedente de tabaquismo. Se revisaron los registros histopatológicos para determinar la existencia de infección por *H. pylori*, así como factores de riesgo de úlcera por estrés, como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo. Se evaluaron las complicaciones durante la hospitalización y posterior a la misma, muerte, recidiva, reintervención endoscópica, cirugía por perforación, días de hospitalización y número de paquetes globulares transfundidos.

A todos los usuarios admitidos se les aplicó dosis de omeprazol de 40 mg cada 12 horas vía intravenosa durante la hospitalización hasta la ausencia de hemorragia y tolerancia a la dieta.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.22. Se usó estadística descriptiva (medias, frecuencia, rangos y porcentajes) para describir las variables sociodemográficas, para la estadística inferencial se utilizó la prueba  $\chi^2$  para variables nominales, la prueba U de Mann-Whitney para comparar medias y la prueba de Spearman para correlacionar variables numéricas.

El trabajo fue evaluado por los comités de bioética e investigación de la institución y siguió los principios éticos nacionales e internacionales de ética.

### RESULTADOS

De 156 admisiones a usuarios con úlcera péptica hemorrágica y administración de AINEs, 83 eran hombres (53.2%) y 73 (46.8%) mujeres, con edad promedio de  $70 \pm 17.4$  años, la localización gástrica se observó en 102 casos y la duodenal en 54 casos.

A 115 de los 156 pacientes se les realizó biopsia (73.7% del total), 46 (29%) biopsias se reportaron como gastritis crónica, 39 (29%) como gastritis química (25%) y metaplasia incompleta en 29 casos (19%); hubo un caso con reflujo biliar. Las complicaciones ocurrieron en 53 (33.9%) casos. En 30 casos se evidenció *H. pylori*, 83 tuvieron antecedente de tabaquismo; 7 consumían ace-nocumarina, 3 heparina de bajo peso molecular, 4 clopidogrel y en 24 individuos hubo factores de riesgo de úlcera por estrés como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo. El **Cuadro 1** resume y compara las variables en estudio entre el grupo con y sin complicaciones.

El AINE más prescrito fue el diclofenaco en 39 sujetos (25%), seguido de celecoxib en 19 (12.2%). Los AINEs se ajustaron de acuerdo con

la dosis equivalente a 10 mg de ketorolaco, como se muestra en el **Cuadro 2**.

La dosis promedio acumulada ingerida de AINE mensual en el grupo con complicaciones fue de 2121 mg *versus* 1970 mg en el grupo sin complicaciones, la tasa AINE/semana a partir de 7.1 se relacionó con diversas complicaciones ( $p = 0.003$ ).

### Muerte

Hubo relación de muerte y administración de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios ( $p = 0.005$ , OR 5.5; IC95% 3.0-10.3), también los factores de riesgo de úlcera por estrés, como: intubación, sepsis, quimioterapia o traumatismo se relacionaron con el evento fatal ( $p = 0.01$ ; OR 16.6; IC95% 1.9-14.3). A mayor índice de Charlson, hubo mayor mortalidad ( $p = 0.04$ ).

### Resangrado

Se encontró que los hombres resangraron con mayor frecuencia ( $p = 0.04$ , OR 2.05, IC95% 1.6-2.5), así como los que fumaban ( $p = 0.04$ , OR 1.96; IC95% 1.6-2.3).

### Reintervención

No se encontró relación entre la probabilidad de reintervención con las variables estudiadas.

### Perforación

Se encontró diferencia en los grupos con ingestión mayor de AINE/semana a partir de la tasa de 7.1 ( $p = 0.01$ , OR 10.5, IC95% 1.4-79.6) y por consecuencia hubo necesidad de 3.2 transfusiones en los complicados vs 1.8 transfusiones en el grupo sin complicaciones ( $p = 0.004$ ), así como 10.5 días de hospitalización en los complicados vs 5.5 días en los no complicados ( $p = 0.003$ ).

**Cuadro 1.** Comparación de los grupos de acuerdo con la existencia de complicaciones

| Variable                           | Sin complicaciones | Con complicaciones | Valor de p |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|
| Pacientes (núm.)                   | 103                | 53                 |            |
| Edad en años (media $\pm$ DE)      | 68 $\pm$ 18.7      | 72.9 $\pm$ 14.2    | NS         |
| Género, H/M                        | 49/54              | 34/19              | 0.04       |
| Tabaquismo, sí/no                  | 51/32              | 32/21              | 0.04       |
| Localización gástrica/duodenal     | 66/37              | 36/17              | NS         |
| Úlceras pépticas por estrés        | 11                 | 13                 | 0.053      |
| Acenocumarina/heparina/clopidrogel | 4/0/2              | 3/3/2              | 0.005      |
| Forrest Ia, Ib/Ila, IIb, IIc/III   | 1,5/6,13,22/56     | 3,6/5,7,10/21      | 0.04       |
| Con <i>H. pylori</i> positivo      | 16                 | 14                 | 0.054      |
| Índice de Charlson 0/1-2/3-4/5-6   | 43/49/10/1         | 14/31/8/0          | NS         |
| Tasa de AINE/semana                | 2.6                | 7.1                | 0.01       |
| Dosis promedio de AINE mensual, mg | 1,970              | 2,121              | 0.06       |
| Paquetes globulares transfundidos  | 1.8                | 3.2                | 0.004      |
| Días de hospitalización            | 5.5                | 10.5               | 0.003      |

Se usó prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables numéricas.

**Cuadro 2.** Potencia de los diferentes AINEs en miligramos

| Fármaco          | Potencia (mg) |
|------------------|---------------|
| Ketorolaco       | 10            |
| Ibuprofeno       | 400           |
| Ketoprofeno      | 50            |
| Ácido mefenámico | 250           |
| Naproxeno        | 250           |
| Nimesulida       | 250           |
| Diclofenaco      | 50            |
| Indometacina     | 25            |
| Aspirina         | 500           |
| Meloxicam        | 15            |
| Celecoxib        | 100           |

La potencia equivalente es de acuerdo con su efecto anti-inflamatorio.

### Dosis acumulada de la ingestión de AINEs

La dosis mensual promedio de los pacientes con complicaciones fue de 2121 mg *versus* 1970 mg en el grupo sin complicaciones. La tasa AINE/

semana de los pacientes con perforación fue mayor con significación estadística ( $p = 0.01$ , OR 10.5, IC95% 1.4-79.6).

### DISCUSIÓN

Este trabajo sintetiza las complicaciones que ocurrieron con frecuencia en el medio hospitalario en usuarios mexicanos que se admitieron con hemorragia gastrointestinal por úlcera péptica y antecedente de consumo de AINEs. A pesar de la administración de inhibidor de la bomba de protones, la tasa de hemorragia y de complicaciones fue de 33.9% y, al parecer, la transición epidemiológica dependerá de otros factores, como la administración racional y adecuada de los analgésicos y no sólo de la administración de inhibidores de la bomba de protones, como se ha comentado en otros países.<sup>12,13</sup>

Las comorbilidades, como el cáncer metastásico, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia hepática, infarto cerebral o de miocardio e insuficiencia

cardiaca han sido un factor de gran impacto en la aparición de complicaciones de estos pacientes, como se ha señalado en otros lugares donde estudiaron el fenómeno.<sup>13,14</sup> Fue congruente que los pacientes con mayor índice de comorbilidad medido con índice de Charlson tuvieran más complicaciones y su relación con la recidiva de la úlcera pudiera estar influida por alteración en los mecanismos protectores fisiológicos que propician la coagulación y la cicatrización.<sup>13-15</sup>

En la comparación en la ingestión de AINEs usando las dosis acumuladas mensuales en miligramos de los complicados *versus* los que no tuvieron complicación, los primeros recibieron mayor gramaje y el efecto del abuso de los AINEs con tasa semanal mayor a 7.1 mostró relación con perforación y necesidad de cirugía, en consecuencia, mayor número de transfusiones y estancia hospitalaria prolongada.

Previamente se ha señalado también el antecedente de ingestión AINEs y de *H. pylori* como factores de mejor recuperación de la úlcera, esto sustentado por el hecho que al retirar el factor agresor o erradicarlo según sea el caso, se elimina el estímulo causante. Como se ha descrito, *H. pylori* causa alteración en las mucosas con cambios micropapilares, erosiones, vacuolaciones con degeneración celular, con consecuente inflamación crónica por acción citotóxica-enzimática directa (ureasa, fosfolipasa, proteasa, flagelina y hemaglutininas). La acción de estas sustancias es favorecida por receptores o ligandos específicos bacterianos como proteínas fibrilares y proteínas de membrana externa, entre otros, además de incrementar la secreción de gastrina y en consecuencia la de ácido que de forma crónica causa atrofia irreversible parietal.<sup>16,17</sup> Asimismo, el mecanismo patogénico de los analgésicos no esteroideos está en relación con la inhibición de la síntesis de prostanoideos derivados de la oxidación enzimática del ácido araquidónico a través de las enzimas ciclooxige-

nasas 1 y 2 en la mucosa gastroduodenal, esto provoca la disminución de la citoprotección y alteración de la microvasculatura.<sup>18,19</sup>

Se ha señalado que ser mujer y no tener histopatología negativa para *H. pylori* es protector contra resangrado, el porcentaje de úlceras negativas a *H. pylori* varía de país en país desde 2.3% en Japón hasta 50% en Estados Unidos; las causas relacionadas con negatividad son la administración previa de antibióticos, administración de bismuto o inhibidores de la bomba de protones porque matan a la bacteria; también la toma de regiones inadecuadas donde la bacteria no coloniza, es el caso de la metaplasia intestinal o la atrofia.<sup>20,21</sup> Se ha demostrado relación entre el tabaquismo y la patogénesis de la úlcera péptica, en términos histológicos, se ha observado en fumadores disminución y apoptosis de células productoras de moco, aumento de células principales productoras de pepsinógeno y de células parietales. Esto se debe a que la nicotina estimula los receptores H1 y vasopresina vía proteína cinasa A y juega un papel agresivo en la aparición de úlceras gastroduodenales, además de que impiden su curación. La nicotina también disminuye la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica, aumenta el estrés oxidativo y la inflamación.<sup>22</sup> En nuestra población se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el género, los hombres y los fumadores tuvieron la mayor recidiva, esto quizá debido a la mayor prevalencia de tabaquismo en el género masculino.<sup>23</sup> Como se observó en nuestra descripción, los pacientes que consumieron anticoagulación tuvieron mayor razón de probabilidad de muerte.

Derivado de la diversidad de factores implicados en la aparición de complicaciones durante la hospitalización de los pacientes con úlcera péptica hemorrágica es imprescindible fomentar la administración racional de AINEs y, a pesar de contar con inhibidores de la bomba de protones, la transición epidemiológica en nuestra



población pudiera tomar otro matiz, sobre todo en los subgrupos, como el género masculino, mayor comorbilidad, fumadores y los que reciben anticoagulantes.

## CONCLUSIONES

Existe relación entre la tasa semanal 7.1 (dosis en miligramos/semana) de ingestión de AINEs y la perforación de úlceras pépticas hemorrágicas, mayor necesidad de cirugía y, en consecuencia, mayor estancia hospitalaria y transfusiones. Los pacientes que se complicaron tuvieron mayor índice de Charlson, como era esperado. Los que tuvieron mayores tasas de mortalidad fueron los que recibían anticoagulantes. Los hombres y los que tuvieron antecedente de tabaquismo resangraron más.

## REFERENCIAS

1. Abdo Francis JM. Úlcera péptica, AINEs y *Helicobacter*. Rev Gastroenterol Mex 2013;78:(supl 1):8-9.
2. Chason RD, Reisch JS, Rockey DC. Peptic ulcer bleeding with *Helicobacter pylori* has more favorable outcomes regardless of NSAID use. Sesión de carteles presentada en Orlando FL. 2013;126:811-18.
3. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107(8):1197-1204.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61(5):646-664.
5. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59(8):1143-1153.
6. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. J Gastroenterol 2006;41(1):41-46.
7. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(8):791-815.
8. Niv Y. H. *pylori*/NSAID-negative peptic ulcer the mucin theory. Med Hypotheses 2010;75(5):433-435.
9. Boltin D, Halpern M, Levi Z, et al. Gastric mucin expression in *Helicobacter pylori*-related, nonsteroidal anti-inflammatory drug-related and idiopathic ulcers. World J Gastroenterol 2012;18(33):4597-4603.
10. Malmi H, Kautiainen H, Koskenpato J, et al. Drug therapy as risk factor for recurrent peptic ulcer disease. Sesión de carteles presentada en Orlando FL. 2013; Su1909:18-22.
11. Ahsberg K, Höglund P, Kim WH, et al. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol 2010;45:1404-15.
12. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J, et al. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. BMC Gastroenterol 2009;9:25.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
14. Morales Uribe CH, Sierra Sierra S, Hernández Hernández AM, et al. Upper gastrointestinal bleeding: risk factors for mortality in two urban centres in Latin America. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:20-4.
15. Mizokami Y, Iwamoto J. Epidemiology of peptic ulcer in the elderly. Nippon Rinsho 2010;68:1973-7.
16. Konturek JW, Domschke W. *Helicobacter pylori* and gastric acid secretion. Z Gastroenterol 1999 Feb;37(2):187-94.
17. Testino G. Aggressive factors in the physiopathology of peptic ulcer. Recent findingsRecenti Prog Med 1996 Jun;87(6):285-9.
18. Yap PR, Goh KL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induced dyspepsia. Curr Pharm Des 2015;21(35):5073-81.
19. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aust Prescr 2017 Jun;40(3):91-93.
20. Rojas-Macuil PR, Zamorano-Orozco Y, Mejía-Cuan LA. Prevalence of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. Endoscopia 2011;23:18-22.
21. Pajares García JM. *Helicobacter pylori* infection. Rev Clin Esp 2002;202:99-110.
22. Maity P, Biswas K, Roy S, et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer, recent mechanistic update. Mol Cell Biochem 2003 Nov;253(1-2):329-38.
23. <https://www.paho.org/mex>