

# FES Patología Digestiva

***MATERIAL DOCENTE PREVIO A FASE PRESENCIAL***

*Accesible on-line: [www.semg.es](http://www.semg.es)*

*Nota: Este manual será entregado en formato impreso en el curso presencial*

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Enrique Rey Díaz-Rubio, Julio Ponce García

## Concepto de ERGE

El término enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se utiliza para describir la enfermedad producida por el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. De acuerdo con el consenso de Montreal, la ERGE se define como “una condición patológica que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones”<sup>(1)</sup>. Se entiende que son molestos aquellos síntomas que afectan de manera negativa al bienestar del sujeto (Declaración n.º 3), y desde el punto de vista de práctica clínica, el grupo de consenso concluyó que es el paciente quien define si los síntomas son molestos (Declaración n.º 6), sin el uso de puntos de corte arbitrarios de frecuencia y gravedad.

En la práctica, la mayoría de los pacientes son diagnosticados basándose en los síntomas. La consideración por una persona de un síntoma como molesto va más allá de su frecuencia, de su gravedad e incluso de su impacto sobre la calidad de vida<sup>(2)</sup>, ya que implica una valoración cognitiva individual, que además puede variar con las circunstancias e incluso verse influido por factores culturales.

¿Hasta qué punto podemos aplicar esta definición en nuestro entorno? En un reciente estudio, con una muestra de casi 5.000 personas con síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) atendidas en atención primaria (AP)<sup>(3)</sup> se ha podido constatar que:

1. La utilización del término molesto para caracterizar los síntomas de RGE es aplicable a nuestro país y lenguaje.

2. La catalogación de los síntomas como molestos es bastante consistente en dos circunstancias diferentes: cuando el paciente no ha recibido tratamiento y cuando el paciente está en tratamiento.

3. Los principales factores que influyen sobre la catalogación de los síntomas como molestos son las propias características de los síntomas.

En resumen, la definición actual de la ERGE, consensuada en la reunión de Montreal, es una definición centrada en el paciente y aplicable a la población española.

### Prevalencia

La prevalencia de la ERGE es difícil de estimar porque engloba múltiples aspectos: prevalencia de síntomas de reflujo constitutivos de ERGE, prevalencia de complicaciones (esofagitis y esófago de Barrett) y prevalencia de otros síntomas considerados parte del espectro de la ERGE (dolor torácico y síntomas extraesofágicos). Aunque el dolor torácico es considerado clínicamente dentro del espectro de los síntomas típicos de RGE, desde el punto de vista poblacional, la ERGE representa sólo una de las posibles causas, siendo indistinguible de otras, por lo que lo consideraremos conjuntamente con los síntomas atípicos.

### Prevalencia de síntomas típicos de ERGE

La prevalencia de síntomas típicos de la ERGE en la población general española ha sido objeto de dos estudios. El primero de ellos proporciona una estimación de la prevalencia de los síntomas de RGE (pirosis y regurgitación ácida) que ocurren al menos una vez al año en aproximadamente el 30% y una prevalencia de síntomas de RGE al menos semanales en el 10%<sup>(4)</sup>. El segundo nos proporciona una estimación de la prevalencia de ERGE (basada en la definición de Genval) del 15%<sup>(5)</sup>.

### Prevalencia de esofagitis y Barrett

Estimar en la población la prevalencia de estas complicaciones, sólo identificables mediante endoscopia, es complejo. De hecho, sólo hay disponible un único estudio a nivel internacional que sea auténticamente poblacional que proporciona una prevalencia de esofagitis del 15,5% y de esófago de Barrett de un 2%<sup>(6)</sup>. En nuestro país, la mejor información disponible proviene de un amplio estudio multicéntrico realizado en 2005, que, teniendo en consideración que la mayoría de las endoscopias se realizan en el seno del sistema sanitario público, proporciona una estimación razonable. De acuerdo con este estudio, que incluye el análisis de 87.976 gastroscopias, la prevalencia de esofagitis es del 8,4%, y la de esófago de Barrett, del 1,8%<sup>(7)</sup>.

### Prevalencia de dolor torácico y de síntomas extraesofágicos

La prevalencia de estos síntomas en la población española se ha comunicado en un único estudio<sup>(8)</sup>, que proporciona los datos que se señalan en la **Tabla 1**. Un reciente estudio poblacional confirma una prevalencia de dolor torácico no cardíaco del 10,4% en 3.000 personas seleccionadas aleatoriamente de la población española<sup>(9)</sup>.

**TABLA 1.** PREVALENCIA DE SÍNTOMAS ATÍPICOS EN UNA MUESTRA (N = 2.500) DE LA POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA

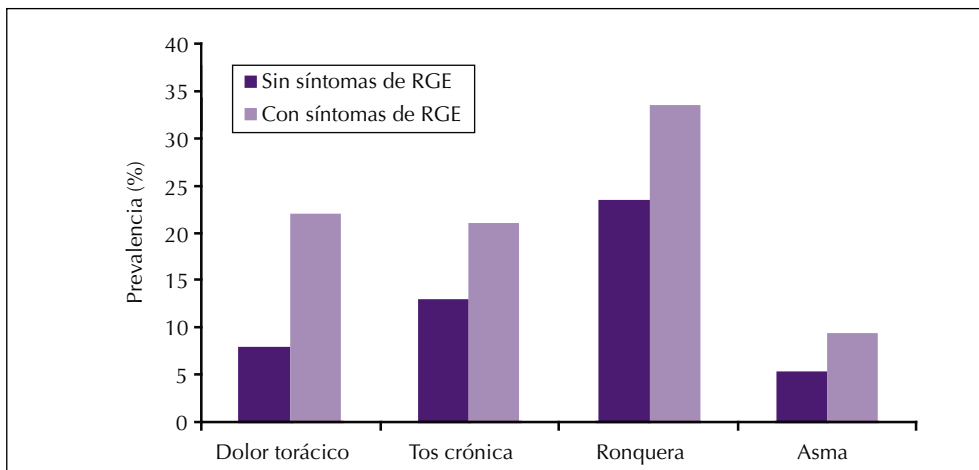
Síntoma	Prevalencia (IC 95%)
Dolor torácico no cardíaco	12,4% (11,1-13,6%)
Ronquera	26,7% (24,9-28,4%)
Tos crónica	15,5% (14,1-17%)
Asma	6,6% (5,7-7,6%)

Aunque todos estos síntomas son más frecuentes en personas con síntomas típicos de RGE (Figura 1), es difícil desde el punto de vista poblacional discernir en la población qué proporción de personas tienen estos síntomas genuinamente por RGE y cuáles por otras razones.

## Incidencia

Existe muy escasa información disponible de la incidencia de la ERGE en la población. Con respecto a los síntomas de RGE en nuestro país, tan sólo existe un estudio poblacional<sup>(10)</sup>, con un tamaño muestral pequeño, que nos da una aproximación a la aparición de síntomas de RGE y cierta información respecto a la dinámica del uso de recursos médicos. De acuerdo con estos datos, un 2,2% de personas sin síntomas previos de RGE desarrollan síntomas de RGE con una frecuencia semanal en un periodo de 6 meses, lo que nos permitiría especular que un 4% de la población desarrolla anualmente síntomas de RGE.

Como es lógico suponer, puesto que la prevalencia permanece estable, esta alta incidencia lleva asociada una tasa de desaparición de los síntomas. La tasa de desaparición observada a 6 meses es del 58,8%.



**Figura 1.** Prevalencia de síntomas atípicos en la población general estratificado según la presencia o no de síntomas típicos de ERGE.

La incidencia anual de nuevos diagnósticos de esofagitis y esófago de Barrett se ha estimado en el mismo estudio multicéntrico anteriormente mencionado. La incidencia de esofagitis se situaría en 86,2 casos por 100.000 habitantes/año, y la de esófago de Barrett, en 10,3 casos por 100.000 habitantes/año<sup>(7)</sup>.

### Consulta por síntomas de ERGE

A pesar de que existe una proporción considerable de personas en la población general que experimenta síntomas de ERGE, no todas ellas consultan al médico por este problema. Se ha estimado que un 28% de las personas que refieren síntomas de RGE consulta a lo largo de un año<sup>(11)</sup>. Más aún, en un estudio longitudinal se comprueba que un 22% de las personas que desarrollan síntomas a lo largo de 6 meses consulta por ellos<sup>(10)</sup>.

En nuestro país, hasta una tercera parte de las personas que consultan al médico de AP tienen una frecuencia de síntomas inferior a 2 veces en semana<sup>(12)</sup>. Este hecho es relevante y fundamenta en gran medida el cambio conceptual para el diagnóstico de la ERGE propuesto en Montreal.

Las razones fundamentalmente esgrimidas por los pacientes para consultar son la preocupación por sufrir una enfermedad grave y la gravedad de los síntomas. Los factores que se asocian independientemente con el hecho de consultar son, aparte de las propias características de los síntomas (frecuencia, gravedad, síntomas nocturnos), el sexo femenino y el ser ama de casa o estar jubilado<sup>(11)</sup>.

### Epidemiología poblacional de la ERGE en España comparada con EE UU

Un buen volumen de información referida a la epidemiología de la ERGE proviene de los EE UU, donde es un problema creciente. Para formarse una idea aproximada de la situación epidemiológica de la ERGE en España, se pueden comparar los datos disponibles con los datos obtenidos en los EE UU<sup>(13-16)</sup>. La **Tabla 2** muestra los resultados de esta comparación y proporciona una idea clara de la magnitud del problema de la ERGE en la población. Globalmente podemos estimar que la prevalencia de la ERGE es la mitad que en los EE UU; sin embargo, teniendo en cuenta la proporción de personas con síntomas que consulta, la magnitud del problema para el sistema sanitario es mayor.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la ERGE en la población española son los mismos identificados en otras poblaciones: factores genéticos/familiares, la obesidad y distrés psicológico.

### Edad y sexo

No existen diferencias sustanciales en la prevalencia de síntomas de RGE por edad y sexo en la población. Sin embargo, la edad y ser varón se asocian a la presencia de esofagitis grave.

**TABLA 2.** EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN ESPAÑA Y ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

	España	EE UU
Prevalencia de síntomas de RGE:		
Cualquier frecuencia de síntomas	30%	60%
Síntomas semanales	10%	20%
Incidencia de síntomas de RGE semanales	4%	4,3%
Tasa de desaparición	50%	35%
Prevalencia en series endoscópicas:		
Esofagitis	8,7%	21%
Esófago de Barrett	1,7%	2,3-4,7%
Incidencia en la población (por 100.000 habs./año):		
Esófago de Barrett	10,3	19,3

## Factores genéticos/familiares

La historia familiar de síntomas de RGE se asocia con sufrir síntomas de RGE. Es difícil de definir hasta qué punto la ERGE tiene un componente genético. Estudios de casos y controles demuestran una agregación familiar de la ERGE<sup>(17,18)</sup>. Recientes estudios de algunos polimorfismos genéticos mantienen esta hipótesis.

## Sobrepeso y obesidad

Es, sin lugar a dudas, el factor más importante que contribuye al RGE, puesto que es modificable. El sobrepeso y la obesidad se asocian claramente con la ERGE<sup>(4,5)</sup>. Más aún, un aumento de peso relevante en un corto periodo de tiempo se asocia con el desarrollo de síntomas de ERGE.

## Distrés psicológico

El estrés psicológico se asocia con la presencia de síntomas de RGE en la población. En nuestro país, un índice de síntomas psicósomáticos es el factor más estrechamente asociado con la presencia de síntomas de RGE. No obstante, es difícil definir exactamente qué rasgos psicológicos son los asociados, aunque estudios realizados en poblaciones orientales señalan que la ansiedad es el único factor predictivo del desarrollo de síntomas de RGE a un año. Se desconoce hasta qué punto esto es cierto en nuestro país.

Como reflejo de lo que se observa en la población, una tercera parte de los pacientes con ERGE, aquellos que vemos en las consultas, tienen estrés psicológico, aunque no hay ninguna característica clínica específica que nos permita identificarlos<sup>(19)</sup>.

## Hábitos tóxicos

El consumo de alcohol y tabaco parece tener una influencia marginal en la presencia de síntomas de RGE en la población, y no son factores predictivos independientes de la presencia de síntomas de RGE ni ERGE definida sintomáticamente.

## Alimentación

Aunque la ingesta es referida frecuentemente como un factor precipitante de los síntomas, no existe en nuestro país ningún estudio que muestre una influencia de la dieta sobre la presencia de síntomas. Indirectamente, teniendo en cuenta la variedad de hábitos alimentarios que existe en nuestro país, el hecho de que no se observen diferencias regionales en la prevalencia de la ERGE en los dos estudios poblacionales disponibles sugiere que su influencia es mínima.

## Uso de fármacos

Algo más del 40% de los pacientes vistos en AP están tomando algún fármaco que empeora el RGE<sup>(12)</sup>; no obstante, es difícil concluir que estos fármacos sean responsables de los síntomas parcial o totalmente; de hecho, los antiinflamatorios no esteroideos, aunque muestran cierta asociación en el estudio univariante, no son un factor predictivo independiente de síntomas de RGE en la población general<sup>(4)</sup>.

## Impacto de la ERGE

La ERGE conlleva un impacto personal y social notable. Desde el punto de vista individual, la ERGE deteriora la calidad de vida, e influye sobre la vida laboral y el desarrollo personal. Desde el punto de vista social, conlleva un considerable consumo de recursos.

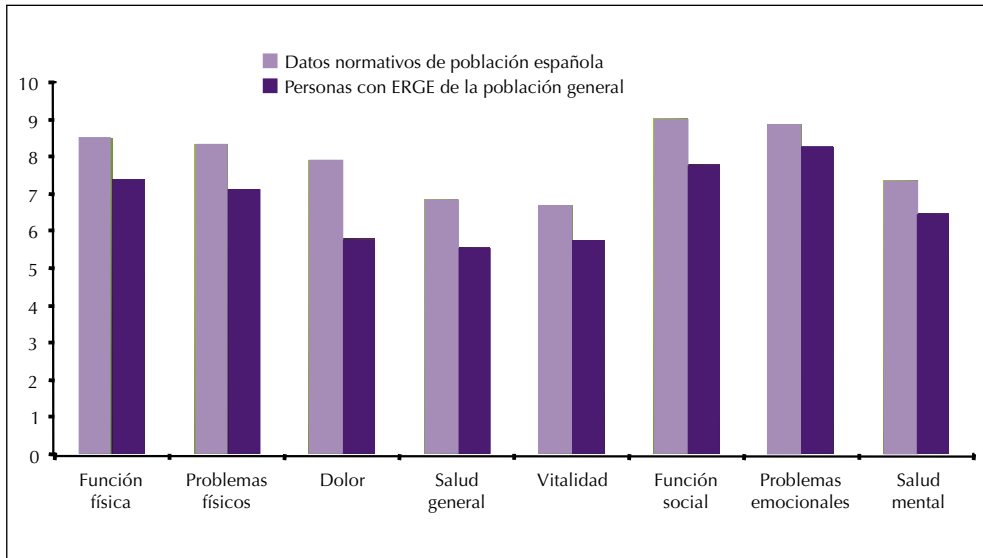
### Impacto sobre la calidad de vida

Los síntomas de reflujo tienen un considerable impacto sobre la calidad de vida, tanto si se miden con instrumentos genéricos (SF-36) como específicos (QOLRAD).

Los síntomas de RGE producen un deterioro de la calidad de vida genérica. En la población española, Ponce *et al.*<sup>(20)</sup> han comunicado recientemente que la ERGE deteriora la calidad de vida en las personas de la población general, especialmente las dimensiones de salud física, comparado con los datos normativos de la población española (Figura 2). Más aún, en otra muestra poblacional española<sup>(21)</sup>, no sólo se confirma este hecho, sino que además se comprueba que la frecuencia de los síntomas presenta una asociación directa con el deterioro de la calidad de vida genérica (Figura 3)<sup>(21)</sup>; además, la aparición de síntomas de RGE se asocia con un deterioro de la calidad de vida<sup>(10)</sup>.

Algunos factores, como el sexo femenino o la obesidad, pueden modular el deterioro de la calidad de vida que se asocia con la presencia de síntomas de RGE<sup>(20)</sup>. Sin embargo, el deterioro de la calidad de vida por los síntomas de RGE se produce de forma independiente de los mismos<sup>(21)</sup>.

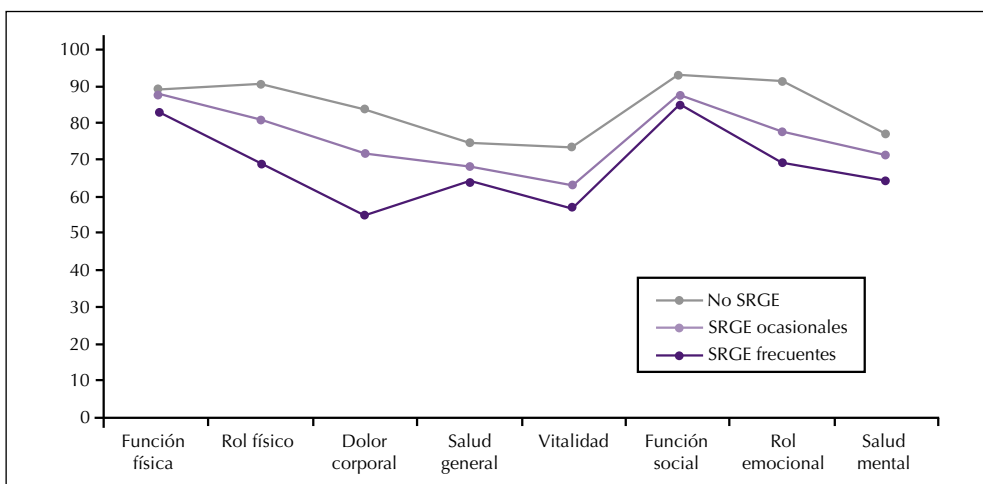
Los estudios con cuestionarios específicos de calidad de vida, como el QOLRAD, nos permiten conocer cuáles son los dominios más afectados por la ERGE. En la población general, los síntomas



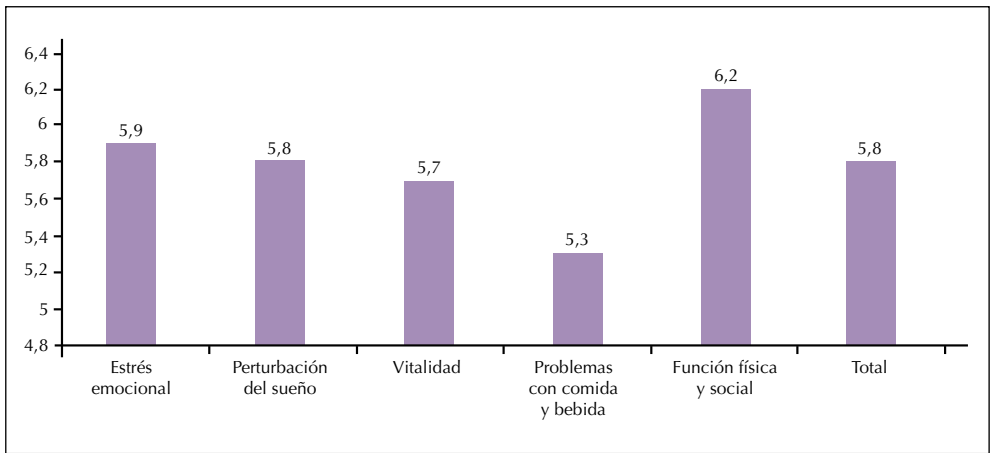
**Figura 2.** Puntuación de las dimensiones del SF36 en una muestra de personas con ERGE de la población general (estudio *IBERGE*), comparado con los datos normativos de la población general española.

de ERGE afectan de forma especialmente notable al dominio “problemas con la comida y la bebida”. Sin embargo, todas las dimensiones se ven afectadas en mayor o menor medida (Figura 4).

En un estudio multicéntrico realizado sobre pacientes atendidos en AP, se confirman estos mismos datos. Además, se puede comprobar que la calidad de vida específica se deteriora de acuerdo con la gravedad de los síntomas (Figura 5)<sup>(3)</sup>.



**Figura 3.** Puntuación en las dimensiones del SF36 en una muestra aleatoria representativa del área urbana de Madrid (N = 705), estratificada según la frecuencia de síntomas típicos de RGE. SRGE: síntomas de RGE.



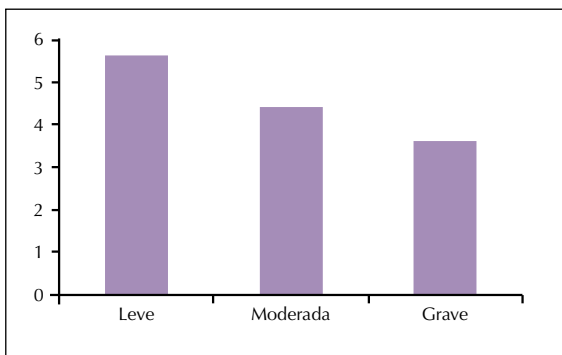
**Figura 4.** Puntuación de las dimensiones del QOLRAD en una muestra de personas con ERGE de la población general (estudio *IBERGE*).

## Costo de la ERGE

Para evaluar el impacto socioeconómico de la ERGE debemos tener en cuenta tanto los costes debidos al uso de recursos médicos como los costes indirectos derivados del impacto de los síntomas sobre la pérdida de productividad.

### *Uso de recursos médicos*

Aunque hay un consumo de recursos debido al uso de fármacos sin prescripción, difícil de cuantificar, el principal monto proviene del uso de recursos que se deriva de la consulta médica. Se ha estimado que la ERGE supone un 2,7-4,5% del total de las consultas médicas en AP<sup>(22,23)</sup>. Una proporción relativamente pequeña (7%) corresponde a síntomas de nueva aparición, correspondiendo la mayoría de los pacientes a recidiva de los síntomas (25%) o persistencia de los mismos (60%)<sup>(24)</sup>. De los pacientes con ERGE atendidos en AP, el 70% corresponde a enfermedad por reflujo no erosiva.



**Figura 5.** Puntuación global QOLRAD en una muestra de pacientes con ERGE atendidos en atención primaria (estudio *Sympathy III*) estratificados según la gravedad de los síntomas estimada mediante el cuestionario GSRS.

En un estudio poblacional se ha realizado una estimación del consumo de recursos (Tabla 3)<sup>(25)</sup>. Esta estimación poblacional ha sido precisada en tres estudios<sup>(3,22,24)</sup> en los que se ha incluido una evaluación directa de la actitud diagnóstica y terapéutica en AP en nuestro país. De acuerdo con el estudio *RANGE*, un 88% de los pacientes ya habían

**TABLA 3.** CONSUMO DE RECURSOS RELACIONADOS CON LA ERGE DESDE EL PUNTO DE VISTA POBLACIONAL

	Unidades por 1.000 hab./año
Visitas al médico	296,8 (IC 95%: 245,3-348,7)
Rx esófago-gastroduodenal	24 (IC 95%: 18-30)
Gastroscopias	32,4 (IC 95%: 25,5-39,3)
	<b>Días de tratamiento por 1.000 hab./año</b>
Antagonistas H2	4.092 (IC 95%: 3.300-5.133)
IBP	9.030 (IC 95%: 7.846-10.332)
Procinéticos	1.082 (IC 95%: 519-1.549)

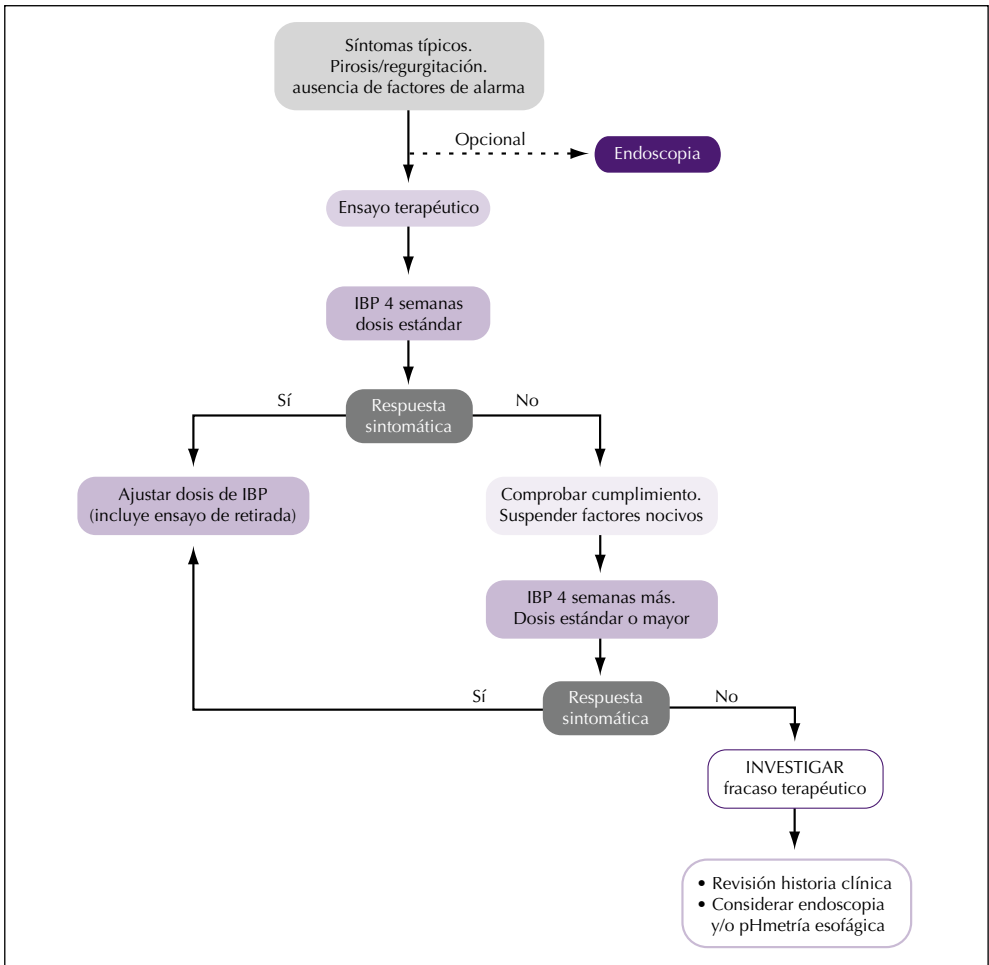
sido previamente diagnosticados de ERGE, y de ellos el 55% corresponde a visitas por la presencia de síntomas. En un 60% de los casos el diagnóstico se realiza a través de los síntomas, y en un 45% de los casos se indica la realización de una endoscopia o se remite al especialista. En el 53% de los casos los pacientes habían recibido tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) previamente a la visita de inicio, mayoritariamente a dosis convencionales. En el 95% de los casos se prescribió un IBP. La **Tabla 3** resume la información proporcionada por estos estudios. Los estudios *Sympathy I*<sup>(24)</sup> y *Sympathy III*<sup>(3)</sup>, que incluyen sólo pacientes sintomáticos que acuden al médico de AP, proporcionan resultados similares: un 50-59% de los pacientes sintomáticos habían sido previamente diagnosticados, un 30% son remitidos al especialista o se les solicita una endoscopia, y del 57 al 65% estaban recibiendo IBP.

Por tanto, uno de los principales problemas en AP cuantitativamente es la proporción de pacientes sintomáticos mal controlados. En el estudio *Sympathy I*<sup>(24)</sup> el 80% de los pacientes previamente diagnosticados de ERGE estaban controlados inadecuadamente. Este hecho tenía una notable repercusión tanto sobre el número de visitas médicas como sobre el absentismo.

Un estudio realizado por Ponce *et al.*<sup>(12)</sup> evaluó la actitud diagnóstico-terapéutica mediante un análisis retrospectivo de las historias de 2.561 pacientes, con lo que nos proporciona información adicional, especialmente respecto a la aproximación diagnóstica. Un 52% de los pacientes habían sido diagnosticados en base a los síntomas. En el 75% de los casos en los que se había realizado una exploración diagnóstica, ésta fue una gastroscopia; la indicación de la gastroscopia era adecuada en el 59% de los casos.

### *Impacto de los síntomas sobre la productividad laboral*

La ERGE también tiene un impacto considerable sobre la vida laboral. Desde la perspectiva poblacional, la ERGE supone una pérdida de 201 días de trabajo por 100.000 habitantes/año<sup>(25)</sup>. Si nos centramos en aquellas personas que consultan al médico, el estudio *Sympathy I* muestra que la cuarta parte de los pacientes diagnosticados de ERGE han perdido días de trabajo en los 6 meses previos, con una media de 10 días por paciente<sup>(24)</sup>. La ERGE no sólo condiciona absentismo laboral, sino una pérdida de productividad laboral (presentismo). Más aún, incluso los pacientes en tratamiento presentan una considerable pérdida laboral, que se



**Figura 6.** Algoritmo básico recomendado para el tratamiento eficiente de la ERGE.

ha estimado en cerca de 7 horas/semana de trabajo perdidas y un coste asociado próximo a los 120 euros/semana<sup>(22)</sup>.

## Recomendaciones para la práctica clínica

El perfil epidemiológico, clínico y sociosanitario de la ERGE previamente comentado hace imperativo establecer estrategias eficientes para los pacientes con síndrome de ERGE de aplicación en la práctica clínica que se documentan en las Guías de Práctica Clínica (GPC). En España se editó en 2001 la primera GPC para pacientes con ERGE<sup>(26)</sup>, recientemente actualizada<sup>(27)</sup>, realizada en colaboración por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (Figura 6).

El carácter benigno de la enfermedad y la constatación del predominio de la ERGE no erosiva (sin esofagitis endoscópica) son argumentos esgrimidos para defender el tratamiento sintomá-

tico con IBP para el abordaje inicial de los pacientes con síntomas típicos de ERGE, con la condición de que no existan síntomas o signos de alarma (anemia, pérdida de peso, disfagia, hemorragia), haciendo prescindible la indicación sistemática de endoscopia digestiva alta<sup>(28)</sup>.

La evidencia acumulada respecto a la eficacia del tratamiento con IBP que obtiene una remisión rápida de los síntomas otorga valor diagnóstico al mismo cuando es indicado como ensayo terapéutico<sup>(29)</sup>. A su vez, la asociación que existe entre la remisión de los síntomas y la curación de la esofagitis y, de igual manera, la ausencia de recidiva de esofagitis cuando los pacientes se mantienen asintomáticos con tratamiento de mantenimiento con IBP permite el seguimiento de la enfermedad basado en los síntomas<sup>(30)</sup>.

## Bibliografía

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1900-20.
2. Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (1): 18-28.
3. Rey E, Zapardiel J, Muñoz M, Sobreviela E. Is the reporting of troublesome symptoms reflected characteristics of the disease or the patient? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: S14.
4. Díaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, III, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (1): 95-105.
5. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 175-84.
6. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129 (6): 1825-31.
7. Calvet X, Bujanda L, Ponce M, Gallach M, Salvador P, Ojembarrena E, et al. Epidemiological characteristics of Barrett's Esophagus in Spain. *Gastroenterology* 2008; 134 (4): A439.
8. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (9): 969-75.
9. Rey E, Almansa C, Devesa MJ, Álvarez Sánchez A, López-Ibor MI, Macaya C, et al. Prevalencia del dolor torácico no cardíaco y factores de riesgo en la población española. *Rev Esp Enf Dig* 2009; Comunicación (pte cita).
10. Rey E, Álvarez Sánchez A, Rodríguez-Artalejo F, Moreno-Elola-Olaso C, Almansa C, Díaz-Rubio M. Onset and disappearance rate of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life. *Rev Esp Enf Dig* 2009; en prensa.
11. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Rodríguez-Artalejo F, Díaz-Rubio M. Medical consultation for gastro-oesophageal reflux symptoms: reasons and associated factors. *Digestion* 2004; 70 (3): 173-7.
12. Ponce J, Rodríguez E, Ponce M, Garrigues V, Zapardiel J. Management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Spain. Perceptions and results from an observational study. 2009. Ref Type: Personal Communication.
13. Locke GR, III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112 (5): 1448-56.

14. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136 (2): 165-77.
15. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rhol V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophago gastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116 (2): 277-85.
16. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001; 48 (3): 304-9.
17. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR, III, Schaid DJ, Slezak JM, Branch CD, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; 113 (5): 1449-56.
18. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (5): 1172-8.
19. Rey E, García-Alonso M, Moreno-Ortega M, Almansa C, Álvarez-Sánchez A, Díaz-Rubio M. Influence of psychological distress on characteristics of symptoms in patients with GERD: the role of IBS comorbidity. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (2): 321-7.
20. Ponce J, Beltrán B, Ponce M, Zapardiel J, Ortiz V, Vegazo O, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Spanish patients: the relevance of the biometric factors and the severity of symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (6): 620-9.
21. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Rodríguez-Artalejo F, Díaz-Rubio M. High blood pressure and symptoms of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2006; 130 (A509).
22. Perez Gisbert J, Tafalla M, Nuevo J, Zapardiel J. Carga de síntomas y manejo clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en España (ERGE). Estudio RANGE. *Semergen* 2008; 34 (Supl 1): 177.
23. Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep, and productivity: the SINERGE study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (10): 2858-65.
24. Ferrus J, Zapardiel J, Sobreviela E. Management of gastroesophageal reflux disease (GERD) in primary care in Spain: SYMPATHY I study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; en prensa.
25. Rey E, Moreno Elola-Olaso C, Rodríguez AF, Díaz-Rubio M. Impact of gastroesophageal reflux symptoms on health resource usage and work absenteeism in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98 (7): 518-26.
26. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2001. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. 2001.
27. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. 2007.
28. Dent J, Brun J, Fendricks AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-S16.
29. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140 (7): 518-27.
30. Sharma N, Donnellan C, Preston C, Delaney B, Duckett G, Moayyedi P. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials. *Gut* 2004; 53 Suppl 4: iv58-iv65.

# Toxicidad gastrointestinal por AINE

Ángel Lanas Arbeloa

## Magnitud del problema

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son unos de los productos farmacéuticos más prescritos para el control del dolor y la inflamación a nivel mundial. Los AINE tradicionales inhiben las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), encargadas de actuar sobre el ácido araquidónico para su transformación en prostaglandinas y tromboxanos (Figura 1). La COX-1 se encuentra ampliamente distribuida a nivel de diversos tejidos, ya que se expresa *constitutivamente* en ellos produciendo prostanoides involucrados en los fenómenos de defensa y reparación de la mucosa gastrointestinal, en la agregación plaquetaria, la trombosis y en algunas vías de la regulación del dolor en el sistema nervioso central (SNC). La COX-2 es principalmente *inducida* en muchos tejidos y en los leucocitos como respuesta a un estímulo inflamatorio, pero también se expresa *constitutivamente* en tejidos como el endotelio vascular, el riñón y algunas zonas del SNC<sup>(1)</sup>.

Además de los AINE tradicionales, en el mercado se prescribe ampliamente ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención de enfermedades cardiovasculares. En me-

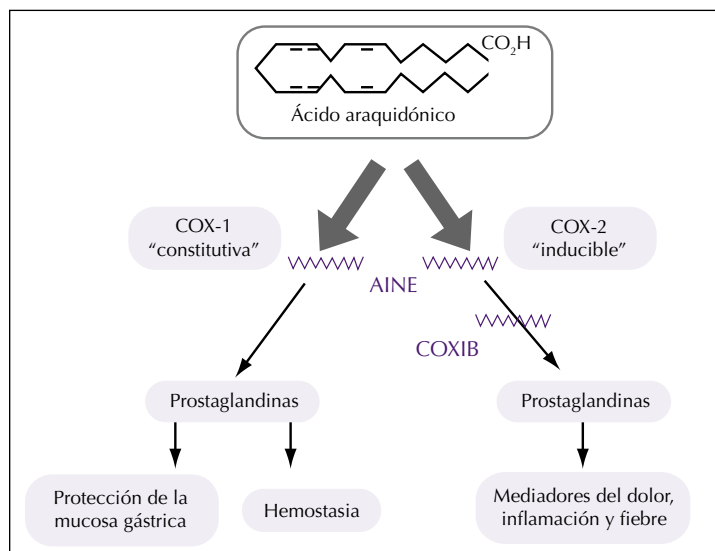


Figura 1. Mecanismo de acción de los AINE.

Lesión/Efecto adverso clínica	Frecuencia	Relevancia
Erosiones/Petequias	> 50%	Baja
Úlcera endoscópica	10-30%	
Dispepsia	> 30%	Alta
Úlcera sintomática	2-4%	
Complicación del tracto GI bajo	≅ 0,8%	
Complicación ulcerosa	1-1,5%	

*Lanas A, Hunt R. Ann Meds 2006*

**Figura 2.** Espectro de las lesiones y los efectos adversos gastrointestinales por AINE. GI: gastrointestinal.

nor medida se prescriben también inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs), en un intento de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. En cualquier caso, no debe olvidarse que los efectos adversos/beneficiosos de los AINE, AAS o coxibs se dan no sólo en el sistema gastrointestinal sino también a nivel renal y cardiovascular (CV)<sup>(1)</sup>.

En Europa, los AINE son uno de los medicamentos más usados y representan no menos del 7,7% de todas las prescripciones médicas. Su prescripción e impacto es creciente de manera progresiva con la edad. Igualmente, la prescripción de AAS a dosis CV aumenta con la edad y existen diferencias entre los distintos países. Un estudio prospectivo realizado en dos hospitales de Inglaterra mostró que, de 1.225 pacientes admitidos por reacciones adversas a drogas, el principal grupo lo representaron los AINE (29,6%), y dentro de estos medicamentos el AAS fue claramente la principal causa de hospitalización (60% de todos los AINE), representando un 18% del total de hospitalizaciones por este concepto<sup>(2)</sup>.

### Efectos secundarios de los AINE a nivel gastrointestinal

El desarrollo de lesiones o síntomas gastrointestinales por AINE es muy frecuente. A nivel gastroduodenal las lesiones pueden variar desde petequias, equimosis, erosiones, úlceras y eventualmente complicaciones como hemorragia, perforación o estenosis. Sin embargo, se debe señalar que, aun cuando el área más frecuentemente afectada por los AINE es la gastroduodenal, sus efectos adversos se pueden observar a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el recto<sup>(3)</sup>.

Se estima que entre el 15 y el 40% de los pacientes que toman AINE experimentan dispepsia. Sin embargo, este frecuente efecto adverso no es un buen indicador de la posibilidad de desarrollar complicaciones gastrointestinales serias, tales como las hemorragias digestivas. De hecho, el 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o una complicación grave no presentan ningún síntoma previo. Finalmente, un 4-5% de los pacientes desarrollan úlceras con síntomas o complicaciones. Éstas se dan hasta en un 1,5% de los pacientes que toman AINE tradicionales y un 5% de ellos fallecerán por esta causa, lo que en España se traduce en 15 casos por cada 100.000 pacientes que utilizan AINE durante al menos un mes (Figura 2)<sup>(1,4)</sup>.

Las lesiones a nivel del tracto gastrointestinal inferior asociadas a AINE son también muy frecuentes, pero su potencial repercusión clínica no ha sido evaluada apropiadamente hasta el momento. A nivel subclínico es frecuente la presencia de aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación y aparición de lesiones o úlceras. Las complicaciones más relevantes señalan que los AINE pueden también originar hemorragia, perforación, estenosis o diverticulitis (Tabla 1)<sup>(4-6)</sup>.

**TABLA 1. LOS AINE SE ASOCIAN A LESIONES Y COMPLICACIONES DEL TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR E INFERIOR**

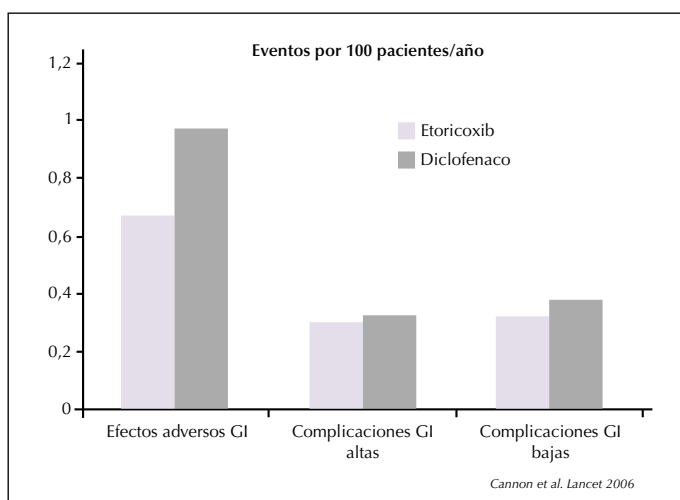
Tracto digestivo superior	Intestino delgado	Colon
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erosiones</li> <li>• Úlceras:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estómago &gt; duodeno</li> <li>– Hemorragia por úlcera</li> <li>– Perforaciones por úlcera</li> <li>– Estenosis pilórica</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteropatía</li> <li>• Úlceras</li> <li>• Anemia</li> <li>• Hemorragias</li> <li>• Perforación</li> <li>• Diafragmas</li> <li>• Enteropatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis</li> <li>• Úlceras</li> <li>• Estenosis</li> <li>• Hemorragia/Perforación diverticular</li> <li>• Colitis colágena</li> <li>• Recidiva de enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>

Datos recientes de ensayos clínicos señalan que su frecuencia es similar a la observada en el tracto gastrointestinal superior (Figura 3)<sup>(7)</sup>. La anemia secundaria al uso de AINE o AAS es un efecto secundario que posiblemente tiene un impacto clínico mayor del reconocido (Figura 4) y cuyo origen con frecuencia puede situarse en lesiones del intestino delgado o colon<sup>(8)</sup>.

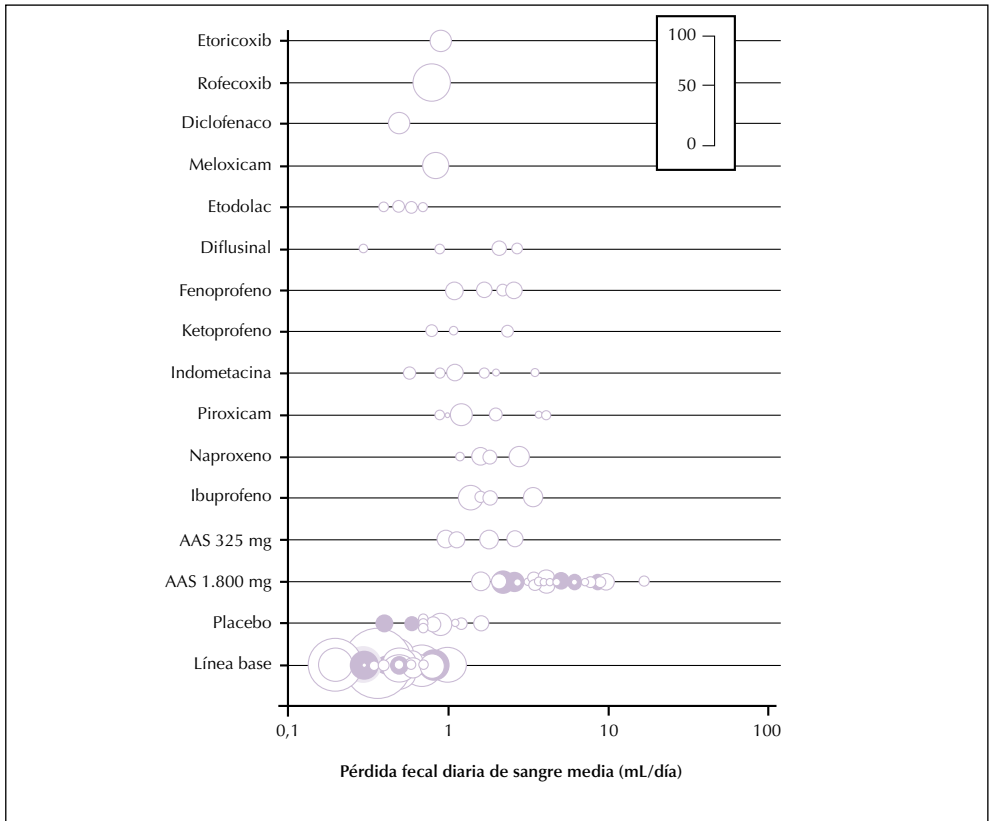
### Otros efectos adversos no gastrointestinales asociados al uso de AINE

El perfil de seguridad de los antiinflamatorios también incluye sus posibles efectos adversos a nivel renal y CV. El incremento del riesgo CV frente a placebo por el uso de estos fármacos fue demostrado en estudios a largo plazo con los coxibs. Rofecoxib fue retirado del mercado mundial voluntariamente por Merck en 2004 tras haberse detectado un incremento en el riesgo de accidentes CV en un estudio destinado a evaluar su utilidad en la prevención de recurrencia de adenomas colorrectales<sup>(9)</sup>. Estudios posteriores demostraron que, aunque bajo, todos los coxibs y AINE tradicionales presentan este riesgo. Metaanálisis recientes demuestran que celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno presentan este riesgo. Estudios observacionales amplían el riesgo a prácticamente todos los AINE estudiados, incluido naproxeno, que en ensayos clínicos a dosis de 500 mg/12 horas señalan ausencia de riesgo (Tabla 2)<sup>(10)</sup>.

La retención de sodio, el edema y la hipertensión se producen con los inhibidores selectivos de la COX-2 y con los AINE tradicionales. El riesgo de insuficiencia renal asociada a AINE es bajo en la mayoría de los pacientes, y esta complicación es generalmente reversible con la retirada



**Figura 3.** Eventos gastrointestinales en el estudio MEDAL. GI: gastrointestinales.



**Figura 4.** Pérdida fecal diaria de sangre con los diferentes AINE.

del AINE. Sin embargo, en presencia de enfermedad renal preexistente, o de terapia concomitante con algunos fármacos (diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, antihipertensivos, aminoglicósidos, ciclosporina A, etc.), el riesgo de toxicidad renal inducida por AINE pueden ser mucho más alto. Igualmente, el uso de estos fármacos se asocia a aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca por retención de sodio y agua<sup>(1)</sup>.

**TABLA 2. COXIB Y AINE: RIESGO CARDIOVASCULAR**

Comparación	Riesgo relativo (IC 95%)
Coxib vs. placebo	1,42 (1,13-1,78)
Coxib vs. AINE	1,16 (0,97-1,38)
Coxibs vs. AINE (excluido naproxeno)	0,88 (0,69-1,12)
Naproxeno vs. placebo	0,92 (0,67-1,26)
Ibuprofeno vs. placebo	1,51 (0,96-2,37)
Diclofenaco vs. placebo	1,63 (1,12-2,37)

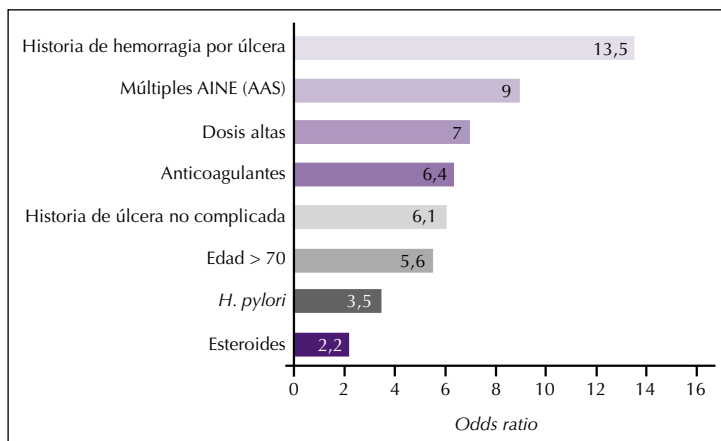
Kearney PM, et al. *BMJ* 2006

### Implicaciones en el manejo del paciente que precisa AINE

#### Factores de riesgo

No todos los pacientes que toman AINE presentan el mismo riesgo de desarrollar complicaciones. Se han identificado factores de riesgo que incluyen: a) historia de un evento previo de úlcera o úlce-

ra por hemorragia; b) edad avanzada; c) uso simultáneo de anticoagulantes; d) uso de corticosteroides; e) dosis altas o uso simultáneo de más de un AINE, y f) coexistencia de enfermedad severa (Figura 5). Existen otros, pero de menor magnitud, que incluyen la infección por *Helicobacter pylori* o la co-terapia con antidepresivos como inhibidores de la recaptación de serotonina<sup>(1,11)</sup>.



**Figura 5.** Factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales altas por AINE.

Igualmente, no todas los AINE parecen presentar el mismo riesgo. En la práctica clínica, las dosis habituales que se usan, unido a la selectividad por COX-2, parecen determinar el riesgo observado. La **Tabla 3** determina el riesgo relativo de complicación por úlcera péptica en España con los diferentes AINE. De todos ellos, celecoxib no se asocia a incremento del riesgo. De entre los AINE clásicos, ibuprofeno, aceclofenaco y diclofenaco son los que menos riesgo presentan. Un metaanálisis reciente ha demostrado que los coxibs se asocian

a menos riesgo de complicaciones gastrointestinales altas que los AINE clásicos (Figura 6)<sup>(12,13)</sup>.

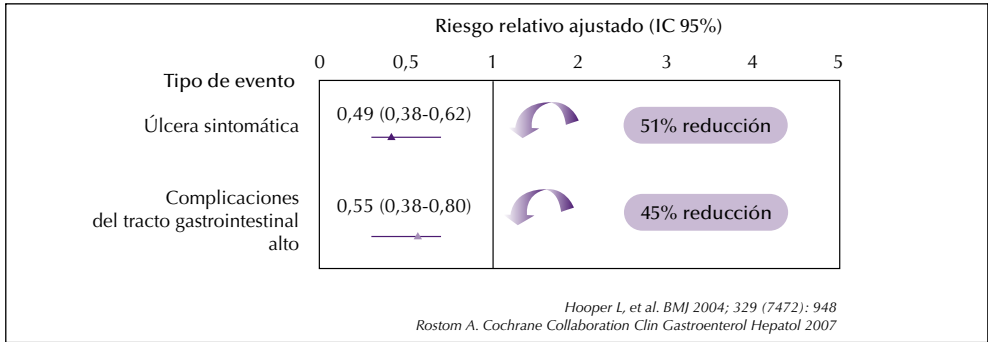
### Estrategias de prevención

Bajo estas premisas las estrategias para reducir el riesgo gastrointestinal se centran en identificar los factores de riesgo y establecer la mejor terapia disponible en base a esos factores y desde la perspectiva coste-beneficio. La evaluación de los factores de riesgo exige determinar no sólo los riesgos gastrointestinales, sino también los CV, dado que los AINE y los coxibs se asocian a incremento del riesgo CV. La **Tabla 4**<sup>(1)</sup> permite determinar el nivel de riesgo gastrointestinal; para determinar el riesgo CV existen bastantes herramientas *on line* que permiten hacerlo (Figura 7): <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculador.asp?usertype=prof>.

**TABLA 3.** RIESGO RELATIVO AJUSTADO E IC 95% PARA EL DESARROLLO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR ÚLCERA

AINE	Riesgo relativo (IC 95%)
No toma	Referencia
Celecoxib	1,0 (0,4-2,1)
Aceclofenaco	2,6 (1,5-4,6)
Diclofenaco	3,1 (2,3-4,2)
Ibuprofeno	4,1 (3,1-5,3)
Naproxeno	7,3 (4,7-11,4)
Lornoxicam	7,7 (2,4-24,4)
Ketoprofeno	8,6 (2,5-29,2)
Indometacina	9,0 (3,9-20,7)
Meloxicam	9,8 (4,0-23,8)
Piroxicam	12,6 (7,8-20,3)
Ketorolaco	14,4 (5,2-39,9)

Lanas A, et al. Gut 2006



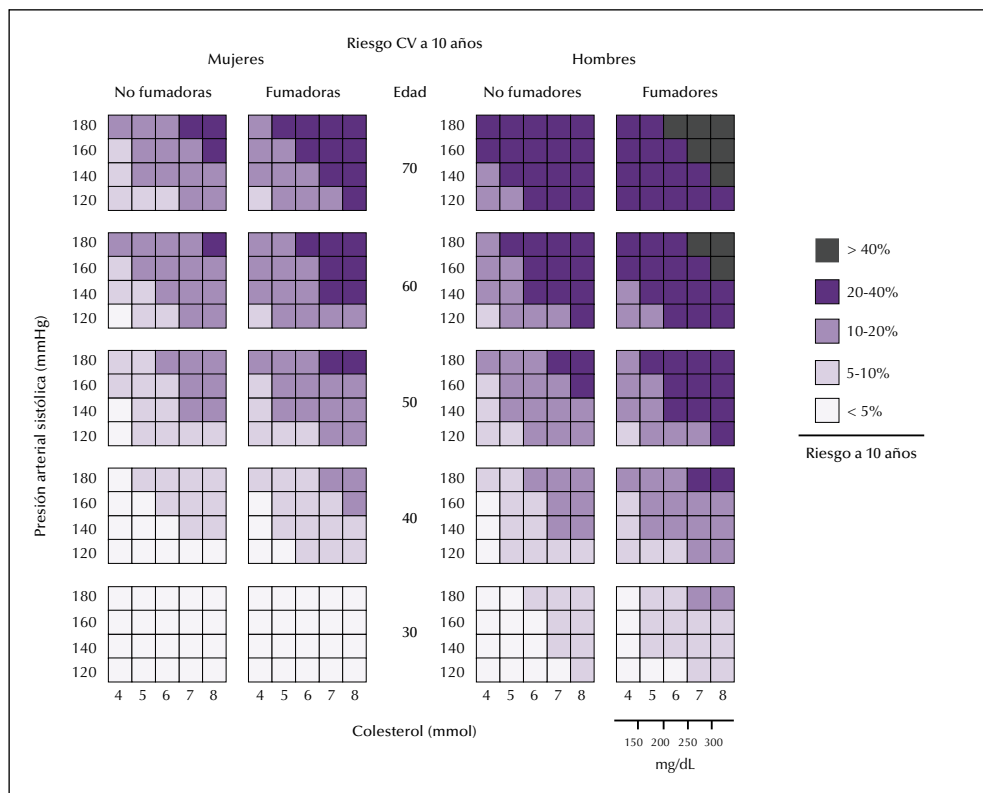
**Figura 6.** COXIB vs. AINE en complicaciones gastrointestinales.

En lo que respecta al tracto gastrointestinal superior, la adición exógena de prostaglandinas o la inhibición profunda del ácido se ha asociado a reducción del riesgo gastrointestinal por AINE o AAS. Los estudios epidemiológicos y los estudios con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes de riesgo alto han demostrado su eficacia (**Figuras 8-10**)<sup>(14-16)</sup>. Los datos señalan igualmente que en el paciente de riesgo la estrategia AINE + IBP es igualmente efectiva que la de coxib solo (**Figura 11**)<sup>(17)</sup>. Puede que la frecuente presencia de dispepsia, unido al precio, el riesgo CV y las restricciones o recomendaciones dadas desde la administración sean algunos de los motivos para que la opción mayoritaria en la prescripción sea la de AINE + IBP en nuestro país (**Tabla 5**). Existe evidencia de que pacientes con antecedente de hemorragia digestiva por una úlcera que recibieron AINE + IBP o un coxib presentaron igual incidencia de hemorragia digestiva después de 6 meses de tratamiento. Un pequeño estudio aleatorizado y controlado realizado recientemente evaluó la combinación de un coxib y un IBP para prevenir eventos adversos gastrointestinales en pacientes de alto riesgo con historia previa de úlcera. Después de 12 meses de tratamiento, los pacientes que

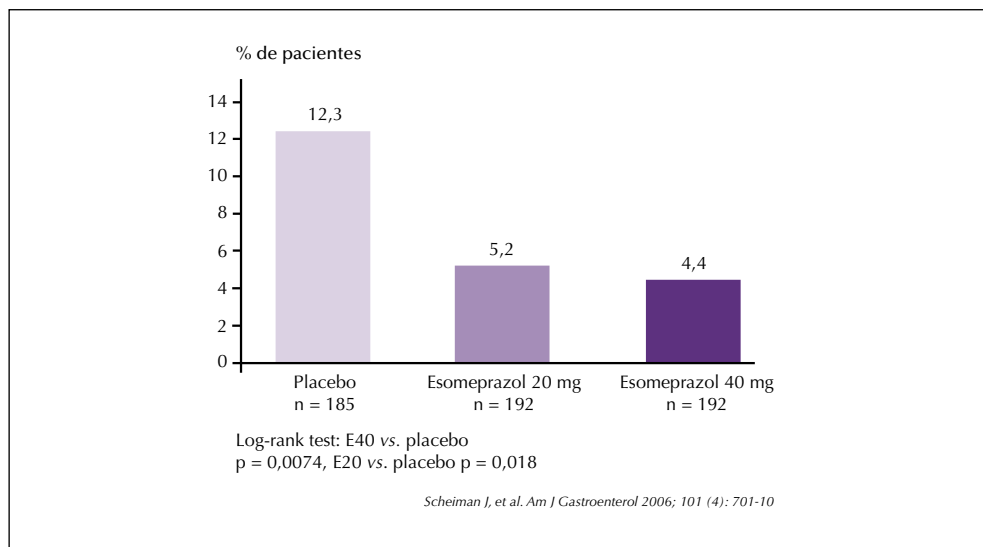
**TABLA 4.** DEFINICIÓN DEL RIESGO GASTROINTESTINAL

Riesgo gastrointestinal	Complicaciones por 100 pacientes/año	NNT	Costes de prevención
<b>Bajo</b> Sin FR	< 1,5	> 120	≈ 120.000 €
<b>Intermedio</b> presencia de 1-2 FR; p. ej.: edad > 65 solo o combinación de algunos (1-2) de ellos	2-10	10-100	3.000-20.000 €
<b>Alto</b> Historia de hemorragia gastrointestinal, terapia con anticoagulantes o la combinación de varios de ellos	> 20	< 10	< 3.000 €

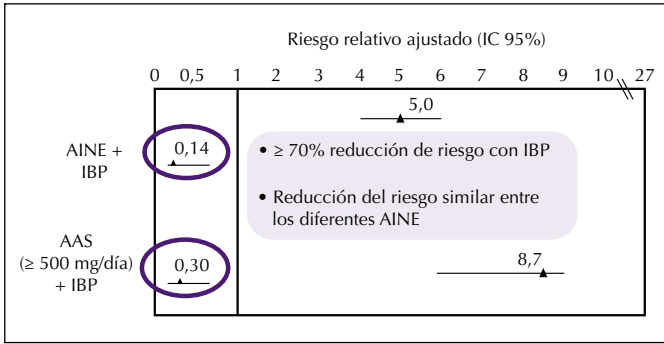
FR: factores de riesgo; NNT: número necesario a tratar para prevenir una complicación



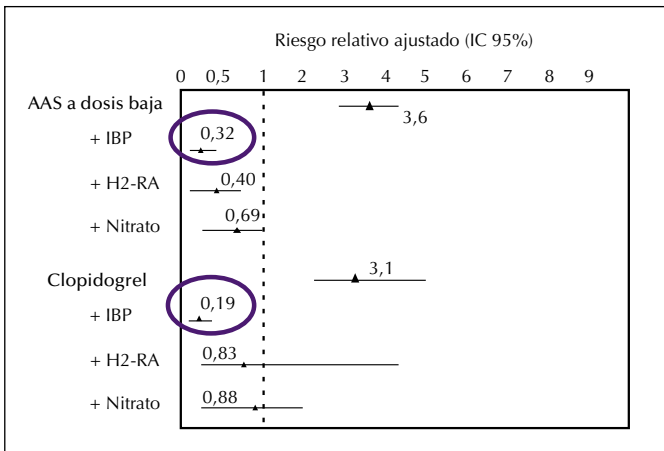
**Figura 7.** Cálculo del riesgo de sufrir un evento CV en 10 años - Framingham.



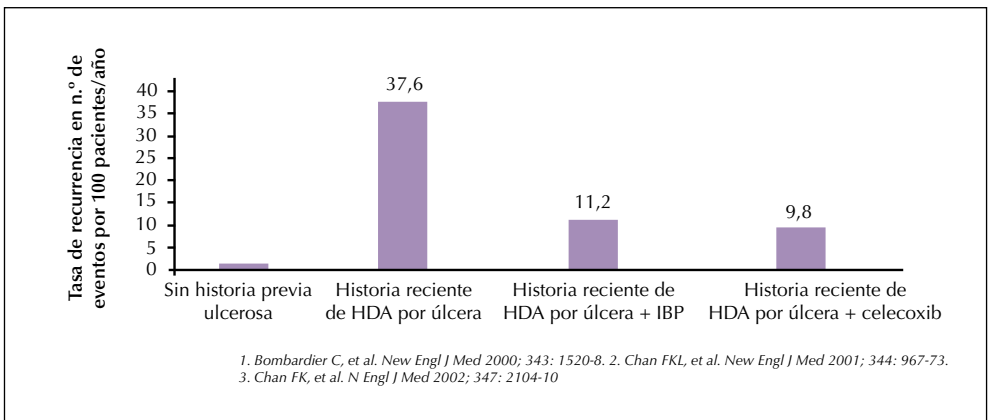
**Figura 8.** Pacientes con riesgo gastrointestinal aumentado que desarrollan úlceras gastroduodenales tras 6 meses de tratamiento con AINE en presencia/ausencia de IBP.



**Figura 9.** Los IBP reducen el riesgo relativo de hemorragia gastrointestinal por úlcera en pacientes que toman AINE.



**Figura 10.** Efecto de IBP, antagonistas de receptores H2 o nitritos en pacientes que toman AAS o clopidogrel.



**Figura 11.** Recurrencia de hemorragia por úlcera en pacientes de alto riesgo gastrointestinal según el tratamiento instaurado.

recibían celecoxib (200 mg cada 12 horas) más esomeprazol (20 mg/día) no tuvieron recurrencia de la hemorragia digestiva, comparado con el 8,9% ( $p < 0,001$ ) de los pacientes que tomaron la misma dosis de celecoxib y placebo (Figura 12)<sup>(18)</sup>.

### PaPel de la erradicación de *Helicobacter pylori*

Varios estudios han señalado que *H. pylori* y AINE son factores de riesgo independientes para desarrollar complicaciones gastrointestinales. La posible interacción entre estos factores ha sido evaluada en varios estudios. Un metaanálisis concluyó que ambos factores potencian el riesgo de sufrir una complicación gastrointestinal alta. La erradicación de *H. pylori* disminuye la

**TABLA 5.** ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A AINE EN BASE A LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO GASTROINTESTINAL O CARDIOVASCULAR<sup>1,2</sup>

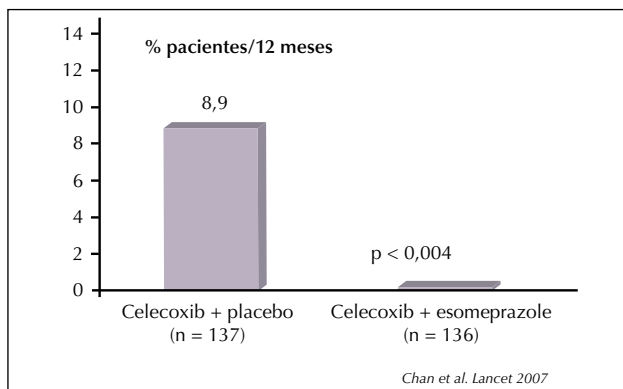
		Riesgo gastrointestinal		
		Bajo	Intermedio	Alto
Riesgo cardiovascular	Alto		AINE-t + IBP	Evitar AINE
	Intermedio	AINE-t (naproxeno $\leq 1$ g) <sup>3</sup>	AINE-t + IBP o coxib <sup>3</sup>	Coxib + IBP <sup>3</sup>
	Bajo	AINE-t	AINE-t + IBP o coxib	Coxib + IBP <sup>4</sup>

AINE-t: AINE tradicional

<sup>1</sup> Usar dosis mínima eficaz y el tiempo más corto posible. <sup>2</sup> Se estima que los pacientes en alto riesgo cardiovascular deben estar en tratamiento antiagregante con AAS. <sup>3</sup> Añadir IBP si está en tratamiento con AAS. <sup>4</sup> Erradicar *Hp*

Fuente: adaptado de Lanas, Hunt. *Ann Med* 2006; 38: 415

incidencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes de alto riesgo, hasta niveles similares a los de los pacientes que no tienen dichos factores de riesgo. Los beneficios parecen darse más en pacientes que inician el tratamiento con AINE, que en aquellos que están en tratamiento crónico. El beneficio gastrointestinal de los coxibs respecto a los AINE se da más en pacientes no infectados por *H. pylori*<sup>(19-21)</sup>.



**Figura 12.** Recurrencia de hemorragia por úlcera en pacientes de alto riesgo (celecoxib 200 mg/12 h ± esomeprazol 20 mg/día).

### La mejor estrategia para cada paciente

En la práctica clínica debemos evaluar el nivel de riesgo gastrointestinal y el nivel de riesgo CV. Un enfoque adecuado podría ser que los pacientes con riesgo CV bajo sean tratados en base a la determinación de su riesgo gastrointestinal; por ejemplo, un paciente sin factores de riesgo gastrointestinal recibirá un AINE tradicional sin otra consideración, aquéllos con 1 ó 2 factores de riesgo (riesgo medio) podrían recibir un coxib o un AINE + IBP o misoprostol. Las estrategias actuales de prevención (coxib vs. AINE + IBP) pueden ser insuficientes para reducir en forma razonable los niveles de riesgo alto; por ejemplo, en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva o aquéllos con factores de riesgo múltiple. En estos casos, la estrategia apropiada es combinar coxib con IBP. Para el resto de las situaciones con riesgo aumentado gastrointestinal, la estrategia AINE tradicional + IBP es la más utilizada, pero una alternativa es la de prescribir un coxib sin otras medidas adicionales.

**Tabla 6.** RECOMENDACIONES DE GASTROPROTECCIÓN EN PACIENTES QUE TOMAN AAS

Bajo riesgo gastrointestinal	Riesgo gastrointestinal aumentado (≥ 1 FR)	Historia previa de hemorragia por úlcera
AAS a dosis bajas	IBP + AAS a dosis bajas/ clopidogrel*	IBP + AAS dosis bajas Erradicar Hp

FR: factor de riesgo

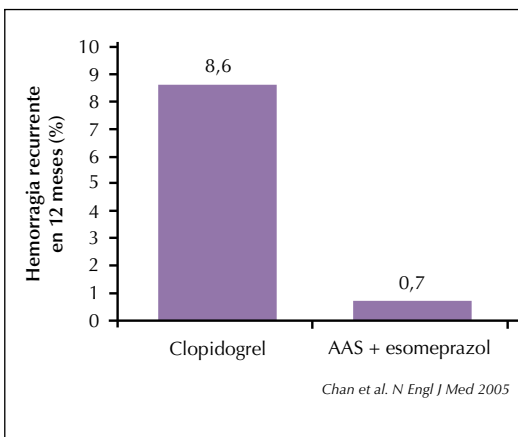
\* Considerar erradicación de Hp

En los pacientes con factores de riesgo CV se deberá modificar alguna de las decisiones; por ejemplo, en caso de que haya necesidad de un AINE (naproxeno, a ser posible), habrá que tener en cuenta que la mayoría de este tipo de pacientes también reciben AAS en bajas dosis como tratamiento antiagregante, con lo cual el AINE que se prescriba deberá acompañarse con un IBP o misoprostol, debido al alto riesgo de hemorragia digestiva en aquellos pacientes que reciben AAS a bajas dosis más un AINE. Finalmente, en situaciones de riesgo CV alto y gastrointestinal alto, debe evitarse, en la medida de lo posible, la prescripción de AINE y optarse por medidas alternativas. La **Tabla 5** resume las opciones terapéuticas para el paciente que precisa AINE en dependencia de los factores de riesgo gastrointestinal y CV<sup>(1,11)</sup>.

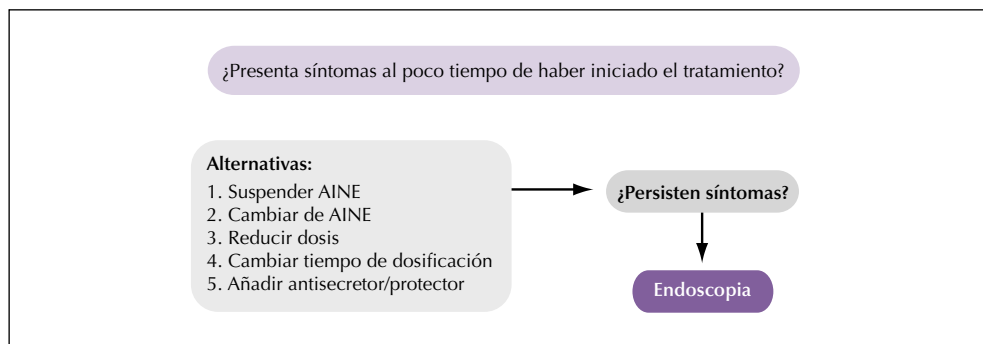
Otra evidencia muy concreta ha resultado de los trabajos en los que se evalúa la presencia de *H. pylori* en pacientes que reciben AAS a dosis bajas. En esos trabajos se muestra que hay un aumento considerable del riesgo de estos pacientes a sufrir complicaciones gastrointestinales severas. En uno de estos estudios se señala que la erradicación de la infección *per se* reduce la incidencia de hemorragia por úlcera péptica en este subgrupo de pacientes de alto riesgo, hasta hacerla similar a la que presentan los pacientes sin factores de riesgo (datos comunicados por F. Chan al autor, no publicados). El beneficio de la erradicación de *H. pylori* es claro en los pacientes que toman dosis bajas de AAS, en los cuales la presencia de *H. pylori* representa un claro factor de riesgo<sup>(22)</sup>.

### El paciente que precisa AAS

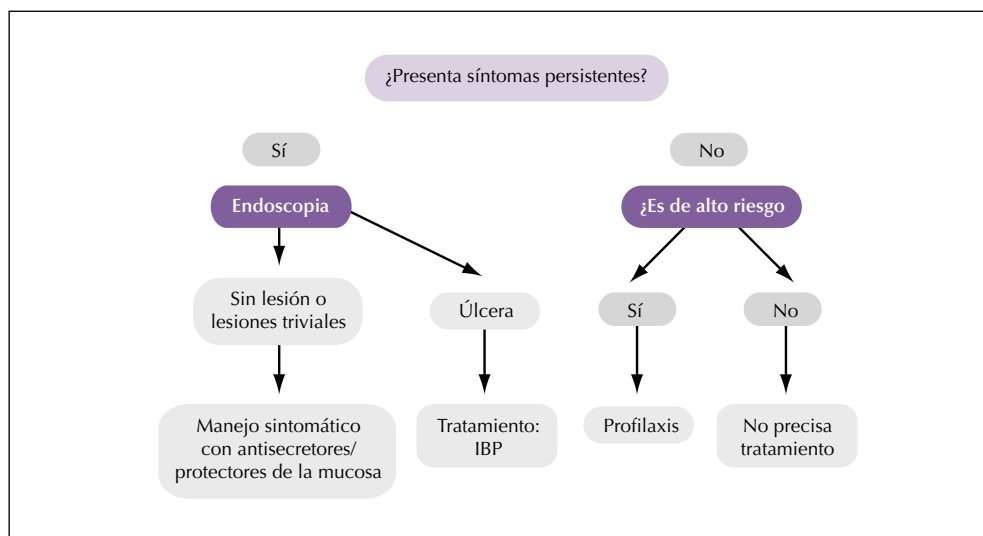
El número de pacientes que precisa AAS es creciente, bien en prevención secundaria CV o más raramente en prevención primaria. Las estrategias actuales en base a los datos disponibles recomiendan en el paciente de riesgo el uso de la dosis mínima necesaria (en general, 100 mg o menos), el uso concomitante de IBP, y la erradicación de la infección por *H. pylori* (**Tabla 6**)<sup>(22,23)</sup>. El cambiar clopidogrel por AAS no parece una estrategia recomendable, ya que no cambiará la indicación de la coprescripción con IBP (**Figura 13**)<sup>(12,24)</sup>. A este hecho hay que sumar, además, las recientes evidencias de que el IBP podría



**Figura 13.** Clopidogrel vs. AAS + IBP en pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera.



**Figura 14.** Manejo del paciente que presenta dispepsia al poco tiempo de tomar AINE.

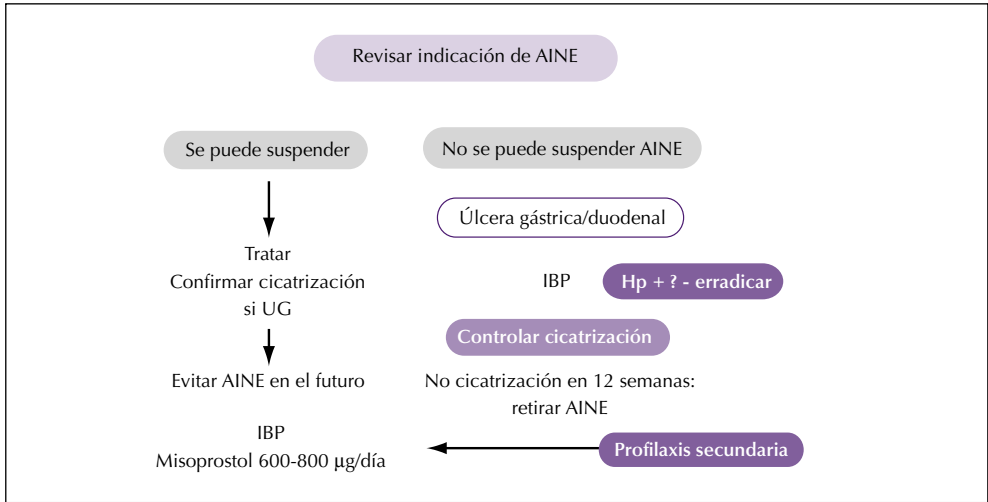


**Figura 15.** Manejo del paciente que refiere dispepsia tiempo después de iniciado el tratamiento con AINE.

reducir el efecto antiplaquetario del clopidogrel y asociarse a un aumento de eventos CV. Esos datos precisan confirmación con nuevos estudios. Una reunión de consenso de la American Heart Association (AHA) y la American Colleague of Gastroenterology (ACG) ha diseñado una estrategia para el paciente que precisa AAS y necesita gastroprotección. Aunque no existen evidencias científicas para estas recomendaciones, puede ser una guía de utilidad en España<sup>(23)</sup>.

### El paciente con dispepsia por AINE

La dispepsia es un efecto secundario importante *per se*, con pobre correlación con la presencia de lesiones en el tracto gastrointestinal inferior. La dispepsia es causa de abandono del tratamiento en al menos el 10% de los pacientes que precisan AINE de manera crónica. Los IBP son efectivos, pero no todos los pacientes obtienen beneficio. Los coxibs se asocian a menor frecuencia de dispepsia que los AINE tradicionales, pero el impacto de esto en la práctica clínica no está claro. Las Figuras 14 y 15 establecen el algoritmo que recoge el procedimiento a seguir en la práctica



**Figura 16.** Manejo de la úlcera asociada a AINE.

clínica. Si la dispepsia encuentra una úlcera en el transcurso del tratamiento con AINE, se debe proceder al tratamiento específico de la úlcera péptica con IBP, erradicar *H. pylori* y cuestionar el tratamiento con AINE (Figura 16)<sup>(1,11)</sup>.

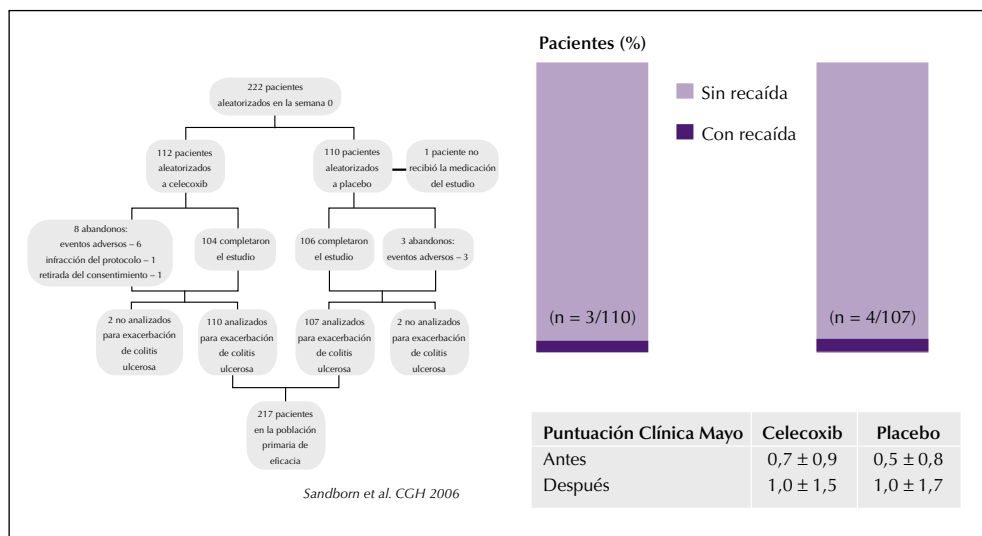
### Prevención de complicaciones del tracto gastrointestinal inferior por AINE

Los datos disponibles no son determinantes, pues se basan en estudios mediante cápsula endoscópica o análisis *post-hoc* de estudios encaminados a evaluar el tracto digestivo superior. Dada la potencial ventaja del coxib sobre el AINE + IBP en el tracto digestivo inferior, debería indicarse un coxib en pacientes con historia de complicaciones gastrointestinales bajas o anemia en los que se sospeche que la fuente de pérdida de sangre sea el tracto digestivo inferior<sup>(3,25)</sup>.

Algunos datos preliminares sugieren que la coadministración de misoprostol o el tratamiento antibiótico podrían reducir la incidencia de lesiones inducidas por AINE en el intestino delgado, pero el significado clínico de esas lesiones y el alcance de las medidas de protección es incierto<sup>(3)</sup>. Otro aspecto relevante hace referencia a la elección del AINE adecuado en el paciente que presente enfermedad inflamatoria intestinal. Una reciente revisión sistemática realizada por nuestro grupo, no publicada, señala que los AINE tradicionales, o mejor los coxibs a dosis bajas y por cortos periodos de tiempo, no deberían inducir recurrencia (Figura 17)<sup>(26)</sup>.

### Impacto en el sistema sanitario

No cabe duda de que las recomendaciones dadas desde muchos ámbitos y desde sociedades científicas como la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Reumatología deberían tener un impacto en los hábitos de prescripción de los AINE en el contexto nacional. Además, un estudio económico basado en datos y precios de nuestro país estimó que las estrategias de prevención aceptadas por la evidencia científica son coste-efectivas en nuestro país (Tabla 7)<sup>(27)</sup>.



**Figura 17.** Estudio doble ciego del efecto de celecoxib a dosis bajas durante 14 días sobre la probabilidad de recaída de la enfermedad inflamatoria intestinal.

**TABLA 7.** COSTES DE PREVENCIÓN DE UN EPISODIO DE HEMORRAGIA POR ÚLCERA O ÚLCERA SINTOMÁTICA CON LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DISPONIBLES (DATOS EN EUROS)

Factor de riesgo	Celecoxib <sup>1</sup> (rango mín.-máx.)	AINE + misoprostol (rango mín.-máx.)	AINE + IBP genérico (rango mín.-máx.)	AINE + IBP (precio mín.-precio máx.)
Edad < 65	32.521-87.806	33.967-50.589	26.741-36.376	Mínimos <sup>2</sup> : 12.405-50.589 Máximos: 42.157-67.692
Edad 65-74	12.318-24.637	12.866-15.056	10.128-13.778	Mínimos: 4.562-19.162 Máximos: 15.968-25.641
Edad > 75	4.927-9.855	5.146-6.022	4.051-5.511	Mínimos: 1.825-5.511 Máximos: 6.387-10.256
Historia de úlcera péptica	5.913-11.826	4.862-6.614	4.861-6.613	Mínimos: 2.190-9.198 Máximos: 7.665-12.307
Historia de hemorragia/úlcera	5.420-10.840	5.661-6.624	4.456-6.062	Mínimos: 2.007-8.431 Máximos: 7.026-11.282

<sup>1</sup> Dosis de 200 y 400 mg/día. <sup>2</sup> Incluye el genérico más barato del mercado; efecto terapéutico estimado igual al de marca

Fuente: tomado de Lanas A. Aliment Pharmacol Ther 2004

**TABLA 8.** FACTORES DE RIESGO RECONOCIDOS POR LOS ESPECIALISTAS

Factor de riesgo	Reumatólogos (n = 116)	Traumatólogos (n = 275)	Otros (n = 21)
Úlcera péptica	98%	99%	100%
Edad > 65 años	98%	82%	90%
AAS	98%	81%	90%
Anticoagulantes	96%	88%	95%
Dosis altas	98%	99%	100%

**TABLA 9.** NIVELES DE PRESCRIPCIÓN CON IBP JUNTO A AINE EN ESPAÑA ENTRE ESPECIALISTAS EN DEPENDENCIA DEL N.º DE FACTORES DE RIESGO

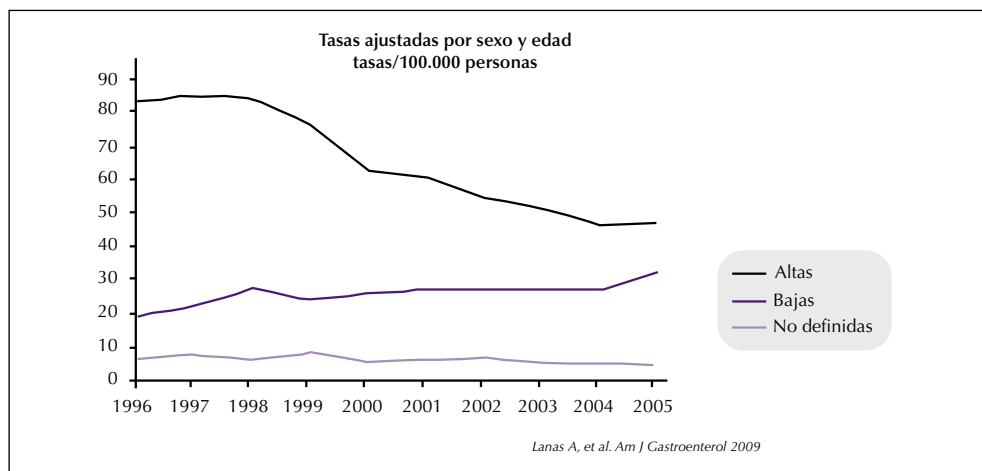
Factores de riesgo	Prevención instaurada
0	81%
1	84%
2	85%
> 2	76%

Los datos más recientes señalan que los especialistas españoles conocen bastante bien los factores de riesgo asociados a toxicidad por AINE (Tabla 8)<sup>(28)</sup>. Quizás por ello, las frecuencias de co-prescripción de IBP en los pacientes de riesgo que precisan AINE a nivel de medicina especializada rondan el 80% (Tabla 9) (datos no publicados), cifras estas que superan los datos de otros países, que señalan cifras tan bajas como el 20%<sup>(29)</sup>. En lo que respecta a los datos de co-prescripción en los pacientes

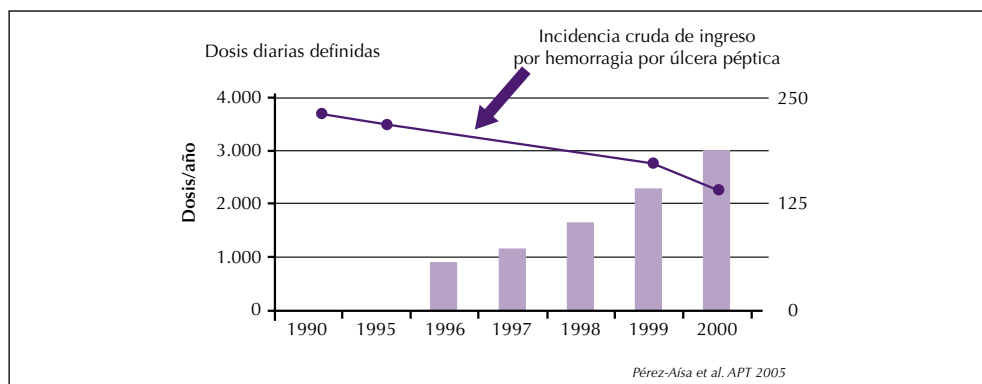
que reciben terapia dual antiplaquetaria con clopidogrel y AAS, los datos señalan cifras similares, con un 79% de co-terapia con IBP al alta hospitalaria en España frente a tan sólo un 30% en hospitales de similares características en Estados Unidos. Estos datos, que señalan una alta frecuencia de co-prescripción de IBP en los pacientes de riesgo que toman AINE o AAS en nuestro país, se ven de alguna manera empañados por los datos acompañantes que sugieren cifras similares de co-prescripción en pacientes sin factores de riesgo, lo que sugiere la necesidad de campañas de formación (datos no publicados, DDW 2009).

## Reducción y cambios en la carga asistencial

Datos poblacionales recientes de España muestran un profundo descenso de la frecuencia de hospitalización por complicaciones digestivas altas y un ascenso discreto de las complicaciones originadas en el tracto gastrointestinal inferior, de tal forma que las tasas se han igualado prácticamente en un periodo de 10 años (Figura 18)<sup>(30)</sup>. Esta tendencia parece guardar relación con el incremento en el uso de estrategias para la prevención de dichas complicaciones, así como con un descenso en la prevalencia de infección por *H. pylori* (Figura 19)<sup>(31)</sup>. En cualquier caso, la mortalidad global por complicaciones gastrointestinales se ha reducido como consecuencia del descenso del número de eventos, pero, una vez que se ha producido



**Figura 18.** Evolución temporal de los ingresos por complicaciones del tracto gastrointestinal alto y bajo en España (1996-2005). Los ingresos por complicaciones del tracto gastrointestinal superior están reduciéndose, mientras que los del tracto inferior están aumentando.



**Figura 19.** Prescripciones de IBP y tasas de úlcera péptica en España-Sector III Zaragoza (1990-2000).

dicha reducción, la mortalidad se ha mantenido constante en los últimos 10 años. La tasa de mortalidad es baja (5%) en comparación con otras estadísticas, pero parece resistirse al descenso. Así pues, reducir la tasa de mortalidad aún más es un nuevo reto que requerirá estrategias innovadoras para afrontarlo.

## Conclusiones

1. En los últimos años se han realizado contribuciones significativas al conocimiento de los efectos secundarios en el tracto gastrointestinal. Así, se conoce que el uso de AINE o AAS produce alrededor de 11 muertes al año de causa gastrointestinal por cada 100.000 pacientes que utilizan estos fármacos al menos durante un mes.

2. Muchas de estas contribuciones han sido realizadas en base a estudios llevados a cabo en nuestro país. Esto ha contribuido a que los datos de España sean referencia para otros países y se hayan tenido en cuenta a la hora de elaborar guías y de tomar decisiones por parte de las agencias reguladoras.

3. Los factores de riesgo clínicos para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales están bien definidos: destacan la edad avanzada (sobre todo, más de 70 años), historia ulcerosa previa y toma concomitante de AAS + AINE o coxib, otros antiplaquetarios o anticoagulantes.

4. No todos los AINE tienen el mismo riesgo; los de menor riesgo son los coxibs, sobre todo el celecoxib a dosis de 200 mg/día, y entre los AINE tradicionales destacan diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno a dosis submáximas.

5. Las estrategias de prevención se deben aplicar al paciente de riesgo y están bien establecidas. Incluyen la prescripción de las dosis más bajas posibles, el menor tiempo posible, la co-terapia de IBP con AINE tradicional o coxib solo y la combinación de ambos (coxib + IBP) cuando el paciente presenta riesgo alto. La elección de una u otra estrategia debe basarse en la presencia de factores de riesgo gastrointestinal y CV. Todas ellas han demostrado ser coste-efectivas cuando se prescriben en el paciente apropiado.

6. La toma de AAS a dosis bajas, así como la de otros antiagregantes, se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

7. Las medidas terapéuticas de prevención descansan fundamentalmente en la co-terapia con IBP en el paciente de riesgo, que incluye fundamentalmente al paciente de edad (sobre todo mayor de 70 años), co-terapia dual antiplaquetaria, historia ulcerosa previa y toma concomitante de AINE o anticoagulante.

8. La erradicación de *H. pylori* debe considerarse una acción terapéutica adicional para reducir el riesgo gastrointestinal alto en pacientes que requieren AINE o AAS.

9. La dispepsia por AINE es un efecto secundario frecuente. Los IBP, y sobre todo esomeprazol, han demostrado eficacia en el tratamiento y prevención de la dispepsia por AINE.

10. La estrategia de IBP + AINE es la más utilizada en España y se prescribe a la mayoría de los pacientes con factores de riesgo, pero todavía una proporción significativa de ellos no recibe terapia adecuada. Por el contrario, existe prescripción inadecuada en pacientes sin factores de riesgo.

11. Los AINE se asocian a complicaciones del tracto gastrointestinal inferior. Los factores de riesgo y las medidas de prevención no han sido desarrollados. A falta de más datos, en pacientes con historia de lesión del tramo gastrointestinal inferior o complicaciones previas se debe prescribir un coxib a dosis bajas.

12. Las medidas de prevención que son seguidas de manera amplia en la práctica clínica en nuestro país han contribuido probablemente a un descenso notable de los ingresos por complicaciones del tracto gastrointestinal superior y un leve ascenso –aunque significativo– de los ingresos por complicaciones del tracto gastrointestinal inferior.

## Bibliografía

1. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006; 38 (6): 415-28. Review.
2. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329 (7456): 15-9.

3. Lanas A, Panés J, Piqué JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (27): 2253-66. Review.
4. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al.; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1685-93.
5. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1992; 103 (3): 862-9.
6. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sáinz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997; 112 (3): 683-9.
7. Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135 (5): 1517-25.
8. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38 (2): 333-52.
9. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1092-102. Epub 2005 Feb 15. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 355 (2): 221.
10. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332 (7553): 1302-8.
11. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. [Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents] *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (8): 485-502. Review. Spanish. No abstract available.
12. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al.; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55 (12): 1731-8. Epub 2006 May 10.
13. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (7): 818-28, 828.e1-5; quiz 768. Epub 2007 Jun 6. Review.
14. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (1): 163-73. Review.
15. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al.; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (3): 507-15.
16. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343 (12): 834-9.
17. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127 (4): 1038-43.
18. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1621-6.

19. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L; First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (11): 2908-18. Epub 2008 Oct 1.
20. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 967-73.
21. American Gastroenterological Association, Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser T, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (9): 1082-9. Epub 2006 Jul 31. No abstract available. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (11): 1421.
22. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rác I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (10): 2465-73. Epub 2008 Jul 12.
23. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1502-17.
24. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352 (3): 238-44.
25. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 133-41.
26. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (2): 203-11.
27. Lanas A. Economic analysis of strategies in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced complications in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (3): 321-31. Review.
28. Lanas A. Improving on our goal to reduce NSAID-induced GI complications: a challenging task? *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1104-5.
29. Lanas A, Ferrández A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging* 2007; 24 (2): 121-31. Review.
30. Lanas A, García Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends in upper and lower GI bleeding and perforation. *Am J Gastroenterol* 2009 (en prensa).
31. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanas A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (1): 65-72.

# Hemorragia digestiva por úlcera péptica

Xavier Calvet Calvo

La hemorragia digestiva alta no varicosa es una de las causas más frecuentes de hospitalización en patología digestiva. Su incidencia en los Estados Unidos en 2006 fue de 82 casos por 100.000 adultos por año<sup>(1)</sup>. La hospitalización media de los pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa fue de 2,7 días en pacientes sin complicaciones y de 4,4 días en pacientes que presentaron complicaciones. Los respectivos costes estimados –referidos al año 2004– fueron de 3.402 \$ y 5.632 \$, respectivamente<sup>(2)</sup>.

La inmensa mayoría de los episodios de hemorragia digestiva alta (80-90%) son de causa no varicosa; la úlcera péptica es la patología más frecuente<sup>(3)</sup>. Los datos calculados para España en el año 2000 mostraron una incidencia de hemorragia por úlcera péptica de 80 episodios por 100.000 habitantes/año<sup>(4)</sup>, con una importante mortalidad que osciló alrededor del 5,5% de los casos<sup>(5)</sup>. El coste estimado por episodio de hemorragia fue de 2.000 € a 3.000 €<sup>(6,7)</sup>.

La disminución de la prevalencia de *Helicobacter pylori*, el amplio uso de los fármacos antisecretores, la introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib) en el arsenal terapéutico y la toma progresiva de conciencia de la necesidad de la gastroprotección asociada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han contribuido probablemente a la disminución de la incidencia de hemorragia digestiva alta. Así, distintos estudios sugieren una disminución en la incidencia de la hemorragia digestiva alta, de la úlcera péptica y de la mortalidad atribuible a las complicaciones de la úlcera<sup>(1,4,8)</sup>. Por el contrario, otros sugieren que la incidencia<sup>(9)</sup> y la mortalidad<sup>(10)</sup> permanecen estables. En estos últimos estudios, la elevada incidencia de hemorragia por úlcera se ha atribuido al incremento de los episodios atribuibles al uso de AINE.

**TABLA 1.** MEDIDAS CLAVE PARA EL MANEJO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA

<p><b>1. Manejo inicial</b> Estratificación pronóstica Estabilización hemodinámica IBP de inicio</p> <p><b>2. Tratamiento endoscópico</b> Terapia combinada</p> <p><b>3. Tratamiento farmacológico</b> IBP endovenoso</p> <p><b>4. Medidas generales</b> Alimentación y movilización precoz Atención a la comorbilidad Tratamiento antiagregante</p> <p><b>5. Tratamiento de la recidiva hemorrágica</b> 2.º tratamiento endoscópico ⇒ embolización/cirugía</p> <p><b>6. Prevención secundaria</b> Diagnóstico y tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i> Profilaxis secundaria si se requieren AINE</p>
---

En los últimos años se han producido avances importantes en el abordaje clínico de la hemorragia digestiva alta no varicosa y, específicamente, de la hemorragia por úlcera péptica (Tabla 1). Estas medidas han demostrado su utilidad para disminuir no sólo la recidiva hemorrágica sino también la mortalidad. En este capítulo se pretende resumir los puntos clave de la estrategia clínica para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa incorporando la evidencia científica más reciente.

## Abordaje inicial

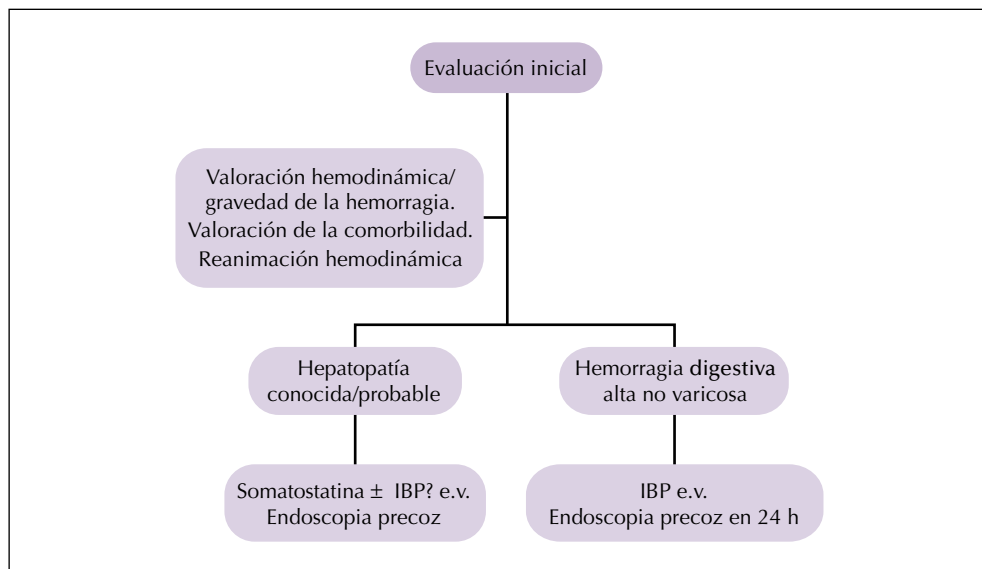
El tratamiento endoscópico combinado, la administración de dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la introducción de la angiografía terapéutica (*ver más adelante*) se han mostrado eficaces para evitar o tratar la recidiva hemorrágica y evitar la cirugía. Como consecuencia, en la actualidad la mortalidad asociada a la hemorragia digestiva alta en la mayoría de los casos no se debe a la recidiva de la hemorragia ni a las

complicaciones de la cirugía sino que los pocos pacientes que fallecen lo hacen a causa de las complicaciones de sus enfermedades de base. De la comorbilidad asociada a un peor pronóstico, destaca por su frecuencia e importancia la patología vascular cardiaca. De hecho, las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de mortalidad durante los episodios de hemorragia digestiva<sup>(1)</sup>. Por ello, las medidas iniciales en pacientes con hemorragia digestiva alta irán dirigidas al diagnóstico y tratamiento precoz de las situaciones de hipotensión y/o anemia grave que puedan descompensar una cardiopatía o neumopatía preexistentes.

Las medidas iniciales en un paciente con hemorragia digestiva se muestran en la Tabla 2. La anamnesis, además de confirmar la presencia de una hemorragia digestiva, debe analizar tres puntos básicos:

**TABLA 2.** EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON HEMORRAGIA DIGESTIVA

- Evaluar antecedentes:
  - Hepatopatía
  - Comorbilidad
  - Hematemesis/Pérdida de conciencia
- Exploración
  - Evaluación hemodinámica: hipoperfusión, tensión arterial, pulso, coloración cutáneo-mucosa
  - Signos de hepatopatía
- Cateterizar: 2 vías periféricas
- Analítica: hemograma, función renal, sangre/reserva
- Estabilización hemodinámica
- Corregir anticoagulación
- IBP e.v. (bolus de 80 mg + 8 mg/h)



**Figura 1.** Evaluación inicial del paciente con hemorragia digestiva.

1. Los signos de gravedad de la hemorragia: entre otros, la presencia de hematemesis masiva, pérdida de conciencia o lipotimia.
2. Los antecedentes de hepatopatía crónica, dado que estos pacientes requieren una estrategia diferente (Figura 1).
3. La comorbilidad asociada, especialmente la patología cardiovascular.

La exploración física irá dirigida a confirmar la hemorragia –incluyendo el tacto rectal cuando sea necesario–, evaluar la situación hemodinámica y determinar la presencia de signos de hepatopatía. El sondaje nasogástrico puede dar información valiosa sobre la presencia de hemorragia activa si se observa un aspirado hemático abundante que no aclara con el lavado. Debe colocarse únicamente en pacientes seleccionados cuando existen dudas diagnósticas<sup>(12)</sup>. No es recomendable realizar lavado gástrico a través de la sonda nasogástrica, ya que no se ha demostrado que facilite la endoscopia posterior y tampoco es de utilidad como medida hemostática.

La analítica evaluará la gravedad de la anemia (hemoglobina, urea), la presencia de trastornos de la coagulación (tiempo de protrombina, plaquetas) y la presencia de hepatopatía u otras enfermedades asociadas (función renal y hepática).

Las intervenciones iniciales fundamentales en el paciente con hemorragia son:

**1. La corrección precoz de la hipovolemia y la anemia** requiere un buen acceso venoso que permita, si es necesario, la infusión rápida de fluidos y/o sangre. La mejor alternativa es la colocación de dos vías periféricas de gran calibre.

La volemia debe reponerse mediante el uso de cristaloides o coloides. Se recomienda utilizar suero fisiológico, dado que no existe evidencia de que los coloides sean superiores a éste en el tratamiento de la hipovolemia por hemorragia. El uso de coloides dependerá, por tanto, del criterio del médico y de la situación del paciente.

No disponemos de datos sobre cuál es la estrategia transfusional más correcta. Estudios muy recientes en pacientes con cirrosis hepática muestran que una política trans-

fusional restrictiva –dirigida a mantener los niveles de hemoglobina por encima de 7 g/L– reduce la mortalidad<sup>(13)</sup>. Mientras se obtienen los resultados de un estudio prospectivo de similares características en pacientes con hemorragia digestiva no varicosa<sup>(14)</sup>, la estrategia más prudente es mantener los niveles de hemoglobina por encima de 7 g/L en el paciente sin comorbilidad y por encima de 9-10 g/L en aquellos con patología cardiovascular o respiratoria severas. Cabe destacar que los niveles de hemoglobina pueden determinarse inmediatamente después de la transfusión y no es necesario ningún periodo de estabilización<sup>(15)</sup>.

**2. La corrección de los trastornos de la coagulación.** La corrección agresiva del INR en pacientes sometidos a tratamiento con dicumarínicos se ha asociado con un aumento de la supervivencia<sup>(11)</sup>. Sin embargo, otros estudios no han observado diferencias en las tasas de recidiva hemorrágica, cirugía o mortalidad en pacientes con un INR en el rango terapéutico respecto de los pacientes con un INR normal<sup>(16)</sup>. Se recomienda, por tanto, la corrección agresiva de los trastornos de la coagulación en pacientes con un INR supratrapéutico (> 2,5). Por el contrario, en pacientes con un INR en el rango terapéutico debe evaluarse individualmente el riesgo-beneficio de suspender el tratamiento anticoagulante. En todo caso, no debe retrasarse la endoscopia para corregir la coagulación en un paciente tratado con dicumarínicos si el INR está por debajo de 2,5, ya que el tratamiento endoscópico parece igualmente eficaz en este grupo de pacientes<sup>(17)</sup>. En pacientes que requieran transfusión masiva, no está indicada la administración de plaquetas ni plasma fresco congelado según una pauta predeterminada. La corrección de las alteraciones de la coagulación se realizará en función de la situación clínica y los datos analíticos.

**3. Tratamiento farmacológico.** Un metaanálisis reciente, que agrupa 5 estudios, sugiere que iniciar la administración de IBP en perfusión intravenosa en el momento del ingreso disminuye el número de pacientes con sangrado activo en la endoscopia posterior, la necesidad de tratamiento endoscópico y la estancia media de los pacientes<sup>(18)</sup>. La perfusión de IBP antes de la endoscopia se ha mostrado coste-efectiva reduciendo los costes totales del episodio de hemorragia en distintos escenarios<sup>(19,20)</sup>. En centros especializados –donde se asocia a endoscopia inmediata y/o manejo óptimo– la perfusión inicial de IBP no reduce la tasa de recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía o la mortalidad<sup>(18)</sup>. Sin embargo, su eficacia será previsiblemente mayor si se retrasa el tratamiento endoscópico, ya sea porque es necesario el traslado a un centro sanitario con recursos terapéuticos adecuados para el manejo de la hemorragia digestiva o porque no se dispone de endoscopia inmediata y/o de un endoscopista experimentado.

El uso de procinéticos –metoclopramida o eritromicina– por vía intravenosa parece eficaz para eliminar los restos hemáticos del estómago y mejorar la visualización de la mucosa<sup>(21)</sup>. Sin embargo, no parece justificado su uso sistemático. Pueden ser de utilidad en aquellos casos en los que la presencia masiva de sangre en el estómago dificulta la localización de la lesión sangrante.

**4. Estratificación pronóstica.** Un estudio reciente sugiere que algunos índices pronósticos –específicamente el índice de Blatchford (Tabla 3)<sup>(22)</sup>– pueden ser útiles para decidir el alta hospitalaria de los pacientes incluso antes de la endoscopia<sup>(23)</sup>. Sin embargo, esto solamente ocurre en un 15% de los pacientes con un índice de Blatchford de 0. Este valor corresponde a pacientes totalmente estables hemodinámicamente con una urea normal y sin melenas, es decir, a pacientes sin una hemorragia digestiva significativa. En todos los demás pacientes es necesaria la endoscopia precoz para realizar una adecuada estratificación pronóstica y tratamiento hemostático si es necesario. La estratificación pronóstica, bien utilizando el índice

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE BLATCHFORD

BUN en sangre: (BUN = urea/2)	> 18,2 - < 22,4	2
	> 22,4 - < 28,0	3
	> 28,0 - < 70,0	4
	> 70	6
Hb ♂ (g/dL)	> 12 - < 13	1
	> 10 - < 12	3
	< 10	6
Hb ♀ (g/dL)	> 10 - < 12	1
	< 10	6
TAS (mmHg)	100-109	1
	90-99	2
	< 90	3
Otros parámetros	FC > 100 lpm	1
	Melenas	1
	Síncope	2
	Hepatopatía	2
	Insuficiencia cardíaca	2

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica

de Blatchford o mediante criterios clínicos, es útil para decidir el momento de la endoscopia (ver más adelante).

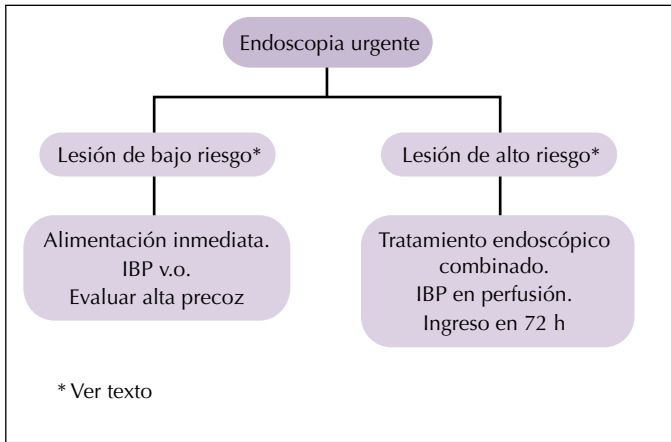
## Tratamiento endoscópico

La endoscopia urgente es una medida fundamental en la hemorragia digestiva no varicosa. De hecho, no se recomienda el manejo de pacientes con hemorragia digestiva en centros que no dispongan de endoscopia urgente y de un endoscopista entrenado en tratamiento endoscópico.

Todos los pacientes con hemorragia digestiva deben ser sometidos a endoscopia en un periodo máximo 24 horas. La endoscopia debe ser inmediata –generalmente en las primeras 1 ó 2 horas de la admisión– en aquellos pacientes con evidencia de hemorragia grave caracterizada por inestabilidad hemodinámica persistente tras la reposición de líquidos y/o concentrados de hematíes y signos de hemorragia activa en forma de aspirado hemático abundante que no aclara con el lavado o melenas de tránsito rápido.

La endoscopia, sin embargo, no sustituye a una reanimación adecuada, que debe realizarse de manera inmediata y previamente a la endoscopia. De hecho, la endoscopia urgente no debe realizarse en pacientes inestables si no es como medida desesperada. En este último caso, el paciente debe estar monitorizado en quirófano por un anestesista o en una unidad de cuidados intensivos y con medidas de reanimación avanzada disponibles.

La endoscopia tiene una triple utilidad en la hemorragia digestiva: permite conocer la lesión sangrante, determina el pronóstico y permite realizar la estrategia terapéutica más adecuada, incluyendo el tratamiento endoscópico en caso de que esté indicado (Figura 2).



**Figura 2.** Manejo en función del resultado de la endoscopia.

El riesgo de recidiva se ha establecido claramente para la úlcera péptica, en función de la imagen endoscópica. Así, la clasificación de Forrest permite estratificar el riesgo de recidiva hemorrágica en pacientes con úlcera péptica. Dicho riesgo varía desde el 55% en úlceras con sangrado activo al 2% en aquéllas con un fondo de fibrina sin estigmas de hemorragia (Tabla 4 y Figura 3)<sup>(24)</sup>. Aunque el

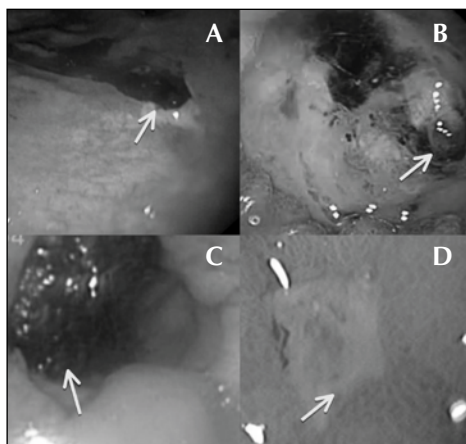
riesgo en otras lesiones no está tan bien cuantificado como en el caso de la úlcera péptica, dicha clasificación se utiliza también en la práctica para predecir la recidiva e indicar tratamiento endoscópico en la hemorragia por esofagitis por reflujo gastroesofágico o por Mallory-Weiss.

En los pacientes de bajo riesgo (Forrest III) puede reiniciarse la dieta de manera inmediata, administrar el tratamiento antisecretor por vía oral y evaluar el alta hospitalaria precoz.

Por el contrario, el tratamiento endoscópico reduce la tasa de recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía y la mortalidad en los pacientes con lesiones de alto riesgo de tipo Forrest I (sangrado activo) o IIa (vaso visible no sangrante)<sup>(25)</sup>. En los pacientes con coágulo adherido sobre la lesión (Forrest IIb) se recomienda intentar la movilización del coágulo mediante irrigación y realizar tratamiento endoscópico del estigma subyacente. En el caso de que el coágulo no se desprenda, la necesidad de tratamiento endoscópico es controvertida. Un metaanálisis muy reciente evidencia una reducción de la tasa de recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico, aunque ésta no alcanza significación estadística; dicho

**TABLA 4.** CLASIFICACIÓN DE FORREST

Clasificación de Forrest	Hallazgo endoscópico	Recidiva
Hemorragia activa Ia Ib	Hemorragia en chorro ( <i>jet</i> ) Hemorragia en babeo	55%
Hemorragia reciente IIa IIb IIc	Vaso visible no sangrante Coágulo adherido Hematina	43% 22% 7%
Ausencia de signos de sangrado III	Base de fibrina ( <i>ulcus limpio</i> )	2%



**Figura 3.** Clasificación de Forrest. A: Forrest Ib (sangrado activo en forma de babeo). B: Vaso visible no sangrante. C: Coágulo adherido sobre la lesión. D: Forrest III (úlceras limpias).

estudio sugiere también que el tratamiento endoscópico es seguro en estos pacientes<sup>(26)</sup>.

Respecto a la eficacia de los distintos tipos de tratamiento endoscópico, la inyección aislada de adrenalina es claramente inferior al tratamiento combinado utilizando adrenalina y un segundo método hemostático, que puede ser la inyección de un esclerosante, un método térmico o la colocación de un clip endoscópico<sup>(27)</sup>. Resulta más controvertido, sin embargo, si el tratamiento combinado con adrenalina y un segundo método es superior a la utilización de métodos térmicos y/o la colocación de clips como medida única. En todo caso, la inyección de adrenalina es una medida sencilla de aplicar, segura y a menudo eficaz para conseguir la hemostasia inicial y facilitar la aplicación de un segundo método endoscópico<sup>(26,28)</sup>. Por todo ello puede considerarse

que el tratamiento combinado (inyección de adrenalina más un segundo método endoscópico que puede ser inyección de esclerosante, un método térmico o un hemoclip) sigue siendo la técnica de elección en el momento actual.

Finalmente, la realización de una segunda endoscopia programada entre las 12 y las 24 horas (*second look* endoscópico) en pacientes de alto riesgo, asociada a un nuevo tratamiento si persiste el vaso visible o la hemorragia activa reduce significativamente la tasa de recidiva hemorrágica (reducción de riesgo absoluto: 6,7%; OR: 0,64; IC 95%: 0,44-0,95;  $p < 0,01$ ), con una reducción no significativa de las necesidades de cirugía y la mortalidad<sup>(29)</sup>. Si bien su uso sistemático comporta un coste y unas molestias para los pacientes injustificados, el *second look* endoscópico puede ser de utilidad en pacientes seleccionados de muy alto riesgo a criterio del clínico responsable.

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de elección en los pacientes con hemorragia digestiva no varicosa son los IBP. Dichos fármacos se han mostrado más eficaces que el placebo y/o los antagonistas de los receptores  $H_2$ <sup>(30)</sup> y que la somatostatina<sup>(31)</sup> en la prevención de la recidiva hemorrágica tras hemorragia digestiva no varicosa. El tipo de administración y la dosis dependerán del aspecto endoscópico de la lesión. Así, en las úlceras limpias o con mancha de hematina (Forrest III y Ib, respectivamente), el riesgo de recidiva es muy bajo. Estos pacientes pueden reiniciar la dieta de manera inmediata, recibirán el IBP por vía oral (se recomienda dosis estándar de cualquier IBP cada 24 horas) y puede considerarse el alta hospitalaria precoz en función del estado general, la comorbilidad y la situación personal del paciente.

Por el contrario, en los pacientes con estigmas de alto riesgo (vaso visible no sangrante o hemorragia activa) parece necesaria una inhibición ácida mucho más potente. Así, se

recomienda aumentar el pH intragástrico en un grado suficiente para inhibir la actividad fibrinolítica del ácido gástrico y la pepsina y permitir una correcta agregación plaquetaria. De acuerdo con estudios *in vitro* se ha sugerido que el pH debe mantenerse por encima de 6<sup>(32,33)</sup>. Estudios muy recientes han confirmado la utilidad de dicha inhibición ácida potente. Así, Sung *et al.*<sup>(34)</sup>, en un reciente estudio aleatorizado doble ciego, han demostrado que el tratamiento con esomeprazol i.v. (80 mg en bolus seguido por perfusión de esomeprazol 8 mg/h durante 72 horas) reduce la tasa de recidiva hemorrágica del 10,3% al 5,9% (diferencia: -4,4%; IC 95%: -0,6% a -8,3%; p = 0,026) respecto a placebo. Este descenso de la tasa de recidiva se asoció a un descenso no significativo de las necesidades de cirugía y mortalidad (5,4% vs. 2,7% y 2,1% vs. 0,8%, respectivamente). Aunque se ha sugerido que dosis inferiores de IBP en bolus podrían ser igualmente efectivas, los estudios al respecto presentan problemas metodológicos, y el número de pacientes analizados es insuficiente para demostrar equivalencia<sup>(35)</sup>. Por tanto, la evidencia actual sugiere que en pacientes de alto riesgo y tras la hemostasia endoscópica, el tratamiento de elección es un IBP endovenoso en perfusión durante 72 horas.

## Medidas generales y atención a la comorbilidad

Las medidas generales son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes. Puede tratarse tanto de medidas activas como de medidas pasivas que eviten la realización de procedimientos invasivos. Así, la cateterización de una vía central y la colocación de una sonda urinaria son medidas agresivas, molestas para el paciente y conllevan un riesgo elevado de infección. Su uso debe restringirse a pacientes con patología cardiovascular de base y situación de shock hemorrágico y no deberían ser utilizadas si no es en el ámbito de una unidad de monitorización intensiva.

La dieta famis y la sueroterapia solamente se justifican antes de la endoscopia para evitar que los restos alimentarios puedan entorpecer el procedimiento. La reintroducción precoz de la dieta no aumenta el riesgo de recidiva hemorrágica<sup>(36)</sup>. Además, en pacientes frágiles evita la aparición de malnutrición y la morbilidad asociada a ésta<sup>(37)</sup> y los riesgos potenciales de sobrecarga hídrica asociados a la sueroterapia. Se recomienda, por tanto, reiniciar de manera inmediata la nutrición en aquellos pacientes con hemorragia por úlcera sin estigmas de alto riesgo. En pacientes con estigmas de alto riesgo tras el tratamiento endoscópico es prudente mantener dieta líquida durante 24 horas por si se requiere un nuevo tratamiento endoscópico o cirugía.

Finalmente, hay que tener en cuenta que la inmovilización prolongada se asocia a un riesgo elevado de complicaciones tales como trombosis venosa y/o tromboembolismo pulmonar, lesiones por decúbito, caídas, infecciones respiratorias, etc., especialmente en pacientes de edad muy avanzada y/o pacientes frágiles. Por ello es necesario evaluar cuidadosamente la necesidad de cada una de las intervenciones –sonda nasogástrica, sonda urinaria, sueroterapia, etc.– que dificultan la movilidad del paciente.

Tal como se comentó en el abordaje inicial, un alto porcentaje de las muertes asociadas a hemorragia digestiva se deben a las complicaciones de las enfermedades de base de los pacientes. Es necesario, por tanto, reiniciar precozmente y ajustar el tratamiento habitual del paciente.

Un aspecto fundamental es el tratamiento antiagregante en pacientes con patología cardiovascular grave que reciben ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas. Sung *et al.*<sup>(38)</sup>, en

un estudio doble ciego, aleatorizaron un grupo de 156 pacientes con hemorragia digestiva que recibían AAS a dosis baja a reiniciar el tratamiento antiagregante de manera precoz o diferida. Aunque se observó un aumento de las recidivas hemorrágicas en el grupo en el que se reinició precozmente el AAS, dicho aumento no alcanzó significación estadística (19 vs. 11 episodios, n.s.). Por el contrario, la mortalidad a los 30 días fue muy superior (15% vs. 2%;  $p < 0,05$ ) en el grupo en el que no se reinició el AAS. Dicha mortalidad fue debida a un marcado incremento de las complicaciones cardiovasculares –infarto agudo de miocardio y AVC– cuando se retrasó la reintroducción del AAS. Estos datos concuerdan, además, con estudios en otros ámbitos que han demostrado que al suspender el tratamiento antiagregante se produce un significativo aumento del riesgo cardiovascular<sup>(39,40)</sup>.

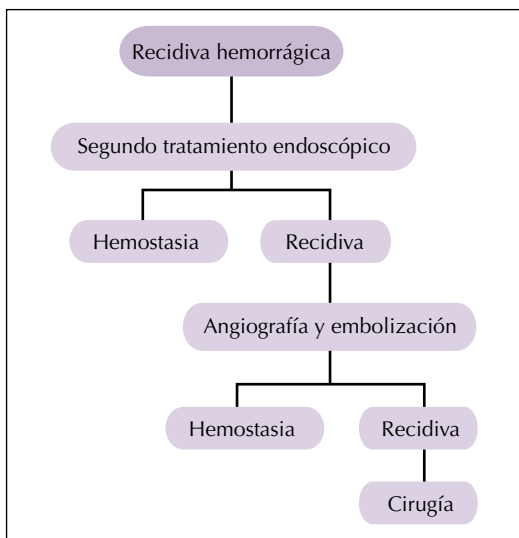


Figura 4. Manejo de la recidiva hemorrágica.

## Manejo de la recidiva hemorrágica

En los pacientes en los que se produce una recidiva hemorrágica tras la hemostasia endoscópica inicial, un segundo tratamiento endoscópico es altamente efectivo y tiene una menor mor-

bimortalidad que la cirugía<sup>(41)</sup>. Tras el fracaso de un segundo método endoscópico, el tratamiento de la hemorragia persistente mediante angiografía y embolización selectiva se ha mostrado altamente efectivo y seguro. Aunque no se dispone de estudios comparativos, la valoración de las múltiples series publicadas de pacientes tratados mediante arteriografía y embolización muestra que su eficacia, morbilidad y mortalidad son similares a los de la cirugía. Y esto, a pesar de que la radiología intervencionista se ha reservado generalmente para pacientes ancianos

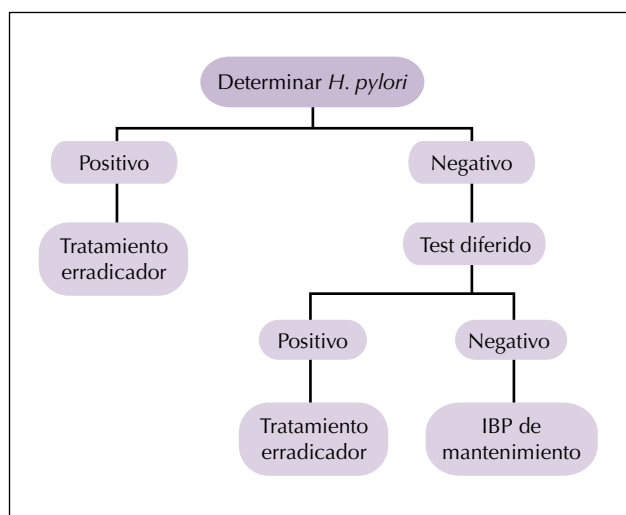
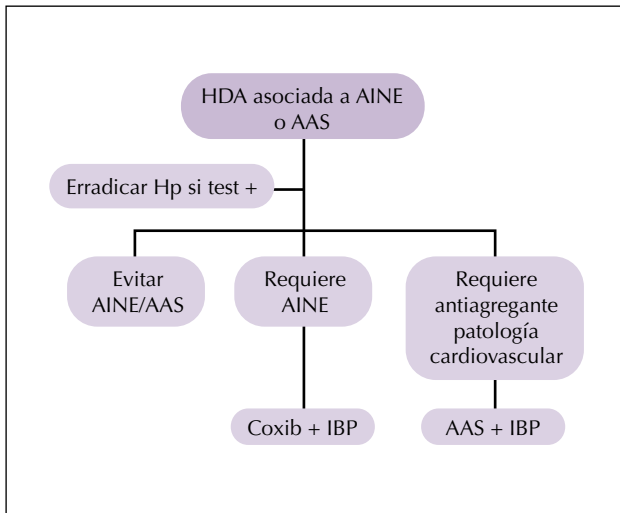


Figura 5. Profilaxis de la recidiva hemorrágica. Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.



**Figura 6.** Profilaxis secundaria de la hemorragia en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica asociada a AINE.

y con patología de base grave, no candidatos a cirugía<sup>(42)</sup>. Por tanto, en los centros con equipamiento y experiencia adecuados, la arteriografía con embolización es la técnica de elección en pacientes con hemorragia digestiva alta que no responden al tratamiento endoscópico. La cirugía urgente sigue siendo extremadamente útil pero, dado que conlleva una morbilidad y mortalidad no desdeñables, se reserva para aquellos pacientes en los que la hemorragia persiste a pesar de todas las medidas anteriores (Figura 4).

## Prevención de la recidiva hemorrágica

Gisbert *et al.*<sup>(43)</sup> en un metaanálisis de 7 estudios y 578 pacientes demostraron que la erradicación de *H. pylori* es altamente efectiva para prevenir la recidiva hemorrágica, hecho que se ha confirmado posteriormente en la práctica clínica en series amplias de pacientes<sup>(44)</sup>.

La estrategia de prevención recomendada se muestra en la Figura 5. Aunque estudios recientes sugieren que el tratamiento erradicador empírico podría ser una opción más coste-efectiva<sup>(45)</sup>, existe un claro consenso en que el tratamiento erradicador debe indicarse en pacientes con infección por *H. pylori* demostrada. Sin embargo, demostrar la infección puede ser complejo, ya que las determinaciones de *H. pylori* realizadas durante el episodio de hemorragia aguda presentan un elevado número de falsos negativos y, como consecuencia, una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo negativo. Esta baja sensibilidad se ha atribuido al uso concomitante de IBP y a la presencia de sangre y/o albúmina sérica en el contenido gástrico, y afecta a todas las pruebas, tanto invasivas –biopsia o test de la ureasa– como no invasivas –test del aliento con urea marcada o test en heces<sup>(46,47)</sup>–. Como consecuencia, en aquellos pacientes en los que los resultados de las pruebas realizadas durante el ingreso sean negativos es necesario repetir el test para *H. pylori* tras el alta y en condiciones adecuadas –tras haber suspendido el tratamiento antisecretoal al menos durante 2 semanas–. En caso de que se detecte infección por *H. pylori* en cualquiera de las pruebas realizadas, debe administrarse tratamiento erradicador de acuerdo con las recomendaciones actuales<sup>(48,49)</sup>. Debe también confirmarse la curación de la infección mediante endoscopia y biopsia o prueba del aliento con urea marcada. En pacientes con infección persistente es necesario realizar tratamiento de rescate.

En cuanto a los pacientes que requieren AINE o AAS y han presentado una hemorragia digestiva, es necesario tomar medidas de prevención secundaria que variarán en función de cada paciente (Figura 6). En el caso de la antiagregación con AAS a dosis

bajas, la supresión del tratamiento conlleva un riesgo inaceptable de complicación cardiovascular<sup>(39)</sup>, por lo que siempre deberá reiniciarse el tratamiento tras la hemorragia. En contra de la creencia general, en pacientes con hemorragia previa, el clopidogrel no es un fármaco seguro y se asocia a un riesgo de recidiva hemorrágica significativamente superior al de la combinación de AAS con esomeprazol<sup>(50)</sup>. Además, se ha sugerido que la asociación de un IBP a clopidogrel puede reducir el efecto antiagregante de este último, por lo que, de momento, parece razonable evitar el uso de dicha combinación si no es indispensable<sup>(51)</sup>.

En cuanto a los AINE, la mejor medida es evitar su utilización. Si esto no es posible, el tratamiento de elección en estos pacientes es un coxib asociado un IBP. Así, tanto el uso de un AINE clásico asociado con un IBP como el uso de un coxib sin gastroprotección conllevan un riesgo significativo de recidiva hemorrágica<sup>(52)</sup>. Por el contrario, el tratamiento con un coxib más un IBP reduce significativamente el riesgo de recidiva hemorrágica respecto del tratamiento aislado con un coxib<sup>(53)</sup>.

## Bibliografía

1. Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006. HCUP Statistical Brief #65. Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb44.pdf> 2008 [cited 2009 Feb 20]; Available from: URL: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb44.pdf>.
2. Adam V, Barkun AN. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health* 2008; 11 (1): 1-3.
3. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (7): 1238-46.
4. Perez-Aisa MA, Del PD, Siles M, Lanás A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (1): 65-72.
5. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal complications in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; en prensa.
6. Lanás A. [Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 Suppl 3: 46-53.
7. Vargas E, Cabrera L, Moron A, Garcia M, Soto J, Rejas J. [Severe gastrointestinal complications potentially associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory agents: hospital treatment costs for the National Health System of our country]. *An Med Interna* 2001; 18 (11): 564-8.
8. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology* 2007; 132 (7): 2320-7.
9. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 945-53.
10. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (12): 1459-66.
11. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (4): 619-22.

12. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139 (10): 843-57.
13. Colomo A, Villanueva C. Comparació de dos estratègies transfusionals en pacients amb cirrosi hepàtica. *Annals de Medicina* 2009; 92 (Suplement 1): A35.
14. Villanueva C. Transfusion Requirements in GI Bleeding. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414713> 2009 [cited 2009 Apr 18].
15. Elizalde JI, Clemente J, Marin JL, Panes J, Aragon B, Mas A, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997; 37 (6): 573-6.
16. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (2): 290-6.
17. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35 (4): 464-6.
18. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005415.
19. Al-Sabah S, Barkun AN, Herba K, Adam V, Fallone C, Mayrand S, et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (4): 418-25.
20. Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67 (7): 1056-63.
21. Barkun A, Bardou M, Gralnek I. Erythromycin and other prokinetics in acute upper gastrointestinal bleeding? A meta-analysis. *Gastroenterology* 2009; 134.
22. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356 (9238): 1318-21.
23. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373 (9657): 42-7.
24. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2 (7877): 394-7.
25. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 139-48.
26. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (1): 33-47.
27. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 441-50.
28. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69 (4): 786-99.
29. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57 (1): 62-7.
30. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002094.

31. Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, Moussia M, Tsianos G, Galeas T, et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (6): 1192-9.
32. Valenzuela GA, Spotnitz WD, Stone DD. Pepsin fibrinolysis of artificial clots made from fibrinogen concentrate and bovine thrombin: the effect of pH and epsilon aminocaproic acid. *Surg Endosc* 1989; 3 (3): 148-51.
33. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74 (1): 38-43.
34. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (7): 455-64.
35. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (12): 3011-8.
36. Laine L, Cohen H, Brodhead J, Cantor D, Garcia F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 314-6.
37. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281 (21): 2013-9.
38. Sung JJ, Lau JY, Ching J, Leung WK, Wu JC, Leung VK. Early reintroduction of aspirin with proton pump inhibitor after endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: final results of a double blinded randomized study. *Gut* 2007; 56: A27.
39. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27 (22): 2667-74.
40. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257 (5): 399-414.
41. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; 340 (10): 751-6.
42. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, Menchen P, Catalina MV, Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15 (5): 447-50.
43. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004062.
44. Gisbert JP, Calvet X, Feu F, Bory F, Cosme A, Almela P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007; 12 (4): 279-86.
45. Gene E, Sánchez-Delgado J, Calvet X, Gisbert JP, Azagra R. What is the best strategy for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding? A cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2009; 12: Published Online: Mar 11 2009.
46. Calvet X, Barkun A, Kuipers EJ, Lanas A, Bardou M, Sung JJ. Is H. pylori testing clinically useful in the acute setting of upper gastrointestinal bleeding? A systematic review. *Gastroenterology* 2009; 134: A.

47. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (4): 848-63.
48. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. [Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (8): 301-16.
49. Calvet X. Fallos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. [http://www.prous.com/digest/digest12\\_07/ponents\\_cfm?spk=cal&sli=1](http://www.prous.com/digest/digest12_07/ponents_cfm?spk=cal&sli=1) 2008 [cited 2009 Apr 19].
50. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 967-73.
51. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-44.
52. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (7): 860-5.
53. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1621-6.