



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**Comparación de riesgos de presentar complicaciones en
pacientes con úlcera péptica con o sin infección por
Helicobacter pylori, estudio de una cohorte en el Hospital
Central Sur de Alta Especialidad de enero del 2014 a enero
del 2018.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. GABRIEL KLIMEK ALBARRÁN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANDRÉS LUPIÁN SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

«Cuando Kepler descubrió que sus creencias atesoradas por largo tiempo no concordaban con las observaciones más precisas, aceptó los hechos incómodos. Prefirió la dura verdad a sus queridas ilusiones, ese es el corazón de la ciencia».

Carl Sagan.

«Yo creo en la evidencia. Creo en la observación, medición y razonamiento, confirmado por observadores independientes. Creeré en cualquier cosa, sin importar lo descabellado o ridículo que sea, si existe evidencia de ello. Pero entre más descabellado y ridículo sea, sin embargo, más firme y solida deberá ser la evidencia».

Isaac Asimov.

Nanos gigantum humeris insidentes.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Octavio por inculcarme desde la infancia el amor por la lectura y la ciencia; y el método científico como una forma de pensamiento constante. A mi madre Carmen por su exigencia constante, y por sus numerosas enseñanzas de moral y ética, y muy a mi pesar, también religiosas, las cuales han guiado mi conducta a lo largo de mi vida. A mis abuelas Elia Alcaraz, que en paz descansa, y Beatriz Barrios, por ser siempre un ejemplo de superación; su cariño y apoyo incondicionales siempre me motivaron.

Agradezco al Dr. César Alejandro Arce Salinas su constante desafío intelectual y su capacidad para hacerme dudar de lo que había considerado como verdades infalibles, pues no existe tal cosa en este universo y él me lo ha recordado día a día. Maestro paciente, adversario formidable y amigo sincero, se ha ganado mi eterno cariño y lealtad.

Agradezco también al Dr. Andrés Lupián Sánchez por aceptarme para realizar esta tesis bajo su asesoría y haberme facilitado los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de ésta.

A Alejandro Noguez por su amistad incondicional y su consejo constante, así como por ser la competencia académica que necesitaba. A Alejandro Svarch y José Luis García por esas tardes de charlas amenas e instructivas, y por la habilidad que tienen para recordarme que hay otros mundos además de la medicina.

Agradecimiento especial a los doctores Salvador Mendoza, Verónica Medina, Julián Martínez, Aarón Trujillo, Montserrat Villalobos, Fernando Montemayor, Estrella Roldán, así como al resto de compañeros con quien tuve la fortuna de compartir estos años de Residencia que PEMEX y la UNAM me permitieron realizar, y que dejaron una huella en mi persona. A todos los llevo en el corazón.

Parfraseando a Sagan: en la vastedad del espacio y en la inmensidad del tiempo, he sido dichoso por compartir un planeta y una era con ustedes.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO DE REFERENCIA.....	12
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	20
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	20
VARIABLES DEPENDIENTES.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSION.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

INTRODUCCIÓN

El término úlcera péptica se refiere al daño que resulta en disrupción de la mucosa y la submucosa en la parte alta del aparato digestivo que se ha relacionado con la producción de ácido clorhídrico. Se localizan usualmente en el estómago o el duodeno, pero también pueden ubicarse en el esófago, o en un divertículo de Meckel. Para fines de este trabajo el término se empleará para referirse a las úlceras pépticas de estómago o duodeno. (1) La úlcera péptica se diagnostica por endoscopia al encontrar una disrupción de la mucosa de un diámetro de 5 mm o mayor, cubierta con fibrina. Una disrupción menor de 5 mm se denomina erosión. El criterio de 5 mm es arbitrario, pero se usa en los ensayos clínicos. No es claro hasta qué punto este criterio se correlaciona con el criterio patológico de penetración de la muscular de la mucosa. (2)

En el siglo pasado se pensó durante muchos años que un ambiente hipersecretor ácido aunado a factores dietéticos o estrés eran la causa de la mayor parte de casos de enfermedad ulcerosa péptica. Sin embargo, el descubrimiento de la infección por *Helicobacter pylori* y el uso extendido de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la segunda mitad del siglo 20 cambiaron esta percepción.

Varios factores de riesgo han sido identificados para presentar complicaciones de úlcera péptica y hemorragia digestiva, incluyendo el uso de AINE, el consumo de

ácido acetilsalicílico, aún en dosis bajas; estrés fisiológico, como por ejemplo la intubación más allá de 48 horas; falla orgánica múltiple y quemaduras cutáneas mayores a 25-30% de la superficie corporal, así como la infección *Helicobacter pylori*; el uso crónico de esteroides, entre otros. Los factores de riesgo para que una úlcera recurra son un tamaño de la úlcera mayor de 1 cm y alteraciones de la coagulación. La mortalidad a los 30 días alcanza hasta 8.6%. (3) Al evaluar los factores de riesgo cobra particular importancia diferenciar aquellos que están relacionados con la aparición de la úlcera y la subsecuente hemorragia, de aquellos asociados con desenlaces más graves como la recurrencia del sangrado y la muerte o necesidad de nueva endoscopia e incluso cirugía. (4)

Hace ya un siglo Félix Hoffman, trabajador de industrias Bayer, describió la síntesis del ácido acetyl salicílico, siendo el primer AINE; 40 años pasarían aproximadamente hasta que Douthwaite y Lintott encontraran evidencia de que esta benéfica sustancia lesionaba la mucosa gástrica (5); varios trabajos han corroborado esta observación subsecuentemente. La creación de AINE cada vez más potentes ha conllevado que aumenten sus efectos tóxicos, con la aparición de úlceras gastroduodenales. (6) Ya en la década de los 70 del siglo pasado, se comenzaron a desarrollar nuevos AINE, que en algún principio se intentó, con su creación, que poseyeran un menor efecto tóxico; en la actualidad sabemos que ninguno es completamente inocuo con relación con esta enfermedad. Estos medicamentos son utilizados a nivel mundial de manera masiva y a pesar de ser bien tolerados, los

efectos adversos gastrointestinales tienen una gran prevalencia en la población de pacientes que los utilizan regularmente. (7)

Cerca de 10 a 20 % de los individuos que consumen AINE presentarán dispepsia. En un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide (ARAMIS) se encontró que 13 de cada 1,000 presentaban una complicación gastrointestinal grave; así también, el índice de mortalidad en individuos hospitalizados con hemorragia de origen gastroduodenal por AINE fue de 5-10% aproximadamente y los efectos tóxicos relacionado a estos medicamentos fue de 0.22 por ciento por año con un riesgo relativo anual de 4.21, comparado con los individuos que no los consumen.

(8) Por otro lado, la identificación de la infección por *Helicobacter pylori* como agente causal de úlcera péptica, ha generado la interrogante de si hay una relación sinérgica entre la presencia de *H. pylori* y el uso de AINE, controversia que no ha sido resuelta a pesar de haber sido abordada en diferentes estudios y pareciera que representan factores de riesgo independientes. (9) Adicionalmente, se ha notado que la presencia de factores desencadenantes de las úlceras pépticas que desarrollan hemorragia aguda es distinta con relación a los factores que ocasionan la úlcera péptica no sangrante. Con respecto a esto, en un meta-análisis se encontró una subestimación del diagnóstico de infección por *H.pylori* y se sugiere que la prueba más específica es la biopsia, con una sensibilidad por arriba del 90% y especificidad de 80-100 %. (10). Así también, otros estudios moleculares han arrojado evidencia de que la existencia de falsos negativos es considerable. (11).

Causas

Aún no se ha dilucidado completamente el mecanismo por el que *H. pylori* induce el desarrollo de diferentes tipos de lesiones en la mucosa gastroduodenal. La presencia de esta bacteria se asocia a inflamación que puede desencadenar hipoclorhidria o hiperclorhidria, determinando el tipo de úlcera que pueda formarse. (12)

Los AINE dañan la mucosa por mecanismos locales y sistémicos, siendo considerado el principal mecanismo la inhibición de prostaglandinas derivadas de COX-1, expresada constitutivamente. Esto disminuye la formación de moco y la secreción de bicarbonato, inhibe la proliferación celular y reduce el flujo sanguíneo de mucosa, comprometiendo de esta su integridad. (13) En un reporte del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que abarcó un periodo de tiempo de 1981 a 1988, se identificó un aumento en la incidencia de úlceras pépticas en población de adultos mayores, pudiendo estar asociado con el uso y prescripción cada vez mayor de AINE con el transcurso de los años; en ese estudio se encontró que en dicha población hasta un 49% ingerían algún AINE y 13% presentaban infección por *H. pylori*; por otro lado, en este estudio se evidenció un incremento en la localización gástrica al compararla con la duodenal (14).

En una revisión retrospectiva de los estudios presentados en Congresos Nacionales de Gastroenterología en nuestro país en un periodo comprendido entre 1995 y 2002, donde se describían las causas de hemorragia digestiva alta diagnosticadas por endoscopia, y que incluyeron 3,437 pacientes, se observaron las siguientes causas: gastropatía erosiva 34.7%, úlcera gástrica 24.1%, úlcera duodenal 18.1%, esofagitis péptica 5.5%, neoplasias 3.2%, síndrome de Mallory-Weiss 2.6% y duodenitis 2.5%. (15) Alrededor del mundo, en diferentes regiones geográficas, se ha descrito que la úlcera péptica y las várices esofágicas representan la causa más prevalente de hemorragia digestiva alta, así también el uso de AINE y la infección por *H. pylori*. En un estudio bien conducido en Libia se encontró como primera causa de hemorragia de este tipo a la úlcera péptica, predominando la localización duodenal como origen del sangrado sobre la de localización gástrica, y siendo esta patología más frecuente en hombres que en mujeres. (16) (17) A este respecto, en un meta-análisis de 244 estudios, el sexo masculino se asoció con una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en adultos. (18)

Ha habido una modificación de la historia natural de la úlcera gástrica y duodenal a lo largo del tiempo; esto se vuelve evidente al revisar los primeros estudios al respecto, como se observa en un estudio de 1968 en un Hospital de York, en el que hasta un 9 % de los pacientes volvían a presentar hemorragia en el primer año, y tenían una tasa de 1% de perforación en los primeros tres años, además de cirugía en 27% de ellos al seguirlos por 6 años. (19) Con la aparición de los fármacos antagonistas H2 en la década de los 80, la historia natural de la enfermedad ulcerosa duodenal y gástrica ha sido alterada, pues con dicho tratamiento se

observó una tasa de curación de 75% tras 5 años de seguimiento, los síntomas se vieron reducidos a sólo 2% y la realización de cirugía disminuyó a únicamente un 5%(20). En 1980 se llevó a cabo un estudio que comparó la intervención quirúrgica contra el tratamiento meramente médico de las úlceras pépticas con hemorragia en una población de 908 individuos ingresados a un Hospital en Nottingham, Reino Unido, observándose una menor mortalidad en aquellos sometidos a tratamiento médico; en su trabajo encontraron una localización predominante en duodeno (510 pacientes), comparado con la localización gástrica (398 pacientes); la necesidad de cirugía fue mayor en úlceras localizadas en estómago. (21)

Las complicaciones de la hemorragia digestiva alta por úlcera péptica presentan una mortalidad elevada, particularmente en ancianos, entonces se vuelve importante entender las causas, incidencia, prevalencia para así poder diseñar medidas preventivas. (22)

Aún en esta era de fármacos más efectivos para el tratamiento de la úlcera péptica, y a pesar de un mayor entendimiento de su etiología, las complicaciones como nuevo evento de hemorragia, perforación y muerte han permanecido sin cambios de acuerdo con varios estudios. Sin embargo, en varios trabajos, como uno del Hospital Universitario de Lund, en el cual se revisaron los registros en un periodo de 1972 hasta el 2002, se encontró una disminución asociada a la era de inhibidores de bomba de protones; con una incidencia previa de 7 úlceras sangrantes por cada 100,000 habitantes se observó una disminución hasta 2 úlceras sangrantes, de

manera significativa. También se observó un aumento en el uso de AINE que se relacionó al aumento de la edad. (23)

MARCO DE REFERENCIA.

Un meta-análisis de estudios observacionales encontró que la enfermedad por úlcera péptica no complicada era más común en pacientes positivos para *H. pylori* que en pacientes negativos (OR 2.12, IC 95% 1.68-2.67) (24). La pangastritis ocasionada por esta bacteria se asocia con hiposecreción y puede ocasionar la formación de úlceras gástricas. Sin embargo, 10-15% de los pacientes con infección por *H. pylori* tienen gastritis predominantemente antral asociada a úlceras duodenales y secreción gástrica aumentada derivada de la hipergastrinemia y el contenido antral de somatostatina reducido (25).

Los AINE dañan la mucosa gastroduodenal a través de mecanismos sistémicos y locales, pero la inhibición sistémica de las prostaglandinas derivadas de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) expresada de manera constitutiva se considera el principal mecanismo. Los valores reducidos de prostaglandinas en la mucosa se asocian con secreción disminuida de moco y bicarbonato, inhibición de la proliferación celular, y disminución del flujo sanguíneo de la mucosa, siendo todo esto esencial para mantener la integridad de la mucosa. La hipótesis COX se apoya en estudios que muestran que la coadministración de prostaglandinas exógenas reduce el daño a la mucosa. (26) Los AINE selectivos de COX-2, que respetan COX-1, reducen parcialmente el riesgo de úlceras (27).

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas también puede inducir daño de la mucosa a través de mecanismos tanto tópicos como sistémicos, aunque la evidencia del daño sistémico es débil (28).

Sin embargo, las personas que toman ciertos AINE pueden tener una disminución importante de las prostaglandinas de la mucosa sin desarrollar necesariamente lesiones gástricas. (29) Los AINE tienen propiedades físicoquímicas distintas entre sí y una gran variedad de valores de pK, lo que explica diferencias observadas en su toxicidad y la extensión del daño tópico.

Pocos estudios han evaluado factores de riesgo para complicaciones en úlcera péptica, y la mayoría se han enfocado al riesgo de resangrado. De los pocos que han evaluado otros desenlaces como perforación, han demostrado resultados contradictorios, así como variación en la tasa de eventos dependiendo del lugar del estudio (30). En la gran cantidad de información disponible en la literatura acerca de *H. pylori*, hay desafortunadamente información escasa y contradictoria en cuanto al rol de esta infección y la aparición de complicaciones de úlcera péptica. El estudio de Reinbach y colaboradores no encontró relación entre *H. pylori* y la perforación aguda por úlcera duodenal, sugiriendo una patogénesis distinta entre este evento agudo en comparación con la úlcera duodenal crónica. (31)

No hay estudios que evalúen la contribución particular de cada AINE a estas complicaciones, ni su impacto en la gravedad del cuadro, con el gasto de recursos que conlleva. Así también, la contribución de otras patologías a la aparición y

desenlaces de esta enfermedad no ha sido bien definida. Entre las que se han estudiado se encuentra la diabetes mellitus, la cual se ha asociado a una mayor mortalidad a corto plazo en pacientes con complicación de úlcera péptica como perforación y hemorragia. (32)

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En los países con mayor desarrollo económico, las complicaciones de la úlcera péptica han tenido una tendencia a la baja, lo que se ha visto reflejado en una disminución de la incidencia, las tasas de admisión hospitalaria y la mortalidad asociada (33)(34). Sin embargo, en México los datos epidemiológicos son escasos al respecto, habiendo únicamente algunos reportes de instituciones aisladas.

La hemorragia digestiva es la causa más común de hospitalización debido a enfermedad gastrointestinal en los Estados Unidos, representando más de 500 mil hospitalizaciones y 4.85 mil millones de dólares en costos de atención al año. (35) La hemorragia digestiva alta es responsable por más del 50% de estos ingresos hospitalarios (36). Los factores de riesgo para presentar un episodio de hemorragia digestiva alta secundarias a úlceras pépticas y sus desenlaces han cambiado al iniciar este siglo debido a la aparición de tratamientos más eficaces, el uso de profilaxis, modificación de los hábitos alimenticios y el consumo de tabaco, así también como al aumento de la edad de la población y el abuso de los AINE (37). La contribución de la infección por *Helicobacter pylori* al desarrollo de sangrado por las úlceras pépticas varía en cada estudio,

reportándose una razón de momios de hasta 3.3. (38) La perforación de úlcera péptica es una complicación de menor frecuencia, aunque relacionada con una alta mortalidad. A pesar de la disponibilidad de nuevas técnicas quirúrgicas y el uso de laparoscopia, la fatalidad de este evento no ha disminuido significativamente (39) En nuestro país no hay datos epidemiológicos confiables en este aspecto, ni se han definido contundentemente los factores de riesgo que se asocian a las complicaciones de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica, por lo que se vuelve importante definir estos datos en nuestra población. En nuestro centro hospitalario aunque contamos con los datos brutos de los pacientes, los padecimientos y las endoscopías, tampoco hemos estudiado de manera descriptiva ni analítica a esta población. Las complicaciones de úlcera péptica se vuelven más prevalentes con el aumento de la edad, así también sus desenlaces fatales. La transición epidemiológica que atraviesa nuestro país y la población que atendemos, la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* mayor en las generaciones más viejas reportada en la literatura, así como el aumento de la esperanza de vida que conlleva mayor prevalencia de enfermedades crónicas y uso de AINE para manejo de dolor, hará que en los siguientes años probablemente veamos un mayor número de pacientes con esta patología y sus complicaciones, incluyendo fatalidad. Entonces se vuelve importante definir: ¿Cuál es el aumento de riesgo que confiere la infección por *Helicobacter pylori* para presentar complicaciones en pacientes con úlcera péptica en nuestra población?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos es un centro de concentración regional y nacional de pacientes, al cual se referencia a un gran porcentaje de los pacientes con úlcera péptica y sus complicaciones. Cuenta con un servicio de gastroenterología con endoscopia y un servicio de patología, lo que permite el diagnóstico de certeza de enfermedad por úlcera péptica y la confirmación histológica de infección por *Helicobacter pylori*. Se cuenta con acceso a la mayoría de los AINE existentes en el mercado en los últimos 15 años, previamente prescritos por un médico de acuerdo con una indicación clara. Contamos con los datos brutos de los expedientes de los pacientes, sus padecimientos y las endoscopías se encuentran registrados, pero no hemos estudiado de manera descriptiva ni analítica a esta población, que puede haber variado con el tiempo debido a factores como el uso importante de inhibidores de bomba de protones, o el cambio en el manejo de la enfermedad en las últimas décadas. Es posible conocer el comportamiento de esta patología en los distintos estratos etarios y de esta manera evaluar factores de riesgo, la eficacia de las medidas preventivas y terapéuticas actuales, y la tendencia del comportamiento de estos eventos en nuestro centro hospitalario en los últimos años.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el riesgo de presentar complicaciones en pacientes con úlcera péptica con infección por *Helicobacter pylori* en comparación con aquellos sin infección por *Helicobacter pylori*, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de enero del 2014 a enero del 2018?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0)

Si los pacientes presentan úlcera péptica e infección documentada por *Helicobacter pylori* entonces no existe aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones de úlcera péptica en comparación con pacientes sin infección documentada por *Helicobacter pylori*.

Hipótesis alterna (H1)

Si los pacientes presentan úlcera péptica e infección documentada por *Helicobacter pylori* entonces existe un aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones de úlcera péptica de al menos 30% en comparación con pacientes con úlcera péptica sin infección documentada por *Helicobacter pylori*.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Conocer el riesgo que confiere la infección por *Helicobacter pylori* para presentar complicaciones en pacientes con úlcera péptica en comparación con pacientes con úlcera péptica y sin infección por *H. pylori* documentada.

Objetivos secundarios:

1. Determinar la relación individual entre número de úlceras y necesidad de segunda endoscopia.
2. Analizar el tipo de tratamiento farmacológico de tipo AINE utilizado con mayor frecuencia en los pacientes con úlcera péptica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio y Diseño:

Se trata de un estudio de cohorte, retropectivo, retrolectivo, de pacientes atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, de enero del año 2014 a enero del año 2018, la cohorte incluye pacientes con diagnóstico confirmado de úlcera péptica por medio de endoscopia así como diagnóstico confirmado o descartado por patología de *H. pylori*.

El investigador principal revisó la base de datos del sistema de salud del Servicio Médico de Pemex, de donde se obtuvieron los datos del expediente electrónico de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión, exclusión y eliminación

referidos a continuación. Posteriormente se determinó la evolución de los pacientes al menos 6 meses posterior al diagnóstico por endoscopia, haciendo análisis descriptivo de las variables demográficas, variables y características de la úlcera péptica y de las complicaciones. Finalmente se realizó comparación estadística de riesgo de complicaciones entre los pacientes con infección documentada de *H. pylori* y sin ella. El análisis de datos se realizó con el software IBM SPSS Statistics, versión 24.0. Se omitieron los datos de identificación de los pacientes con el fin de salvaguardar su identidad, el resguardo y almacenamiento de los datos se realizó en computadora personal con acceso cifrado mediante contraseña y acceso exclusivo a ella por el investigador principal, director y asesor de tesis.

Universo de estudio:

El universo de pacientes está formado por derechohabientes del sistema de salud del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres.
- Edad: igual o >18 años.
- Diagnóstico endoscópico de úlcera péptica.
- Que cuenten con reporte completo de panendoscopia, incluyendo toma o no toma de biopsias.
- Que tengan información en el expediente electrónico completa de al menos 6 meses posteriores a la primera endoscopia

Criterios de exclusión:

- Que se describa que la paciente se encuentra embarazada
- Que haya previamente otra causa de hemorragia digestiva (várices esofágicas, várices gástricas, traumática, lesión de Delafoy, tumoral)

Criterios de eliminación:

Que no se cuente con expediente electrónico completo.

VARIABLES

Género: se refiere al conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, dividiéndolos genotípica y fenotípicamente en masculinos y femeninos,

Variable nominal dicotómica.

Edad: (o edad biológica) es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, se expresa como un número entero de años o como un número entero de años y meses.

Variable cuantitativa discreta

Úlcera gástrica: Se refiere a la presencia de úlcera péptica de ubicación en estómago, identificada por endoscopia, y así descrita en el reporte de endoscopia.

Variable nominal dicotómica.

Úlcera duodenal: Se refiere a la presencia de úlcera péptica de ubicación en duodeno, identificada por endoscopia, y así descrita en el reporte de endoscopia.

Variable nominal dicotómica.

Consumo de AINE previo a hospitalización: Consumo de cualquiera de los siguientes medicamentos hasta 30 días antes de la endoscopia, al menos una dosis diaria definida: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam, meloxicam, sulindaco, ácido tiaprofénico, lumiracoxib, celecoxib, etoricoxib, aceclofenaco, acemetacina, ketoprofeno, dexketoprofeno, nimesulide, clonixilato de lisina o ketorolaco.

Variable nominal dicotómica.

Infección por *Helicobacter pylori*: La presencia de *H. pylori* definida como el diagnóstico histopatológico a partir de biopsias y así reportada por Patología, o la prueba positiva de ureasa, y así descrita en el expediente.

Variable nominal dicotómica.

Tabaquismo: Constancia en el expediente de consumo de tabaco de forma constante, por más de 8 semanas.

Variable nominal dicotómica

Consumo de alcohol: Consumo de alcohol de forma constante, por más de 8 semanas, así descrito en el expediente.

Variable discreta

Complicación de úlcera péptica: Se refiere a una o más de las siguientes en un paciente con úlcera péptica: hemorragia de tubo digestivo alto secundaria a la úlcera péptica, perforación de úlcera péptica, la necesidad de tratamiento de la complicación de úlcera péptica a través de intervención quirúrgica en cualquiera de las variantes del procedimiento quirúrgico, estenosis en presencia de úlcera péptica, muerte posterior a evento de complicación de úlcera péptica (ej. Hemorragia de tubo digestivo).

Variable nominal dicotómica.

Hemorragia de tubo digestivo: Se refiere a la identificación de un episodio de hemorragia de tubo digestivo alto en un paciente con úlcera péptica identificada por medio de endoscopia, sin otra causa de hemorragia de tubo digestivo coexistente.

Variable nominal dicotómica.

Perforación de víscera: Evento de perforación de estómago o duodeno en un paciente con úlcera péptica, como complicación de ésta, e identificado por endoscopia o en procedimiento quirúrgico.

Variable nominal dicotómica.

Tratamiento quirúrgico: Se refiere a la necesidad de tratamiento de la complicación de úlcera péptica a través de intervención quirúrgica, en cualquiera de las variantes del procedimiento quirúrgico.

Variable nominal dicotómica.

Trasfusión sanguínea: Aplicación intravenosa de concentrado eritrocitario en promedio 250 mililitros por unidad.

Variable nominal dicotómica.

Número de concentrados eritrocitarios transfundidos: Número de concentrados eritrocitarios transfundidos, en promedio 250 mililitros por unidad, durante el episodio de hemorragia digestiva, por una hemoglobina menor a 7g/dl o por datos de síndrome anémico por el criterio del médico tratante

Variable discreta.

Lesión Renal Aguda: Variable nominal dicotómica.

Identificación de evento de lesión renal aguda durante una de las complicaciones de úlcera péptica. Se definirá por los criterios de lesión renal aguda de la guía KDIGO publicados en el 2012:

Incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3mg/dl en 48 horas, o incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 1.5 veces la creatinina basal, que se sabe que ocurrió o se sospecha dentro de los 7 días previos, o un volumen urinario menor a 0.5ml/kg/hr por 6 horas.

Muerte: Evento de muerte posterior a endoscopia y durante el período de seguimiento.

Variable nominal dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la comparación para las variables nominales con la prueba de Chi cuadrada. Se realizó estadística descriptiva para las variables demográficas. Para los desenlaces secundarios se realizaron análisis univariados para cada variable.

Se estimó un tamaño de muestra para estudios de cohorte y comparación de dos proporciones, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

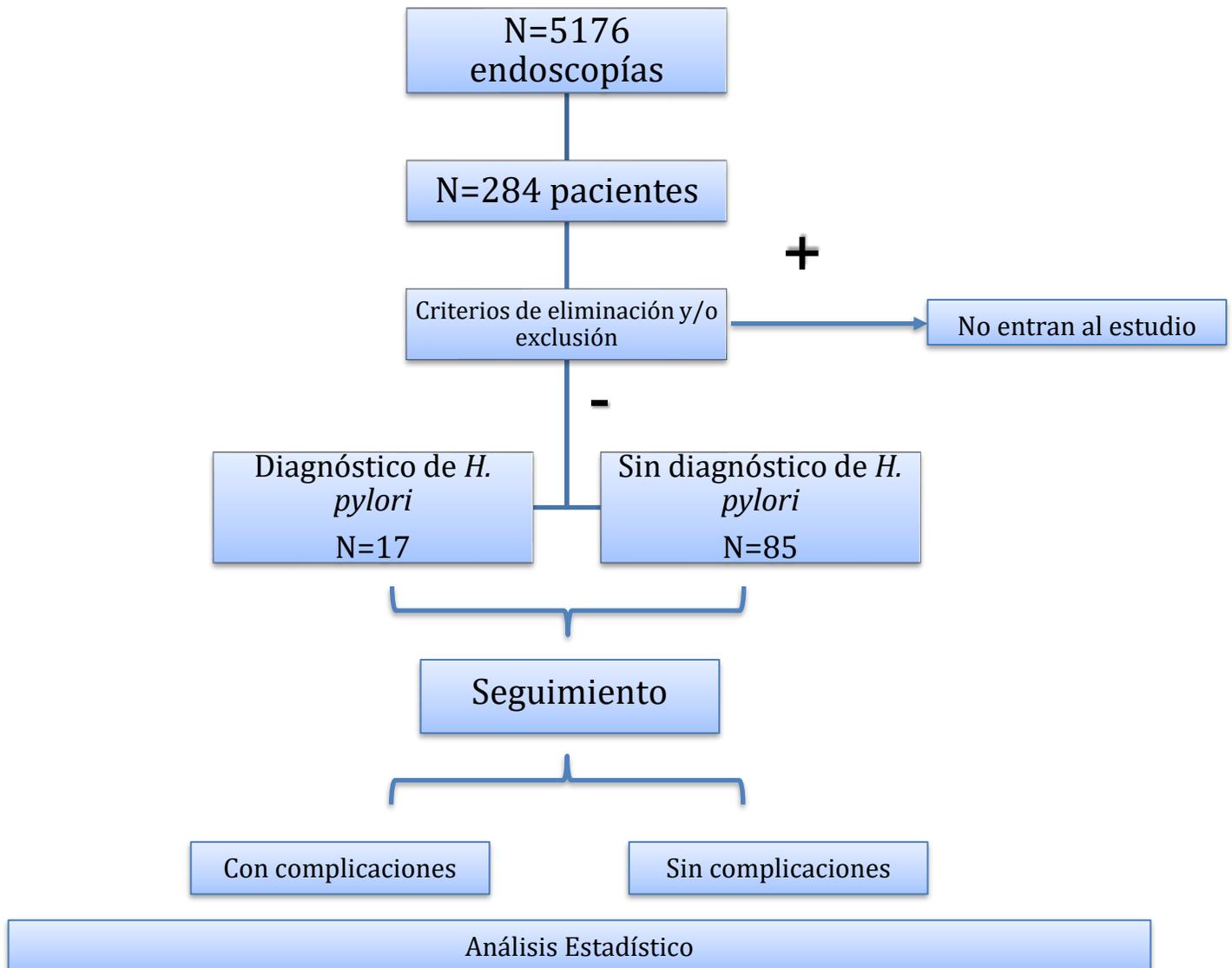
Considerando que la frecuencia de complicaciones en pacientes con *H. pylori* es de 72% y en el grupo sin *H. pylori* es de 42%, con intervalos de confianza de 95%, tipo de muestra bilateral, el tamaño de n ajustado es de 95 pacientes en total.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, el servicio de Gastroenterología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX realizó 5176 panendoscopías. Se excluyeron a aquellos pacientes en quienes no se había documentado úlcera péptica, obteniendo un total de 284 pacientes. Con el expediente electrónico, se evaluaron

criterios de inclusión y exclusión, para incluir a un total de 102 pacientes con úlcera péptica en el estudio (figura 1).

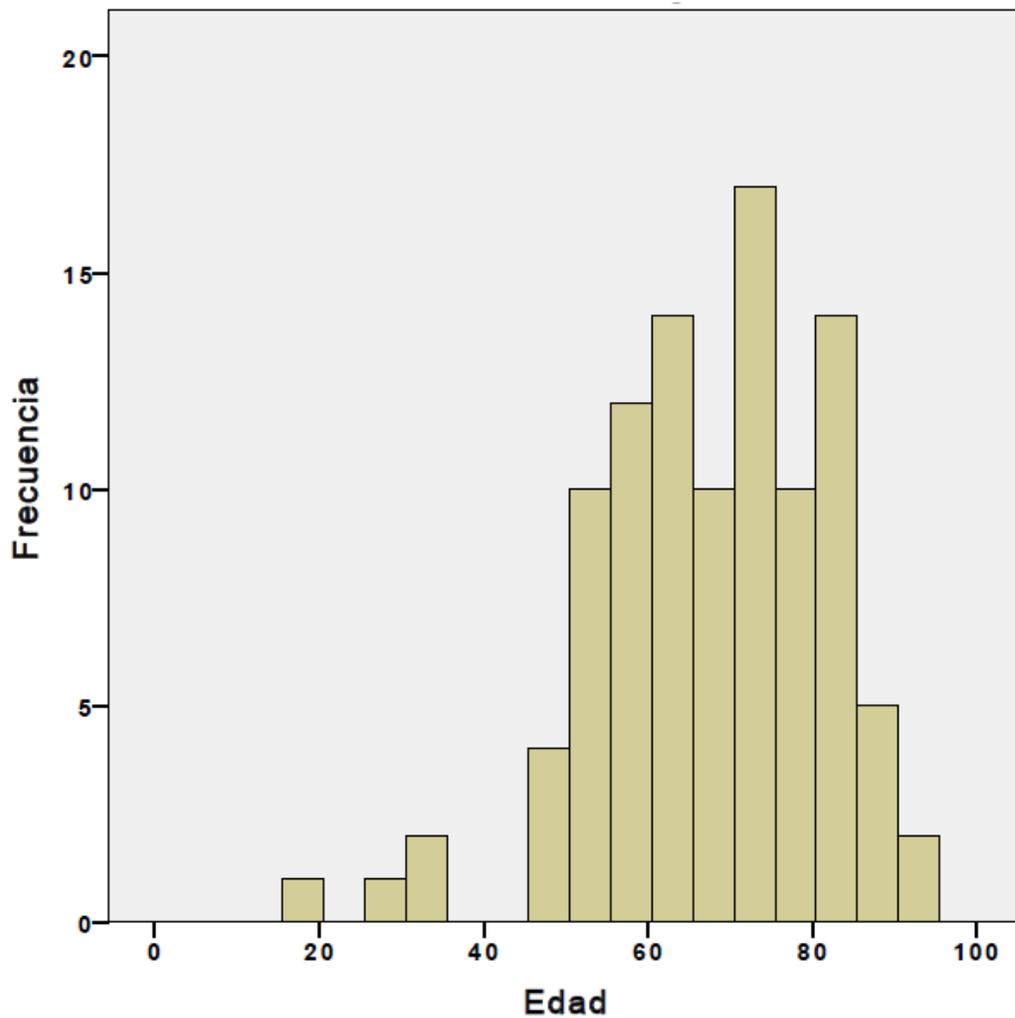
Figura 1. Selección de los pacientes.



Características demográficas de la muestra:

Un total de 102 sujetos cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio, de los cuales 58 (56.9%) fueron mujeres y 44 (43.1%) fueron hombres; la edad mínima de la población estudiada fue de 18 años y la máxima fue de 95 años con una mediana de edad de 69.5 años (**figura 2**).

Figura 2. Histograma de la edad de la población estudiada.



Características referentes a la clínica del padecimiento que motivo la endoscopia:

Al momento de realizarse la endoscopia 51 pacientes habían referido presentar dispepsia (50%), 7 habían presentado hematoquecia (6.9%), 30 refirieron o evidenciaron melena (29.4%), 27 mostraban palidez (26.5%), 10 presentaron síncope o lipotimia (9.8%), 7 hematemesis (6.9%), 6 posos de café (5.9%).

Características de las úlceras:

De los 102 pacientes estudiados, 68 presentaron únicamente una úlcera al momento de la endoscopia (66.7%) y solo 12 (11.8%) tenían 3 o más úlceras. 64 pacientes tenían una úlcera gástrica (62.7%) y 48 tenían una úlcera duodenal (47.1%).

Como se puede observar en la Figura 3 la localización predominante de úlceras fue en bulbo duodenal (28.43%, seguido de las úlceras prepilóricas (22.55%) y en antro (18.63%). Las demás en orden de frecuencia fueron en curvatura mayor (5.88%) y curvatura menor (5.88%), rodilla duodenal (4.9%), fondo (3.92%), píloro (3.92%) y segunda porción duodenal (3.92%), y cisura angularis (1.96%).

El tipo de úlcera que predominó de acuerdo a la clasificación de Forrest fue la tipo III como se ve en la figura 4.

Figura 3. Localización de las Úlceras

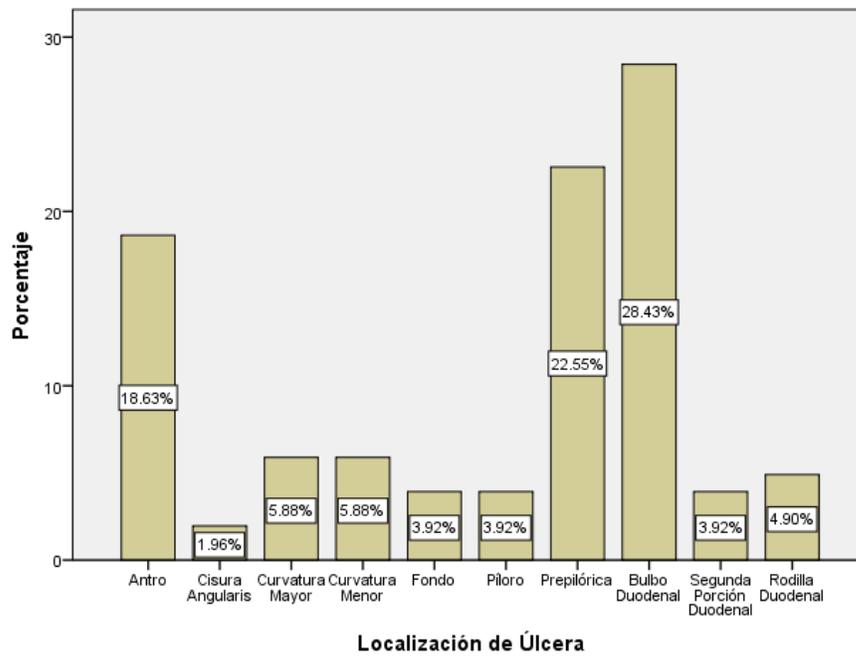
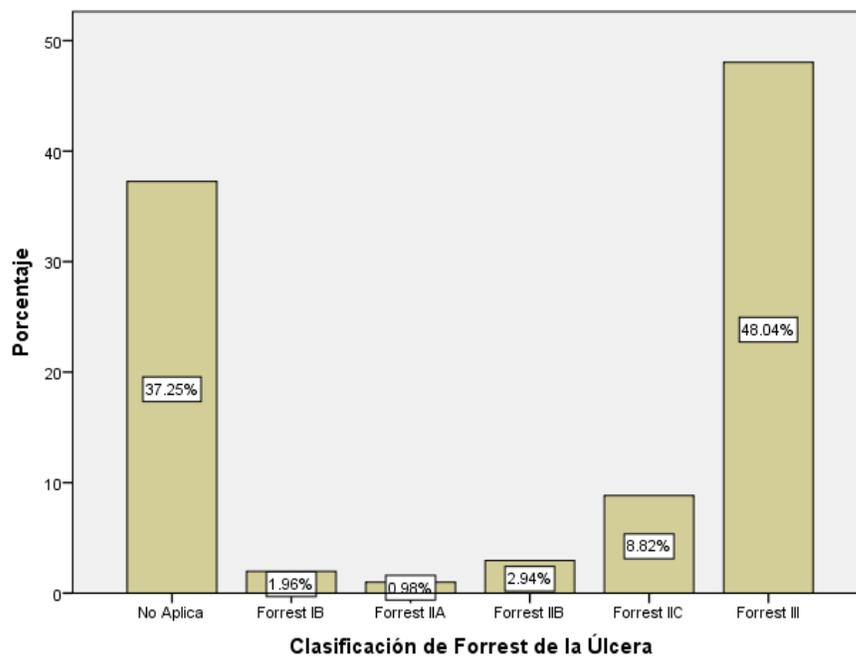


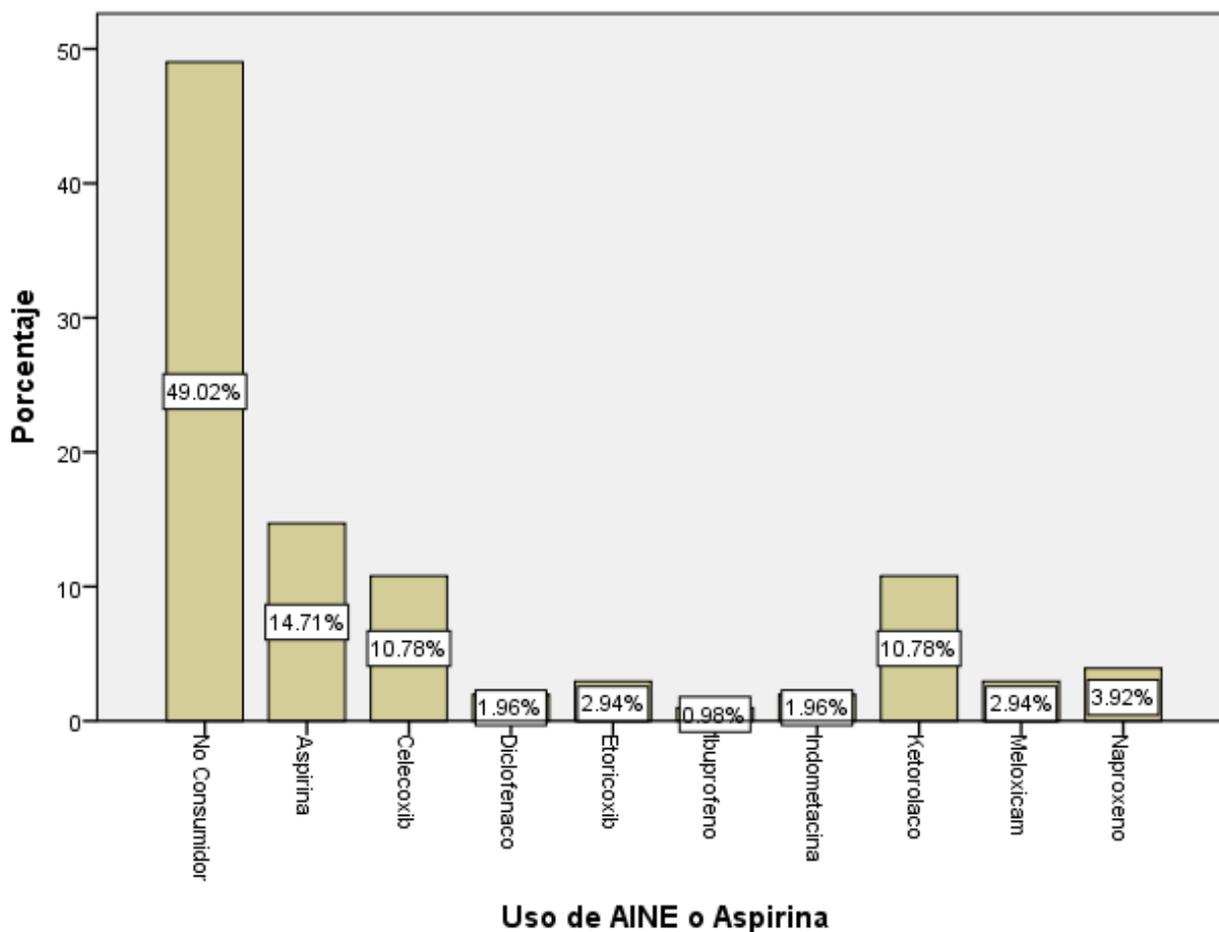
Figura 4. Clasificación de Forrest de las Úlceras



Terapia farmacológica.

De los 102 pacientes, 53 eran usuarios de AINE dentro de los 30 días previos a la endoscopia (52%), y de estos usuarios la aspirina fue el más empleado (14.71%), seguido de el celecoxib (10.78%) y el ketorolaco (10.78%), como se ve en la figura 5.

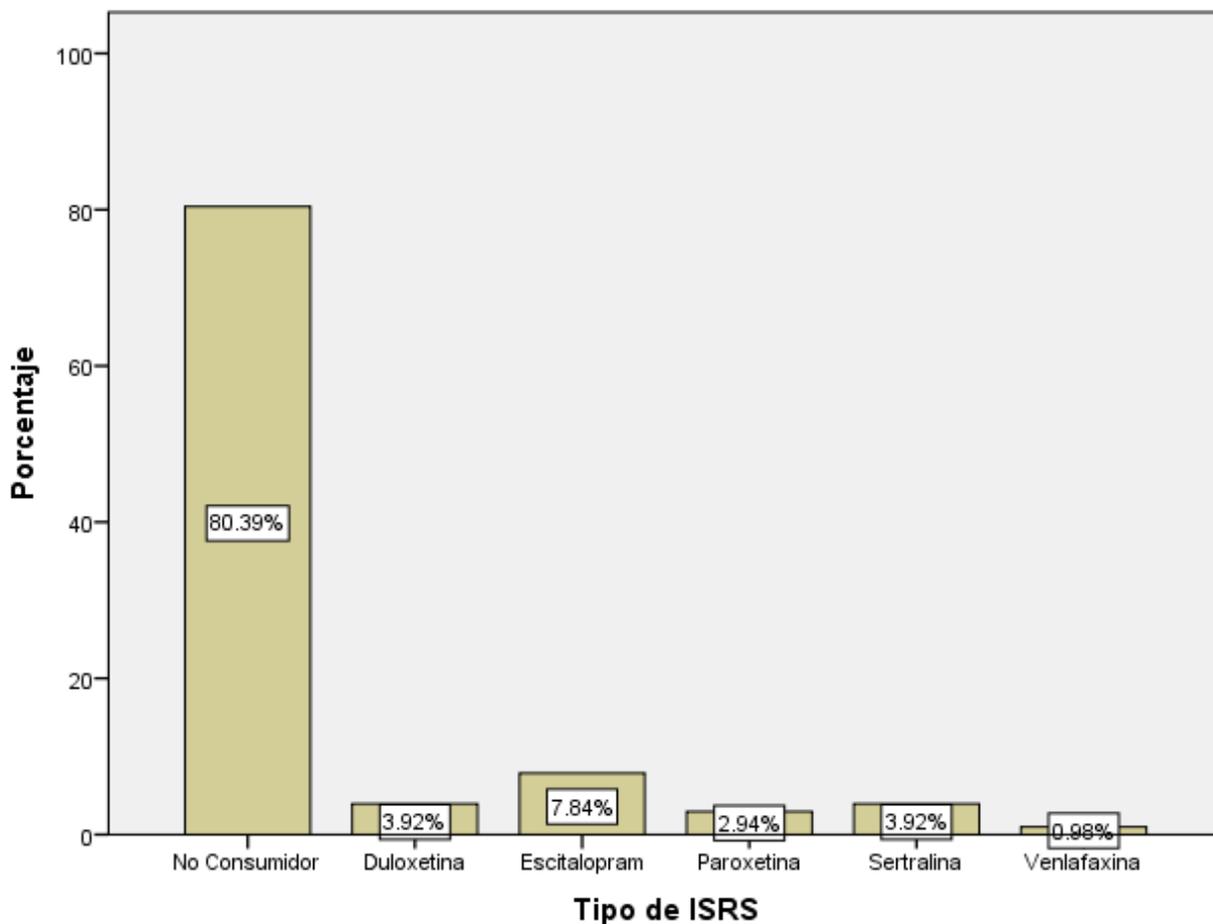
Figura 5. Uso de AINE o aspirina.



De los sujetos estudiados, 26 habían sido consumidores de antiagregantes plaquetarios (25.5%) y 15 de medicamentos con acción anticoagulante (14.7%).

El 19.6% de los pacientes (n=20) había utilizado algún fármaco inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, de los cuales el escitalopram fue el más empleado (7.8%) (figura 6).

Figura 6. Uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina.



Riesgo de complicación con *H. pylori*.

De los 102 pacientes incluidos en el estudio, 5 infectados por *H. pylori* y 33 de los no infectados por *H. pylori* presentaron el desenlace compuesto de complicación de úlcera péptica. El RR fue de 0.758 con un IC 95% de 0.346 – 1.658 y una $p=0.578$ (**Tabla 1**).

Riesgo de Hemorragia con uso de AINE o aspirina

El uso de AINE o aspirina otorgó un RR de 2.017 para hemorragia digestiva con un IC 95% de 1.109 a 3.671 y una p de 0.015 (**Tabla 1**).

Número de Úlceras

La presencia de 3 o más úlceras otorgó un RR de 2.0 para complicación de úlcera péptica, con un IC 95% de 1.219 a 3.282 y una $p=0.025$.

El RR de hemorragia digestiva con la presencia de 3 o más úlceras fue de 2.222 con IC 95% de 1.335 a 3.699, con una $p=0.012$.

Para lesión renal aguda el RR fue de 4.5 con un IC 95% de 1.228 a 16.486, con una $p=0.050$, al tener 3 o más úlceras.

Así también, el riesgo de muerte con este número de úlceras fue de 3.75 con un intervalo de confianza 95% de 1.328 a 10.590, con una $p=0.033$ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tabla de riesgos para complicaciones de úlcera péptica.

Variable independiente	Variable dependiente	RR	IC 95%	Valor de p
H. pylori	Complicación	0.758	0.346 – 1.658	p=.578
AINE o aspirina	Hemorragia digestiva	2.017	1.109 - 3.671	p=0.015
3 o más úlceras	Complicación	2.0	1.219 - 3.282	p=0.025
3 o más úlceras	Hemorragia digestiva	2.222	1.335 - 3.699	p=0.012
3 o más úlceras	Lesión Renal	4.5	1.228 - 16.486	p=0.050
3 o más úlceras	Muerte	3.75	1.328 - 10.590	p=0.033

DISCUSIÓN

En este estudio de 102 pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica se encontró que la presencia de infección por *H. pylori* no aumenta el riesgo de presentar complicaciones de la úlcera. Se puede rechazar la hipótesis alternativa y aceptar la hipótesis nula ya que no hubo el aumento de riesgo esperado para el desenlace compuesto de complicaciones de úlcera péptica ni para cada uno de sus componentes.

Dentro de las posibles explicaciones de esta observación se encuentra la alta prevalencia de uso de medicamentos del tipo inhibidores de bomba de protones en nuestro centro hospitalario, lo cual puede disminuir la capacidad de diagnosticar la

infección por *H. pylori* a partir de las muestras tomadas. El único método diagnóstico disponible en nuestra institución es histopatológico, lo cual en la literatura ya ha demostrado por si solo tener una alta tasa de falsos negativos, al compararlo con técnicas moleculares como PCR.

La dispepsia fue el síntoma que más refirieron los pacientes, previo a la realización de su endoscopia, en un 50% de la muestra. Cerca de un tercio habían presentado o referido melena y un poco menos de esa cantidad fueron valorados con palidez en las notas. Casi el 10% habían referido algún episodio de síncope o lipotimia. Casi 7% presentaron hematemesis y otro tanto presentó hematoquecia. Casi 6% tuvieron vómito en posos de café.

En la población estudiada, casi 67% de los pacientes presentaron únicamente una úlcera al momento de la endoscopia y poco menos del 12% tenían 3 o más úlceras. La localización predominante de las úlceras fue en estómago, casi 63%, y el resto fue en duodeno. Siendo más específicos, la localización de úlceras predominó en el bulbo duodenal con casi un tercio de las lesiones valoradas, seguido de las úlceras prepilóricas en poco menos del 23%, y en antro con casi 19%. El resto en orden de frecuencia fueron en curvatura mayor, curvatura menor, rodilla duodenal, fondo, píloro, segunda porción duodenal y cisura angularis. El tipo de úlcera que predominó de acuerdo a la clasificación de Forrest fue la de tipo III.

La presencia de 3 o más úlceras aumentó hasta en un 100% el riesgo de complicaciones, siendo estadísticamente significativo. Para los componentes de ese desenlace, este número de úlceras aumento el riesgo de hemorragia digestiva

en un 120% y para lesión renal aguda hasta 3 veces más en comparación con un menor número de úlceras pépticas. Así también, el riesgo de muerte con este número de úlceras fue casi 3 veces mayor (RR 3.75).

El uso de AINE aumentó el riesgo para hemorragia digestiva hasta 2 veces más, lo cual es menor a lo reportado en la literatura, probablemente debido al uso extendido de inhibidores de bomba de protones en nuestra población, así como el uso de otros protectores de mucosa gástrica. Sin embargo, confirma una vez más que a pesar del uso de estos medicamentos de manera preventiva, el riesgo que representan los AINE y la aspirina para hemorragia digestiva sigue siendo considerable.

Las fortalezas de este estudio son: la población mexicana, el tamaño de muestra, la capacidad de valoración y seguimiento en el expediente electrónico, la disponibilidad de datos de las endoscopías así como de laboratorio y medicamentos expedidos por farmacia.

Dentro de las limitaciones encontradas en nuestro estudio, al tratarse de una cohorte retrolectiva, se encontró la imposibilidad de ser más específicos con las variables y tener que disponer de datos referidos en notas médicas, lo cual puede estar sujeto a sesgos. Existe la posibilidad de que el uso de medicamentos referido en el sistema del expediente electrónico no coincida con el real, habiendo medicamentos prescritos, pero no administrados o medicamentos no registrados pero que fueron ingeridos por los pacientes.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con úlcera péptica documentada por endoscopía, el hecho de presentar infección por *H. pylori* no parece aumentar el riesgo de complicaciones relacionadas.

Se acepta la hipótesis nula (H0) al no haber un aumento en el riesgo entre los grupos de pacientes estudiados para presentar complicaciones de úlcera péptica.

En este estudio se encontró aumento del riesgo de presentar complicaciones de úlcera péptica en pacientes con uso de AINE o aspirina hasta 100% mayor en comparación con aquellos que no los consumían.

El consumo de medicamentos del tipo inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina no mostró incrementar el riesgo de complicaciones de úlcera péptica en la población estudiada.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Del Valle J. **Peptic ulcer disease and related disorders.** En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine (19 ed). New York, NY: McGraw Hill Education, 2015: 1911-32.
- 2) Malfertheiner P, Chan FK. **Peptic ulcer disease.** Lancet. 2009;374(9699):1449-61.
- 3) Lau JL, Sung J. **Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality.** Digestion 2011; 84:102-113.
- 4) Ahsberg K, Höglund P. **Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding.** Scand J Gastroenterol. 2010;45(12):1404-15.
- 5) Wallace JL. **Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastroenteropathy: The Second Hundred Years.** Gastroenterology. 1997;112:1000-1016.
- 6) Wolfe MM, Lichtenstein DR. **Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.** N Engl J Med. 1999;340(24):1888-99.
- 7) Morales Uribe CH, Sierra Sierra S. **Upper gastrointestinal bleeding: risk factors for mortality in two urban centres in Latin America.** Rev Esp Enferm Dig. 2011;103(1):20-4.
- 8) Singh G, Ramey DR. **Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study.** Arch Intern Med. 1996; 156(14): 1530-6.
- 9) Malfertheiner P, Megraud F. **Management of Helicobacter pylori infection**

in NSAID/low-dose aspirin users. Am J Gastroenterol 2015; 110: 684-89.

10) Sánchez-Delgado J, Gené E. **Has H. pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression.** Am J Gastroenterol. 2011;106(3):398-405.

11) Kiss S, Zsikla V. **Helicobacter-negative gastritis: polymerase chain reaction for Helicobacter DNA is a valuable tool to elucidate the diagnosis.** Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43: 924-32.

12) Meyer-Rosberg K, Scott DR. **The effect of environmental pH on the proton motive force of Helicobacter pylori.** Gastroenterology. 1996;111(4):886-900.

13) Wallace JL. **Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?** Physiol Rev. 2008;88(4):1547-65.

14) de Jesús Villalobos Pérez J, Quiñones Menéndez NF. **Epidemiology of peptic ulcer at the "Salvador Zubirán" National Institute of Nutrition.** Rev Gastroenterol Mex 1990; 55(2): 55-60.) (Bobadilla J, Vargas-Vorackova F. Incidence of peptic ulcer at the Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán": study of localization, associated factors and temporal trends. Rev Gastroenterol Mex 1996; 61(1): 31-5.

15) Rodríguez-Hernández H, Rodríguez-Morán M. **Risk factors associated with upper gastrointestinal bleeding and with mortality.** Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009;47(2):179-84.

16) Kaviani MJ, Pirastehfar M. **Etiology and outcome of patients with upper gastrointestinal bleeding: a study from South of Iran.** Saudi J Gastroenterol. 2010;16(4):253-9.

17) Abdulbaset Elghuel. **The characteristics of adults with upper**

gastrointestinal bleeding admitted to Tripoli Medical Center: a retrospective case-series analysis. Libyan J Med. 2011; 6:6283.

18) Ibrahim A, Morais S. **Sex-differences in the prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies.** Dig Liver Dis. 2017;49(7):742-749.

19) Pulvertaft CN. **Comments on the incidence and natural history of gastric and duodenal ulcer.** Postgrad Med J. 1968; 44(514): 597–602.

20) Bianchi Porro G, Petrillo M. **The natural history of peptic ulcer disease: the influence of H2-antagonist treatment.** Scand J Gastroenterol Suppl. 1986;121:46-52.

21) Vellacott KD, Dronfield MW. **Comparison of surgical and medical management of bleeding peptic ulcers.** British Medical Journal. 1982; 284(20): 548-550.

22) Christensen S, Riis A. **Short-term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population-based cohort study.** BMC Geriatr. 2007;7:8.

23) Hermansson M, Ekedahl A. **Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002.** BMC Gastroenterol. 2009 20;9:25.

24) Huang JQ, Sridhar S. **Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis.** Lancet. 2002;359(9300):14-22.

25) El-Omar EM, Oien K. **Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyopsecretion.** Gastroenterology. 1997;113(1):15-24.

- 26) Silverstein FE, Graham GY. **Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Ann Int Med 1995; 123: 241-249.
- 27) Bhala N, Emberson J. **Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.** Lancet 2013; 382: 769-79.
- 28) Sostres C, Lanas A. **Gastrointestinal effects of aspirin.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 385-94.
- 29) Bjarnason I, Scapinato C. **Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man.** Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 95-106.) (Ligumski M, Golanska EM. **Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclo-oxygenase without causing lesions in the rat.** Gastroenterology 1983; 84: 756-61.
- 30) Lau JL, Sung J. **Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality.** Digestion 2011; 84:102-113.
- 31) Reinbach DH, Cruickshank G. **Acute perforated duodenal ulcer is not associated with Helicobacter pylori infection.** Gut. 1993;34(10):1344-7.
- 32) Thomsen RW, Riis A. **Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study.** Diabetes Care. 2006;29(4):805-10.
- 33) Sonnenberg A. **Time trends of ulcer mortality in non-European countries.** Am J Gastroenterol. 2007;102(5):1101-7.
- 34) Lanas A, García-Rodríguez LA. **The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation.** Aliment Pharmacol Ther.

2011;33(5):585-91.

35) Peery AF, Crockett SD. **Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States.** Gastroenterology. 2015;149(7):1731-1741

36) Lanas A, García-Rodríguez LA. **Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice.** Am J Gastroenterol. 2009;104(7):1633-41.

37) Wang YR, Richter JE. **Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006.** Ann Surg. 2010;251(1):51-8.

38) Labenz J, Peitz U. **Helicobacter pylori increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study.** Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31(2):110-5

39) Kenneth Thorsen, Tom B. Glomsaker. **Trends in Diagnosis and Surgical Management of Patients with Perforated Peptic Ulcer.** J Gastrointest Surg. 2011; 15(8): 1329–1335.

«No hay preguntas prohibidas en la ciencia, ningún tema demasiado sensible o delicada para ser probado, ninguna verdad sagrada.»

Carl Sagan.