

# Influencia de los antiinflamatorios no esteroideos en la hemorragia digestiva por úlceras o erosiones gastroduodenales en pacientes con cirrosis hepática

M. Castro-Fernández, D. Sánchez-Muñoz, M.V. Galán-Jurado, J.L. Larraona, E. Suárez, E. Lamas, M.C. Rodríguez-Hornillo y M. Pabón

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad péptica gastroduodenal, con o sin complicaciones, es más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática que en la población general y en su patogenia influirían factores dependientes de la hipertensión portal. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población con cirrosis hepática es similar a la existente en la población general. Se objetiva conocer la influencia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la etiología de la patología péptica gastroduodenal con hemorragia digestiva de los pacientes con cirrosis hepática.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyó a 35 pacientes con cirrosis hepática con hemorragia digestiva por úlceras o erosiones gastroduodenales (grupo A), 125 pacientes no cirróticos, con hemorragia digestiva por úlceras o erosiones gastroduodenales (grupo B) y 70 pacientes con cirrosis hepática que ingresan sin hemorragia digestiva (grupo C). En todos los pacientes, mediante encuesta dirigida, se investiga el consumo de AINE, incluido ácido acetilsalicílico (AAS), en la semana previa al ingreso hospitalario.

**RESULTADOS:** Referían consumo de AINE 15 pacientes (42,8%) del grupo A, 102 pacientes (58,2%) del grupo B y 6 pacientes (8,5%) del grupo C. Se obtuvieron diferencias significativas al comparar los resultados del grupo A con el grupo C.

**CONCLUSIONES:** El consumo de AINE en los pacientes con cirrosis hepática sin hemorragia digestiva es bajo (8,5%), muy inferior al observado en los pacientes con cirrosis que ingresan con hemorragia por úlceras o erosiones gastroduodenales (42,8%). Se puede considerar que los AINE, como sucede en la población general, desempeñarían un impor-

tante papel en la patogenia de la hemorragia digestiva por patología péptica en la población con cirrosis hepática e hipertensión portal.

## INFLUENCE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN GASTROINTESTINAL BLEEDING DUE TO GASTRODUODENAL ULCERS OR EROSIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

**INTRODUCTION:** Peptic ulcer disease, with or without complications, is more common in patients with liver cirrhosis than in the general population. Factors associated with portal hypertension are involved in its pathogenesis. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis and the general population is similar. The aim of the present study was to determine the influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the etiology of bleeding peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis.

**PATIENTS AND METHODS:** We studied 35 patients with liver cirrhosis and gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal ulcers or erosions (group A), 125 noncirrhotic patients with gastrointestinal bleeding due to gastroduodenal ulcers or erosions (group B), and 70 patients with liver cirrhosis who were admitted to hospital without gastrointestinal bleeding (group C). All patients were questioned about NSAID consumption, including aspirin, during the week prior to hospital admission.

**RESULTS:** NSAID consumption was reported by 15 patients (42.8%) in group A, 102 patients (58.2%) in group B, and 6 patients (8.5%) in group C. Statistically significant differences were obtained when the results for group A were compared with those for group C.

**CONCLUSIONS:** NSAID consumption in patients with liver cirrhosis without gastrointestinal bleeding was low (8.5%) and was much lower than that observed in patients with cirrhosis admitted to hospital for bleeding due to gastroduodenal ulcers or erosions (42.8%). As occurs in the general

Correspondencia: Dr. M. Castro-Fernández.  
Jefe de Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Valme  
(9.ª planta).  
Ctra. Sevilla-Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. España.

Recibido el 5-4-2005; aceptado para su publicación el 19-7-2005.

TABLA I. Datos clínicos de los pacientes

	Grupo A Cirrosis con HDA	Grupo B No cirrosis con HDA	Grupo C Cirrosis sin HDA
Número	35	175	70
Edad (años)	62,6 ± 11,3	61,7 ± 15,3	63,2 ± 10,6
Varones	32 (91,4%)	122 (69,7%)	59 (84,2%)
UG	16	80	—
UD	14	70	—
Erosiones GD	5	25	—

HDA: hemorragia digestiva alta; UG: úlcera gástrica; UD: úlcera duodenal, erosiones; GD: erosiones gastroduodenales.

**population, NSAIDs play a significant role in the pathogenesis of bleeding due to peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis and portal hypertension.**

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico (AAS), son uno de los grupos terapéuticos más consumidos por la población general<sup>1</sup>. La eficacia de estos fármacos, como analgésicos, antitérmicos, antiinflamatorios y, en el caso del AAS, como antiagregantes plaquetarios está contrarrestada por sus efectos adversos sobre el tracto digestivo. El 10-30% de la población con consumo prolongado de AINE desarrolla úlceras y un porcentaje superior, erosiones gástricas o duodenales. En el 1-2% surgen complicaciones como hemorragia digestiva o perforación gastroduodenal<sup>2-4</sup>. Los pacientes con cirrosis hepática presentan mayor riesgo de patología péptica, úlceras o erosiones gastroduodenales, que la población general. Los estudios que han investigado la etiopatogenia de esta afección en los pacientes con cirrosis hepática muestran que, por factores asociados a la hipertensión portal, podría disminuir la resistencia de la mucosa gástrica<sup>5</sup> y que, por otra parte, la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es similar a la existente en la población general. En un metaanálisis reciente se constata la influencia de la infección por *H. pylori* en la patogenia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal de pacientes con cirrosis hepática<sup>6</sup>. Existe en cambio poca información acerca de la influencia de los AINE. En el presente estudio valoramos la influencia de estos fármacos en la patogenia de las erosiones o úlceras gástricas o duodenales, con hemorragia digestiva, de los pacientes con cirrosis hepática.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyó a 35 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, 32 varones y 3 mujeres, con una edad media de 62,6 ± 11,3 años, que ingresaron por hemorragia digestiva por erosiones o úlceras gástricas o duodenales (grupo A). Se estudió asimismo a 175 pacientes, sin cirrosis hepática, 122 varones y 53 mujeres, con edad media de 61,7 ± 15,3 años, ingresados por hemorragia digestiva por erosiones o úlceras gástricas o duodenales (grupo control B) y 70 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, 59 varones y 11 mujeres, con una edad media de 63,1 ± 10,6 años, ingresados por un motivo distinto de la hemorragia digestiva (grupo control C; tabla I). El diagnóstico etiológico de la hemorragia digestiva se realizó mediante endoscopia practicada en las primeras 24 h del ingreso. Se consideró el

diagnóstico de úlcera cuando la lesión tenía un diámetro igual o superior a 5 mm. Se confirmó mediante histología la benignidad de las úlceras gástricas. El diagnóstico de hipertensión portal se realizó mediante ecografía o gastroscopia. Los pacientes del grupo control B (5 controles por caso) estaban seleccionados, ajustados por el tipo de lesión, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal o erosiones gastroduodenales. Ninguno de los pacientes del grupo control C (2 controles por caso) presentaban lesiones pépticas en la gastroscopia. En la mayoría de los pacientes con erosiones o úlcera gastroduodenal se investigó la infección por *H. pylori*, pero no de forma homogénea; no se consideraron los resultados en el estudio. Se solicitó consentimiento informado por escrito, siempre que la situación clínica del paciente lo permitiese, previamente a la práctica de la gastroscopia.

A todos los pacientes y a sus familiares se les realizó, durante el ingreso, una encuesta estructurada y dirigida sobre el consumo de fármacos, en concreto AINE, en la semana previa al inicio de la hemorragia digestiva (grupos A y B) o de los síntomas que motivaron el ingreso hospitalario (grupo C).

## Estudio estadístico

Los datos se estudiaron analizando la significación estadística de las diferencias porcentuales obtenidas al comparar los resultados obtenidos en los diferentes grupos, aplicando las pruebas de la  $\chi^2$ , exacta de Fisher y de McNemar. Consideramos los resultados como estadísticamente significativos cuando obteníamos una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Diagnóstico endoscópico

La hemorragia digestiva en el grupo de 35 pacientes con cirrosis hepática (grupo A) estuvo originada por úlcera gástrica en 16 casos, úlcera duodenal en 14 casos y por erosiones gástricas o duodenales en 5 casos. En el grupo control B se incluyó a 175 pacientes, 80 con úlcera gástrica, 70 con úlcera duodenal y 25 con erosiones gástricas o duodenales (tabla I).

### Consumo de AINE

Referían consumo de AINE 15 pacientes (42,8%) del grupo con cirrosis hepática y hemorragia digestiva alta (HDA) por erosiones o úlceras gastroduodenales (grupo A), 102 pacientes (58,2%) del grupo sin cirrosis hepática con HDA por erosiones o úlceras gastroduodenales (grupo B) y 6 pacientes (8,5%) del grupo con cirrosis hepática sin HDA (grupo C). Existían diferencias con significado estadístico al comparar el consumo de AINE del grupo A con el del grupo C ( $p = 0,0001$ ); las diferencias significativas se mantuvieron al valorar por separado el consumo de AINE no AAS y de AAS. No se detectaron diferencias significativas al comparar el grupo A con el B ( $p = 0,06$ ). Estos datos se relacionan y amplían en la tabla II.

## DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* y el consumo de AINE, incluido el AAS, son las principales causas de la patología péptica gastroduodenal. En España es anecdótico detectar úlceras gastroduodenales, con o sin hemorragia digestiva, no relacionables con estos dos agentes etiológicos<sup>7</sup>. Se admite que aproximadamente el 50% de las hemorragias

TABLA II. Consumo de AINE en los distintos grupos de pacientes

	Grupo A Cirrosis con HDA (n = 35)	Grupo B No cirrosis con HDA (n = 175)	Grupo C Cirrosis sin HDA (n = 70)	p A frente a B	p A frente a C
AINE (totales)	15 (42,8%)	102 (58,2%)	6 (8,5%)	NS	0,0001
AINE no AAS	7 (20,0%)	41 (23,4%)	1 (1,4%)	NS	0,002
AAS	8 (22,8%)	61 (34,8%)	5 (7,1%)	NS	0,02
AAS (100-300 mg)	4 (11,4%)	27 (15,4%)	4 (5,7%)	NS	NS
AAS (> 300 mg)	4 (11,4%)	34 (19,4%)	1 (1,4%)	NS	0,04

HDA: hemorragia digestiva alta; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; NS: no significativo.

digestivas por enfermedad péptica gastroduodenal podría justificarse por el consumo de AINE y que la indicación de estos fármacos debe restringirse en la población con mayor riesgo de complicaciones como son los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa, hemorragia digestiva, consumo simultáneo de anticoagulantes, edad avanzada o con enfermedades graves.

Se considera clásicamente que la enfermedad ulcerosa gastroduodenal es más frecuente en determinadas enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal crónica, la artritis reumatoidea y la cirrosis hepática; y los mecanismos patogénicos involucrados en cada caso son discutibles.

Estudios recientes confirman la mayor prevalencia de la enfermedad ulcerosa en la población con cirrosis hepática, con predominio de las úlceras gástricas sobre las duodenales. En su etiopatogenia se considera la influencia de la infección por *H. pylori*, del etilismo crónico, de factores humorales asociados a la hipertensión portal y de la gastropatía congestiva<sup>8-13</sup>.

En distintos estudios se comunica que en la población con cirrosis hepática e hipertensión portal podría disminuir la resistencia de la mucosa gástrica frente a agentes gastrolesivos. Payen et al<sup>14</sup> comunican que la mucosa gástrica de pacientes con cirrosis hepática y gastropatía congestiva podría ser más susceptible al AAS que la de la población sana<sup>14</sup>, mientras que Calatayud et al<sup>15</sup>, en experimentación animal, detectan menos daño por la aspirina en la mucosa gástrica de ratas con hipertensión portal, aunque con mayor tendencia de las lesiones al sangrado. Chen et al<sup>16</sup> observan que el grado de hipertensión portal influiría en la patogenia de las úlceras gástricas, pero no duodenales, en los pacientes con cirrosis hepática<sup>16-17</sup>.

Los resultados de los estudios sobre la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población con cirrosis hepática y su relación con la enfermedad ulcerosa en estos pacientes son discordantes<sup>11-13,18-20</sup>. La mayoría de los estudios muestra una prevalencia similar a la presente en la población general y en un metaanálisis reciente se constata la influencia de la infección por *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal de los pacientes con cirrosis hepática<sup>6</sup>.

Se dispone de menos información sobre el consumo de AINE y riesgo de enfermedad ulcerosa o hemorragia digestiva en la población con cirrosis hepática. La prescripción de estos fármacos en pacientes cirróticos, especialmente con deterioro de la función hepática, no es recomendable. Se alterarían su farmacocinética y sus valores plasmáticos, con potencial incremento de efectos

adversos, por lo que se puede originar un deterioro de la función renal, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y probablemente un mayor riesgo de hemorragia digestiva por la existencia de gastropatía de la hipertensión portal o alteraciones de la coagulación presentes en estos pacientes. La aparente disminución de la resistencia de la mucosa gástrica en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal podría ser una situación muy favorable para el desarrollo de lesiones pépticas por AINE. En nuestro estudio detectamos que el porcentaje de pacientes con cirrosis hepática sin HDA y consumo de AINE es del 8,5%, similar al 11% observado por De Ledinghen et al<sup>21</sup>, en un estudio sobre influencia de los AINE en la hemorragia digestiva varicosa. Este porcentaje es muy inferior al detectado en los pacientes con cirrosis hepática y HDA por afección péptica gastroduodenal que resultó del 42,8%, que a su vez es algo inferior al observado en el grupo control, ajustado por tipo de lesión, de la población general con HDA por patología péptica gastroduodenal que resultó del 58,2%. Constatamos asimismo la ausencia de predominio de la enfermedad ulcerosa duodenal sobre la gástrica en los pacientes con cirrosis hepática, como se observa en la población general. Este dato apoyaría la importancia de la disminución de la resistencia de la barrera mucosa gástrica en la patogenia de la patología péptica de los pacientes con cirrosis hepática.

Nuestro estudio no está diseñado para valorar si la prevalencia de la enfermedad péptica gastroduodenal es superior en la población con cirrosis hepática o si el riesgo de esta enfermedad, con o sin HDA, tras consumo de AINE o infección por *H. pylori* es superior al que presenta la población general. Observamos que el consumo de AINE en los pacientes con cirrosis hepática es relativamente bajo, sólo del 8,5%, y que su influencia en la hemorragia digestiva por patología péptica gastroduodenal es inferior a la existente en la población general (el 42,8 frente al 58,2%). El bajo tamaño muestral dificulta que se alcancen diferencias significativas. Podemos concluir que los AINE, como sucede en la población general, desempeñan un importante papel en el desarrollo de la afección péptica, al menos con hemorragia digestiva, de la población con cirrosis hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004;28:121-4.
2. Lanás A, Hirschowitz B. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:375-81.

3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Sing G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340:1888-99.
4. Gomollón García F, Lanás Arbeloa A. Efectos de los antiinflamatorios no esteroideos en el tubo digestivo. Tipos de lesiones. *Gastroenterol Hepatol.* 1995;18 Supl 1:7-17.
5. Kitano S, Dolgor B. Does portal hypertension contribute to the pathogenesis of gastric ulcer associated with liver cirrhosis? *J Gastroenterol.* 2000;35:79-86.
6. Vergara M, Calvet X, Roque M. *Helicobacter pylori* is a risk for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:717-22.
7. Arroyo MT, Forne M, Martín de Argila C, Feu f, Arenas J, De la Vega J, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in Southern-Europe. *Helicobacter.* 2004;9:249-54.
8. Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaudette MT, Richardet JP, et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1118-23.
9. Dore MP, Mura D, Deledda S, Maragkoudakis E, Pironti A, Realdi G. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:521-4.
10. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1565-8.
11. Wu CS, Lin CY, Liaw YF. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:424-7.
12. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2024-30.
13. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1219-25.
14. Payen JL, Cales P, Pienkowski P, Sozzani P, Kervran A, Frexinos J, et al. Weakness of mucosal barrier in portal hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effects of propranolol and enprostil. *J Hepatol.* 1995;23:689-96.
15. Calatayud S, Ramírez MC, Sanz MJ, Moreno L, Hernández C, Bosh J, et al. Gastric mucosal resistance to acute injury in experimental portal hypertension. *Br J Pharmacol.* 2001;132:309-17.
16. Chen LS, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:59-64.
17. Chen LS, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of duodenal ulcer in cirrhotic patients and its relation to *Helicobacter pylori* and portal hypertension. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1995;56:226-31.
18. Shahin WA, Abdel-Baset EZ, Nassar AK, Atta MM, Kabil SM, Murray JA. Low incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:479-84.
19. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, et al. Epidemiology of peptic ulcer in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93: 2501-7.
20. Calvet X, Navarro M, Gil M, Mas P, Rivero E, Sanfeliu I, Brullet E, et al. Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;26:1249-54.
21. De Ledinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebert-Bories MP, Nouisbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut.* 1999;44: 270-3.