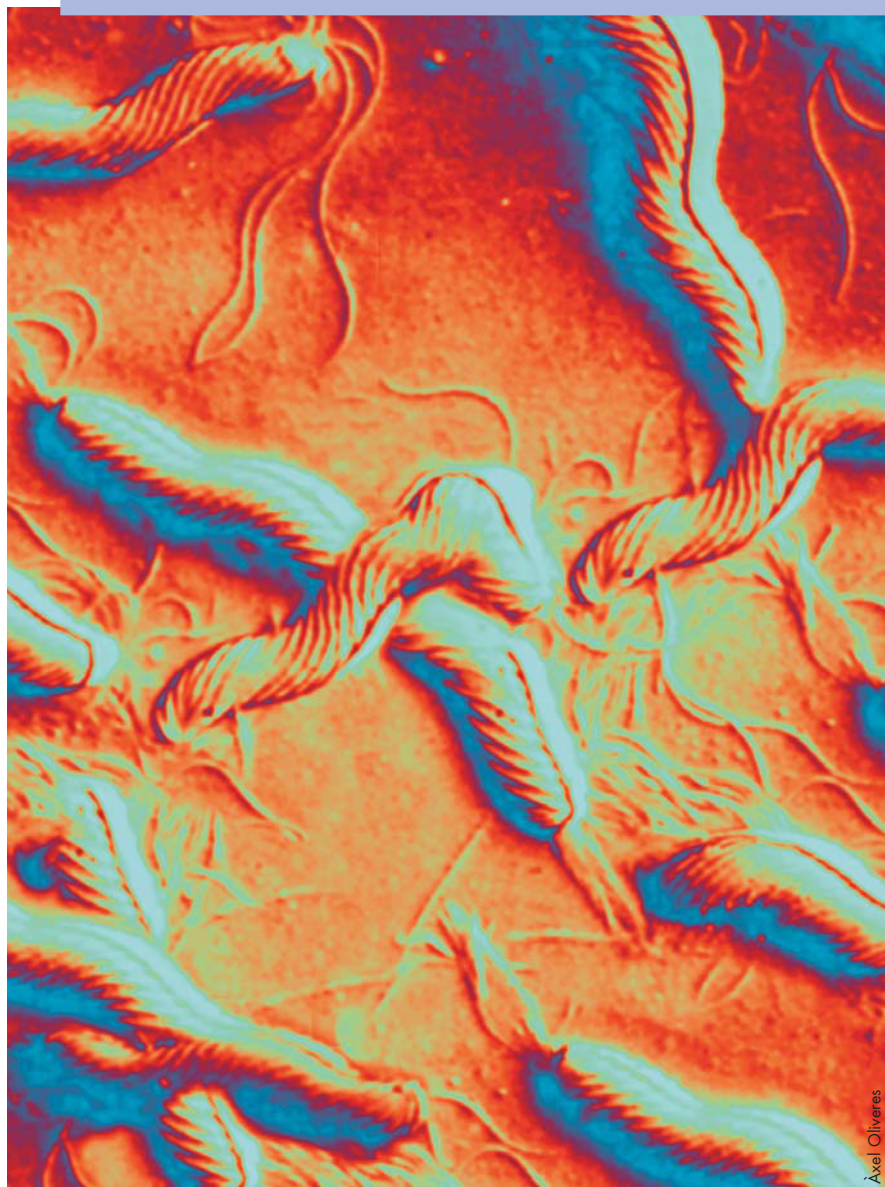


# La recidiva hemorrágica por úlcera péptica en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*



Àxel Oliveres

XAVIER CALVET<sup>a</sup> Y JAVIER P. GISBERT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Malalties Digestives.  
Corporació Parc Taulí. Sabadell.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital de la Princesa. Madrid.

La hemorragia digestiva por úlcera péptica es una patología grave y una causa de hospitalización frecuente en nuestro medio. Los avances en el conocimiento de su fisiopatología y diversas innovaciones terapéuticas nos permiten actualmente mejorar su pronóstico y prevenir su recidiva de manera efectiva.

## Conceptos clave

- La infección por *Helicobacter pylori* y los AINE son las causas más frecuentes de hemorragia digestiva por úlcera. El consumo de alcohol y el tabaco aumentan el riesgo de hemorragia.
- El tratamiento endoscópico disminuye la recidiva precoz, la morbilidad, la necesidad de cirugía y la mortalidad de la hemorragia digestiva por úlcera péptica.
- La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es la medida más efectiva para prevenir a largo plazo la recidiva hemorrágica.
- En pacientes con hemorragia digestiva no son infrecuentes los falsos negativos de los tests diagnósticos. Se recomienda confirmar la ausencia de *Helicobacter pylori* mediante al menos dos pruebas distintas.
- En pacientes con hemorragia previa que requieren tratamiento continuado con AINE o aspirina es indispensable mantener profilaxis con un inhibidor de la bomba de protones.

## Epidemiología y patogenia

Se calcula que más del 50% de la población mundial presenta infección por *Helicobacter pylori*, y que al menos un 10% de los sujetos infectados presentará alguna manifestación ulcerosa a lo largo de su vida. En consecuencia, la úlcera gastroduodenal es una patología de gran prevalencia. La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera; se calcula que la incidencia de hemorragia por dicha causa en nuestro medio oscila entre los 50 y los 60 casos por 100.000 individuos/año<sup>1</sup>.

Las causas fundamentales de la úlcera péptica –que será, a su vez, responsable del episodio hemorrágico– son la infección por *H. pylori* y los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en especial los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la aspirina. Es posible que los nuevos antidreperivos que inhiben la recaptación de la serotonina incrementen, asimismo, el riesgo de hemorragia<sup>2,3</sup>. Estudios recientes han demostrado que el tabaquismo y la ingesta de altas dosis diarias de alcohol aumentan el riesgo de dicha complicación<sup>4</sup>.

## Prevención de la recidiva precoz

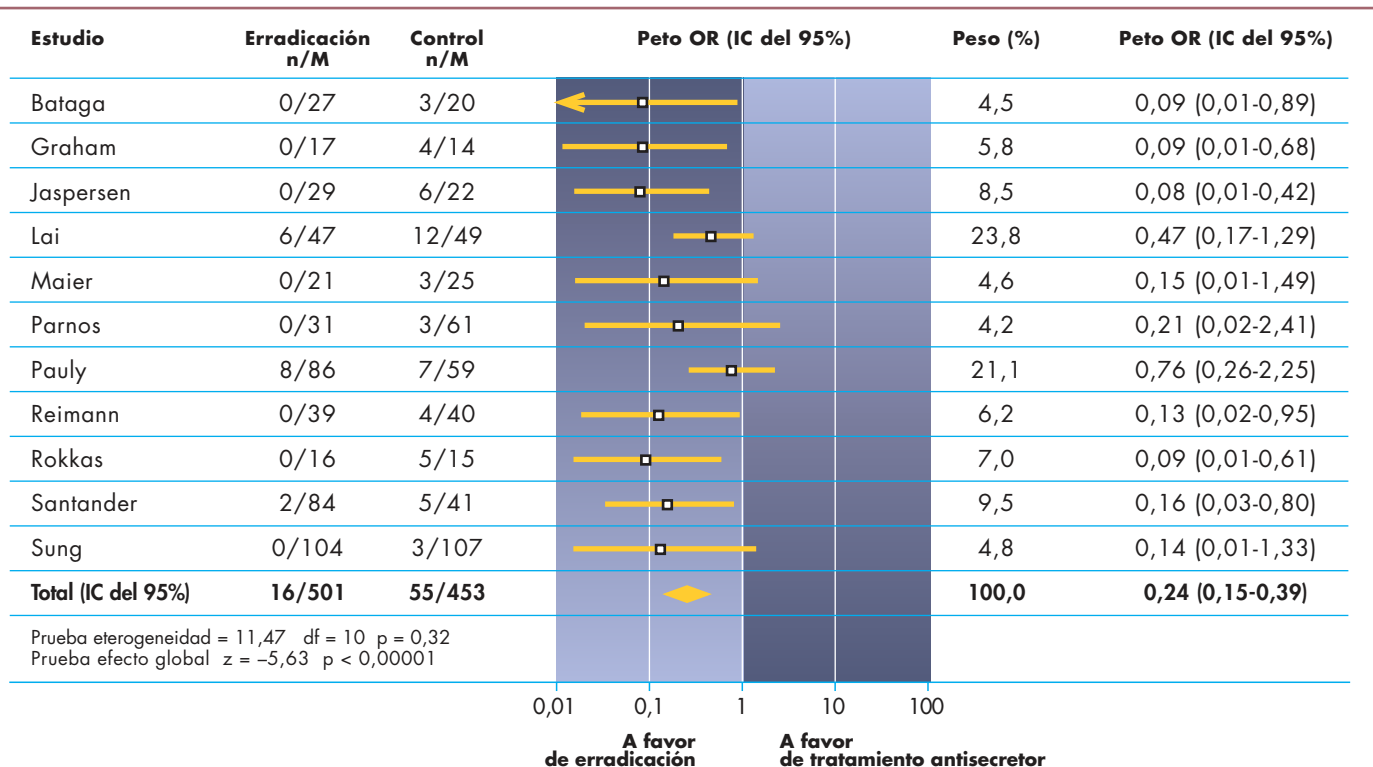
La endoscopia precoz es hoy día la piedra angular del tratamiento inicial de la hemorragia digestiva alta, ya que permite un adecuado diagnóstico y, en muchos casos, tratamiento. El tratamiento endoscópico reduce las tasas de recidiva, la morbilidad, la necesidad de cirugía y la mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal<sup>5</sup>.

El papel del tratamiento médico es más controvertido. Existen evidencias de que el tratamiento antisecreto disminuye la recidiva de la hemorragia por úlcera péptica, especialmente en el caso de los inhibidores de la bomba de protones y de la somatostatina. Sin embargo, su efecto sobre las necesidades de cirugía y la mortalidad siguen siendo controvertidos<sup>6-8</sup>. Además, ni la dosificación de dichos fármacos ni sus indicaciones están bien definidas. Es posible que la utilización de un inhibidor de la bomba de protones en perfusión (omeprazol 80 mg e.v. en bolo y 8 mg/h en perfusión continua durante 72 h) reduzca la tasa de recidiva hemorrágica en pacientes de alto riesgo de recurrencia tras el tratamiento endoscópico<sup>9</sup>.

## Prevención de la recidiva hemorrágica a largo plazo

La medida más efectiva para la prevención a largo plazo de la recidiva hemorrágica en pacientes con úlcera péptica e infección por *H. pylori* es la erradicación de la infección. Un metaanálisis muy reciente demuestra que el tratamiento de erradicación reduce de manera marcada y significativa el riesgo de hemorragia cuando se compara con el tratamiento antisecreto (*odds ratio*: 0,24; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,15-0,39), con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 11 para evitar un episodio de hemorragia (fig. 1)<sup>10</sup>. La diferencia es incluso más evidente cuando se comparan los pacientes en los que se ha conseguido la erradicación con aquellos en los que no se ha conseguido (*odds ratio*: 0,11; IC del 95%, 0,07-0,17).

**Figura 1.** Metaanálisis sobre la eficacia del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* para la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.



## Diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva

El diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica presenta algunas particularidades destacables. Las estrategias recomendadas en este contexto específico se detallan a continuación (fig. 2).

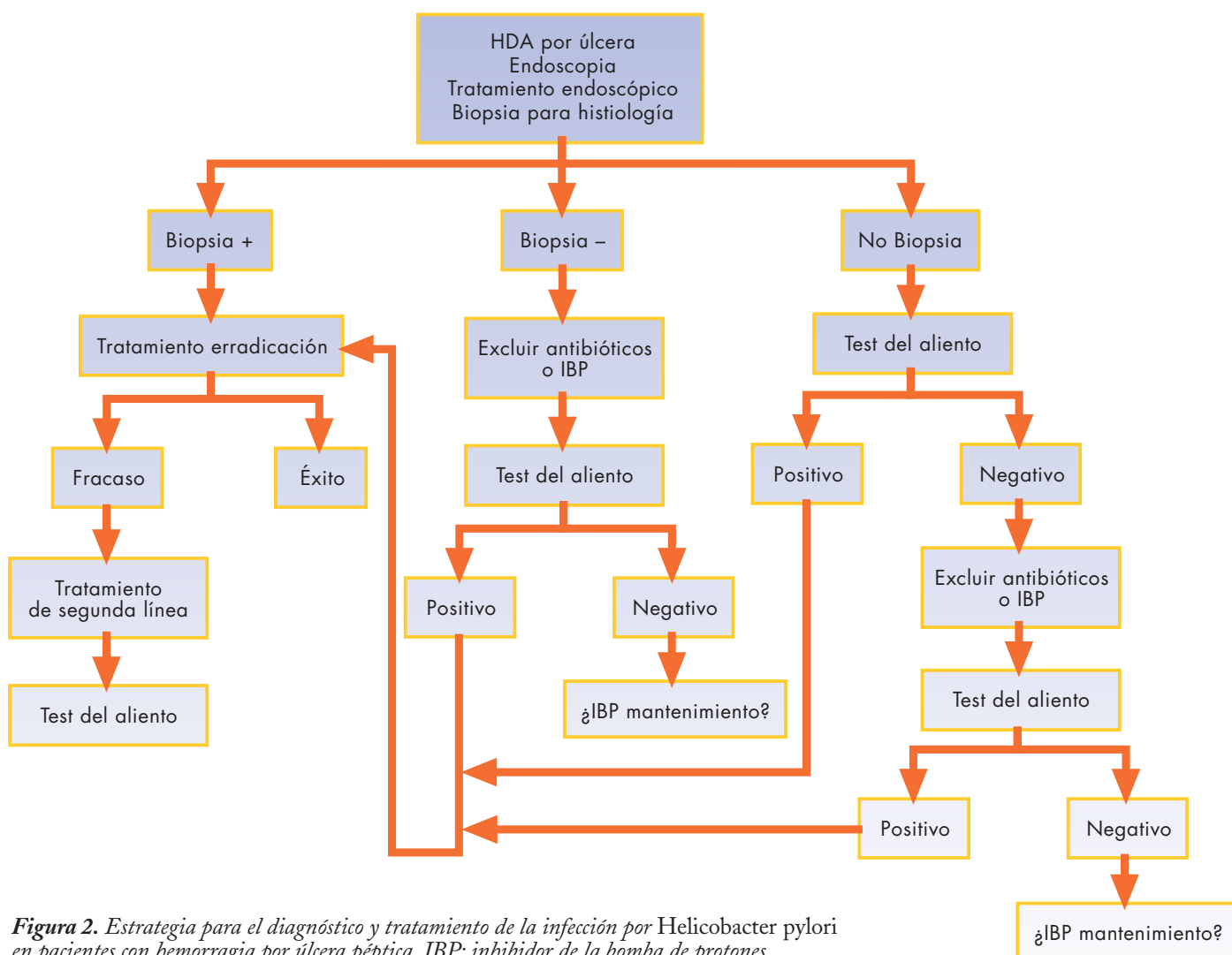
### Diagnóstico

Durante la endoscopia inicial se obtendrán, si el estado del paciente lo permite, al menos dos biopsias antrales para estudio histológico. No se recomienda el test rápido de la ureasa porque tiene una baja sensibilidad en pacientes con hemorragia digestiva<sup>11,12</sup>. El estudio adicional de dos biopsias de cuerpo gástrico podría aumentar la sensibilidad diagnóstica de la histología.

En nuestro medio, la prevalencia de la infección por *H. pylori* oscila entre más del 95 y el 85-90% para pacientes

con úlcera duodenal o duodenitis y pacientes con úlcera gástrica, respectivamente<sup>13</sup>. En pacientes con hemorragia se han descrito valores similares<sup>14</sup>. Dada esta alta prevalencia, el riesgo de padecer infección por *H. pylori* de los pacientes con hemorragia producida por úlcera –incluso ante un primer resultado negativo de las pruebas de detección basadas en la biopsia gástrica– sigue siendo elevado. Se recomienda, por tanto, descartar siempre la posibilidad de un test falsamente negativo mediante una segunda prueba. En los pacientes en los que el estudio histológico haya sido negativo o no haya podido realizarse, la prueba de elección sería el test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup>, que es el test no invasivo que presenta una mayor sensibilidad y especificidad. Las pruebas de detección de antígeno de *H. pylori* en heces podrían ser también de utilidad, pero la experiencia con dichas pruebas es limitada y los resultados que se obtienen discordantes, por lo que serán necesarios estudios adicionales antes de que puedan ser recomendados como alternativa<sup>15-17</sup>.

Es necesario recordar que los inhibidores de la bomba de protones, los antibióticos y, en menor grado, los antagonistas H<sub>2</sub> son la causa de resultados falsamente negativos de los tests de detección de *H. pylori*<sup>18,19</sup>. Se recomienda sus-



**Figura 2.** Estrategia para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia por úlcera péptica. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*En pacientes con úlcera gástrica se realizará gastroscopia para descartar neoplasia.



pende los antisecretores durante 2 semanas, y 4 semanas en el caso de los antibióticos antes de cualquier prueba diagnóstica.

### Tratamiento

El tratamiento de la infección por *H. pylori* debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones de consenso más recientes. En nuestro medio, la pauta que se recomienda es un inhibidor de la bomba de protones a dosis plenas, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1g, todo ello cada 12 h durante 7 días. En caso de alergia a la penicilina, deberá sustituirse la amoxicilina por metronidazol 500 mg cada 12 h<sup>20</sup>.

### Confirmación del éxito del tratamiento

En pacientes que han presentado hemorragia digestiva por úlcera se recomienda confirmar la curación de la infección por *H. pylori*. La prueba de confirmación se ha de realizar al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento erradicador. La prueba diagnóstica de elección es el test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup>. En pacientes que requieren una segunda endoscopia (p. ej., aquéllos con úlcera gástrica en los que es obligado realizar endoscopia y biopsia para descartar neoplasia) se puede evaluar la curación mediante estudio histológico. En los pacientes con fracaso del primer tratamiento se indicará una terapia de segunda línea con un inhibidor de la bomba de protones cada 12 h, tetraciclina 500 mg/6 h, metronidazol 500mg/8 h y subcitrat de bismuto 120 mg/6 h durante 7 días<sup>20</sup>. Una vez confirmada la erradicación de la infección por *H. pylori*, no es necesario mantener el tratamiento antisecretores profiláctico dado que la recidiva de la úlcera tras la erradicación es extremadamente rara si el paciente no recibe antiinflamatorios<sup>21</sup>.

## Papel de los antiinflamatorios no esteroideos

Como norma general, si es posible, deberá suspenderse el tratamiento con AINE o aspirina, así como otros inhibidores de la ciclooxigenasa cuyo potencial gastrolesivo es menos conocido. En este sentido, se ha sugerido que tanto el metamizol<sup>22</sup> como el paracetamol a dosis superiores a 2 g/día<sup>23</sup> pueden aumentar el riesgo de hemorragia digestiva por úlcera péptica.

En pacientes en los que se necesita mantener el tratamiento continuado con AINE o aspirina la curación de la infección por *H. pylori* puede tener un efecto protector<sup>24</sup>, pero éste es insuficiente para prevenir completamente la recidiva hemorrágica. Por tanto, es indispensable asociar al tratamiento erradicador profilaxis continuada con antisecretores. Los fármacos con un mejor perfil de tolerancia y eficacia para la profilaxis de la recidiva hemorrágica son, sin duda, los inhibidores de la bomba de protones<sup>25</sup>.

El papel de los nuevos inhibidores del COX-2 (coxibs) no está aún bien definido en la profilaxis de la recidiva hemorrágica en pacientes que requieren AINE de forma continuada. Así, en pacientes con antecedentes de hemorragia parece razonable mantener un inhibidor de la bomba de protones tanto si van a recibir un AINE clásico como si reciben un COX-2<sup>26</sup>. Se ha sugerido, además, que en pacientes con hemorragia recidivante por AINE, a pesar de la terapia adjunta con un inhibidor de la bomba de protones, la combinación más adecuada podría ser la asociación de un COX-2 y un inhibidor de la bomba de protones<sup>25</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

1. Czernichow P, Hochain P, Noursbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:175-81.
2. De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
3. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JL. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323:655-8.
4. Andersen IB, Jorgensen T, Bonnevie O, Gronbaek M, Sorensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000;11:434-9.
5. ●● Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-48.
6. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-26.
7. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roqué M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
8. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-71.
9. ●● Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
10. ● Khorrami S, Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication and prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer. A meta-analysis. *Gut* 2001;49(Suppl 2):A61.
11. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-70.
12. Leung WK, Sung JJ, Siu KL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1914-8.
13. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, de la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal: prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:161-5.
14. Gisbert JP, González L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:717-24.
15. Vaira D, Malferttheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirsch AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999;354:30-3.
16. Forné M, Domínguez J, Fernández-Bañares F, Lite J, Esteve M, Gali N, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and post-treatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2200-5.
17. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2829-38.
18. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998;129:547-50.
19. Manes G, Balzano A, Iaquinio G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:73-9.
20. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R, y grupo del la conferencia española de consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la conferencia española de consenso. *Med Clin (Barc)* 2000;114:185-95.
21. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
22. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated to analgesics, preferential Cox-2 inhibitors and non-aspirin antiplatelet therapy. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A595.
23. García Rodríguez LA, Hernández Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
24. ●● Chan FK, To KF, Wu JCY, Leung WK, Lee YT, Yung MY, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy reduce the long term risk of ulcers? A double blind randomized trial. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A143.
25. ● Laine L. Approaches to non-steroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
26. ● Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroideos: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastrointest Endosc* 2001;24:22-36.