

# Prevención primaria y secundaria del sangrado gastrointestinal alto no variceal, uso o abuso

Emiro Alfonso Meisel Chinchilla, MD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterólogo Clínico. Universidad de Caldas.  
Gastrocoop Pereira - Centro de Especialistas de  
Risaralda

E-mail: emeisel12@gmail.com

Fecha recibido: 16-11-09

Fecha aceptado: 20-11-09

En la presente edición de la revista, los doctores Herrera Escandón y Bejarano Castro nos hacen un llamado de atención sobre el uso de medicamentos profilácticos para hemorragia digestiva alta no variceal (1).

En un periodo corto de tiempo se evaluó el factor causal de este evento, el papel de medicamentos autoprescritos o bajo prescripción médica como factores importantes en el desarrollo de esta complicación y la racionalidad en la utilización de medicamentos profilácticos, algunos de ellos de alto costo y no exentos de efectos secundarios indeseables.

Las úlceras agudas de estómago y duodeno en pacientes quemados fueron primero descritas por Swan en 1823; pero la primera serie de 10 pacientes fue publicada por Curling en 1842; y se convirtió en la más frecuente y temida complicación gastrointestinal, ya que puede presentarse hasta en el 12% de los pacientes quemados severos (>30% de su superficie), siendo el sangrado la manifestación inicial en las  $\frac{2}{3}$  partes de ellos. Hallazgos similares se han presentado en pacientes con trauma encefalocraneano o sometidos a cirugías de sistema nervioso central, úlceras de Cushing, y en pacientes críticamente enfermos, las denominadas úlceras por estrés, con tasas de mortalidad altas por esta complicación (2). El sangrado no variceal gastrointestinal alto en términos globales no ha disminuido en su morbilidad y mortalidad en los últimos 30 años; esta cifra permanece alrededor del 6-7%, y posiblemente se deba a que hay un incremento, ya sea en la incidencia de pacientes de más edad, o en el número de enfermedades concurrentes, ambos predictores de mal pronóstico (3), a esto se agrega el papel que pueden jugar medicamentos como el ASA y los AINES, que en la publicación de la Clínica Rafael Uribe U. es un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de sangrado, presente en el 27,5% de los pacientes del estudio. Se conoce que alrededor del 25% de quienes consumen estos fármacos desarrollan efectos adversos gastrointestinales, con una frecuencia de complicaciones mayor en el primer mes de uso y en forma de dosis dependiente. Para el desarrollo de esta gastroenteropatía también se han encontrado pacientes con mayor riesgo como son: edad mayor de 65 años, historia de enfermedad ulcerosa péptica complicada, previo sangrado gastrointestinal, enfermedad cardiovascular asociada, uso concomitante de ASA antiplaquetarios y warfarina; con riesgos potenciales aditivos a mayor número de dichos factores, en especial si hay historia de úlcera péptica complicada, ciclo corto de corticoides o AINES.

El papel de los corticosteroides permanece controversial, pero al parecer se ha reportado riesgo cuando se usa a dosis moderadamente altas, y en especial, si asocia con uso de ASA/AINES, generando un riesgo dos veces mayor; el uso de anticoagulantes orales

solos genera un riesgo relativo de sangrado de 3,3, pero esta cifra llega a 12,7 si se combinan con AINES (4).

El término *enfermedad mucosa relacionada con estrés* es el más utilizado para referirse a una condición que va del rango de injuria relacionada con estrés (daño mucoso superficial) hasta las úlceras por estrés (daño mucoso focal profundo). De esta entidad no está clara la fisiopatología, y puede ocurrir rápidamente después de un insulto severo como trauma, cirugía, sepsis o quemaduras, y se desarrolla en el 75-100% de los pacientes en las primeras 24 horas de admisión a la UCI (5-7).

La Sociedad Europea de Cuidado Médico Intensivo sugiere que los siguientes factores se asocian a mayor riesgo: Ventilación mecánica mayor a 48 horas, presencia de coagulopatía, neurocirugía, cualquier clase de shock, sepsis, politrauma, cuadriplejía, quemadura severa, falla multiorgánica; y también ha agregado el antecedente de úlcera gástrica o duodenal, cirrosis hepática y la presencia de falla renal.

En un reciente metanálisis de alta calidad del Eastern Association for Surgery of Trauma, se seleccionaron 46 estudios y se encontró, en el análisis de factores de riesgo, una recomendación nivel 1 de profilaxis a todo paciente con ventilación mecánica, coagulopatía, injuria cerebral traumática y quemadura mayor; recomendación nivel 2 en pacientes politraumatizados, sepsis y falla renal; recomendación nivel 3 en caso de Score APACHE II o ISS (Score de severidad de injuria) elevado, y requerimientos de altas dosis de corticosteroides. Para saber qué agentes utilizar hacen recomendación nivel 1 a los inhibidores bomba de protones, antagonistas de receptores H2 y agentes citoprotectores por igual; como recomendación nivel 2 no utilizar compuestos con aluminio en pacientes en diálisis; y como recomendación nivel 3 que el inicio de alimentación enteral sola es insuficiente, por su poco aumento del PH, y a pesar de ejercer papel protector debe considerársele solo como un adyuvante. En cuanto a la duración del uso de medicamentos no hay recomendación nivel 1; recomendación nivel 2 continuarla mientras esté con ventilación mecánica o mientras permanezca en la UCI; recomendación nivel 3 hasta que tolere la nutrición enteral; en este punto, algunos aconsejan su utilización hasta por una semana, pero existe consenso en que el tiempo de duración debe individualizarse (16).

El trabajo referente más importante fue el de la doctora DJ Cook que encontró una incidencia de sangrado de 1,5% en un estudio de 2.252 pacientes, con OR de 15,6 en caso de falla respiratoria y de 4,3 en caso de coagulopatía; 3,7% de los pacientes con factores de riesgo presentaron sangrado importante, comparado con el 0,1% de aquellos con ausencia de los mismos, con una mortalidad del 48,5% de los pacientes que sangraron, comparando con el 9,1% sin esta complicación (8, 9). En otros estudios, la cifra fue similar:

2,6% al evaluar 27 trabajos, en estas y otras publicaciones han indicado que la coagulopatía y la falla respiratoria se han asociado a riesgo más alto (6, 7), hallazgos coincidentes con los observados en el estudio de la Clínica Rafael Uribe Uribe de la ciudad de Cali, pero con una tasa de sangrado 3 a 7 veces más altos en este estudio para los pacientes de alto riesgo (12,2%). Por ende, la importancia radica en identificar los grupos de riesgo para no obviar la necesidad de prevención, pues hasta una cuarta parte de ellos quedó en peligro, sin su respectivo tratamiento (25,6%).

Al evaluar la utilidad de medicación profiláctica, las publicaciones han sugerido que los pacientes que no están sometidos a ventilación mecánica o coagulopatía suelen estar en bajo riesgo 0,1-0,5%, y al igual que en el presente estudio 20,1% recibieron profilaxis en forma innecesaria. Si con estos medicamentos el riesgo disminuye un 50%, se requeriría un NNT de 900 para prevenir un sangrado significativo. El peligro de sangrado en los grupos de alto riesgo suele estar alrededor del 2 al 3,7%, por tanto, en este grupo se benefician mucho más con un NNT de 30. Así que la decisión de restringir la profilaxis a pacientes críticamente enfermos con al menos uno de estos factores de riesgo, sería una recomendación a seguir (7).

El objetivo es tratar de mantener un PH mayor a 4 lo cual disminuye la retrodifusión de iones hidrógeno e inactiva la pepsina, y es importante en este aspecto el porcentaje de tiempo con este PH alto en el curso del día. El aumento del PH intragástrico al parecer no se ha asociado a aumento de la incidencia en neumonía nosocomial, de acuerdo a metanálisis publicados luego de usar antisecretorios como la ranitidina, con incidencia de 19,1%, comparado con neutralizantes del ácido como el sucralfate con 16,2%. Medidas muy simples, como elevar la cabecera de la cama un 30% o más puede reducir el desarrollo de esta complicación respiratoria (11, 13).

Es fundamental, al momento de elegir la medicación, tener presente que, los pacientes de UCI tienen disfunción hepática en un 19% y disfunción renal en un 40%, pero si se asocia sepsis al diagnóstico la cifra alcanza el 73% y 60% respectivamente (11).

Misoprostol no ha mostrado beneficio en profilaxis de enfermedad mucosa relacionada con estrés, pero sí tiene su papel en profilaxis primaria y secundaria de la gastroenteropatía por ASA/AINES (10).

El sucralfate protege la mucosa gástrica sin aumentar el PH, no se puede usar si no hay vía oral o no se dispone de sonda nasogástrica; su dosis habitual es la de 1 gm cada 6 horas; se han descrito efectos colaterales como el desarrollo de constipación, obstrucción de la sonda, bezoar e hipofosfatemia, y en caso de disfunción renal pueden haber toxicidad por aluminio. Con este medicamento se ha encontrado que puede disminuirse la absorción de warfarina, fenitoína,

digoxina, quinidina y fluoroquinolonas, afectando su acción (10, 11).

Los antiácidos necesitan también sonda nasogástrica, requieren administración cada 1 a 2 horas, y con volúmenes altos dependiendo de la determinación del PH intragástrico, por ende, requieren monitoreo y titulación; tienen potencial de toxicidad por aluminio, alteración electrolítica, diarrea y oclusión de la sonda; por todo esto hoy día son poco recomendados (10, 11).

Los antagonistas de receptores H2 son de los más ampliamente usados; así lo encontramos en el trabajo de los doctores Herrera y Bejarano (49,8% de la totalidad de los pacientes), con eficacia demostrada, pero con grandes limitaciones, la más significativa es su potencial taquifilaxis la cual significa no poder mantener el PH mayor a 4 a la dosis usual de 50 gm IV cada 8 horas. Este fenómeno de tolerancia se debe al aumento de la liberación endógena de histamina para competir con estos antagonistas por los receptores, y ello suele ocurrir en las primeras 48 horas. A pesar de aumentar la dosis no inhibe la secreción ácida vagalmente mediada, por tanto es menos eficaz en profilaxis luego de neurocirugía y trauma encefalocraneano. Sus efectos adversos más frecuentemente descritos son la cefalea, mareo, diarrea, náuseas y estreñimiento; raramente se ha reportado el desarrollo de trombocitopenia, alteración de función hepática y nefritis intersticial; su eliminación es renal y si hay alteración disminuye el aclaramiento, obligando a hacer ajuste de dosificación. La cimetidina y la ranitidina tienen potencial inhibitorio del sistema citocromoxidasa hepático, y a pesar de que este último lo hace en menor proporción, tienen el potencial de aumentar los niveles de midazolam, metoprolol, nifedipina, teofilina y fenitoína, lo cual no se ha visto con la nizatidina y la famotidina. Se han descrito manifestaciones neurológicas con estos medicamentos como distonia, agitación y alucinaciones, y alteración cardiovascular como bradicardia e hipotensión arterial luego de uso endovenoso (10, 11, 14).

Los inhibidores de bomba de protones son los medicamentos de elección en la mayoría de los desórdenes gastrointestinales relacionados con el ácido, son los más potentes disponibles, con la ventaja de que dan aumento sostenido del PH desde la primera dosis luego de su administración endovenosa o parenteral a los efectos colaterales son raros, incluyendo cefalea, diarrea, náuseas, estreñimiento, prurito; no ha sido reportada taquifilaxis con su uso; su metabolismo no permite la necesidad de hacer ajuste de la dosis en ancianos, ni en caso de falla renal o en disfunción hepática moderada. El metabolismo a nivel del hígado se hace a través del CYP2C19 y del CYP3A4; en el caso de omeprazol disminuiría el aclaramiento de la carbamazepina, diazepam y fenitoína; en el caso del lansoprazol a la teofilina; el pantoprazol lo hace en la fase II no saturable y lo hace de más bajo

potencial sobre CYP450, por ende, con menor interacción medicamentosa, no es acumulativo y no necesitando hacer ajustes en las circunstancias antes anotadas. Se dispone de presentación para uso endovenoso del omeprazol, esomeprazol, pantoprazol; no el lansoprazol, pero sí en jarabe; ya existen grupos que recomiendan su uso a través de sonda nasogástrica, luego de mezclar los gránulos o disolver las tabletas en líquido débilmente ácido, por ejemplo, jugo de manzana como vehículo. El uso de IBP administrado vía oral ha demostrado su utilidad en profilaxis primaria y en el decremento de la posibilidad de resangrado, profilaxis secundaria (10-12, 14, 15).

In vitro, el perfil de la agregación plaquetaria es profundamente afectado por el ambiente ácido, se reduce en 75% con PH de 6,8 a 7,4, y prácticamente desaparece con PH menor a 5,9, llevando también a desagregación de las previamente agregadas. Este es un proceso reversible al retornar al nivel normal de 7,4. Antagonistas de receptores H2, como la ranitidina mantienen niveles con PH arriba de 4 en aproximadamente el 65% del día, comparado con el 95% al usar inhibidores de bomba de protones (7).

El sangrado, de presentarse, aumentaría la estancia hospitalaria en UCI en 4 a 8 días, con el respectivo aumento de costos. El impacto económico del manejo hospitalario de un paciente con sangrado digestivo alto es de alrededor de US\$ 5.000, basados en 150.000 admisiones hospitalarias/año y un costo de US\$ 750 millones en Estados Unidos. En Canadá, se estima que la cifra es alrededor de US\$ 3.000 en pacientes de corta estancia, teniendo en cuenta que la presencia de esta complicación aumenta la estancia hospitalaria entre 4 a 8 días, y en pacientes mayores de 65 años y con enfermedades comórbidas acrecienta dicho valor; su alto costo social en morbimortalidad y el costo financiero motiva la optimización del uso de la profilaxis primaria.

Los medicamentos antes descritos tienen similar efecto profiláctico en el desarrollo de enfermedad mucosa relacionada con estrés y su complicación hemorrágica; el agente ideal debe ser aquel que sea efectivo en la reducción del riesgo, con bajo potencial de efectos colaterales e interacciones medicamentosas, con características farmacocinéticas que faciliten el uso en pacientes con disfunción de órganos vitales, y que sea costo-efectiva, no solo en los costos de adquisición y disponibilidad, sino también en los indirectos de administración y monitoreo. Finalmente, la elección del medicamento y la duración de su uso deben ser individualizadas, por todo lo analizado previamente.

Cada institución debe establecer qué pacientes están en riesgo y se beneficiarán del uso de medicamentos profilácticos para las úlceras por estrés; el estudio de la Clínica Rafael Uribe Uribe de Cali ha sido el primer paso para saber qué sucede en nuestro medio sobre el uso de medicamentos profilácticos para el desarrollo de sangrado gastrointestinal

no variceal, específicamente en la profilaxis primaria de pacientes en riesgo.

A pesar del corto espacio en la selección de pacientes y el seguimiento de solo diez días, este estudio puede ser el inicio de una línea o líneas de investigación en las que se puedan seleccionar los pacientes de UCI y comparar con otros servicios, también incluir pacientes en riesgo como aquellos con quemaduras mayores; y así mismo, determinar localmente el uso y el abuso de profilaxis primaria en otras circunstancias como la gastroenteropatía por ASA/AINES y sus repercusiones en costo-efectividad.

## REFERENCIAS

1. Herrera A, Bejarano M. Uso de medicamentos profilácticos para hemorragia digestiva en pacientes hospitalizados en la Clínica Rafael Uribe Uribe de Cali. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 340-346.
2. Barkun AN, et al. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2): 1505-84.
3. Chang FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications. Review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(10): 1051-64.
4. Barletta JF, et al. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care* 2002; 6(6): 526-30.
5. Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit; an update on prophylaxis. *Adv Crit Care* 2007; 18(2): 119-26.
6. Constantin VD, et al. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(3): 279-84.
7. Cook DJ, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian critical care trials group. *N Eng J Med* 1994; 330(6): 377-81.
8. Cook DJ, et al. Stress ulcer prophylaxis in the critical ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91: 519-27.
9. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004; 26(2): 197-213
10. Brett S. Science review: the use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care* 2005; 9(1): 45-50.
11. Lantidis GI, et al. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3): 286-96.
12. Cook DJ, Laine LA. Nosocomial Pneumonia and the role of gastric PH. A meta-analysis. *Chest* 1991; 100(1): 7-13.
13. Ojako K, et al. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2008; 17(2): 142-7.
14. Metz DC. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric secretions. *Digestion*. 2002; 62(2-3): 73-81.
15. Guillaumondegui OD, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis .EAST practice management guidelines committee. 2008. [www.east.org](http://www.east.org)