

# Profilaxis de hemorragia digestiva alta

## Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding

Pablo Young<sup>1</sup>, Vanesa Pantano<sup>1</sup>, Débora Pellegrini<sup>1</sup>, Adriana Turiaci<sup>2</sup>, Claudia Waisman<sup>2</sup>, Nicolás Marín Zucaro<sup>1</sup>, Franco Giuliani<sup>1</sup>, Soledad Raña<sup>3</sup>, Adriana Falak<sup>4</sup>, Silvina Paz<sup>5</sup>, Federico Bottaro<sup>1</sup>, Julio E. Bruetman<sup>1</sup>

Fronteras en Medicina 2018;13(2):86-89

### INTRODUCCIÓN

Las úlceras de estrés (UE), también conocidas como lesiones mucosas relacionadas con el estrés; se definen como lesiones inflamatorias superficiales agudas de la mucosa gástrica que se producen cuando un individuo está sujeto a demandas fisiológicas anormalmente elevadas<sup>1</sup>.

Habitualmente ocurren en el fondo y el cuerpo del estómago, pero algunas veces se desarrollan en el atrio, duodeno o esófago distal<sup>2</sup>. La apariencia histológica y macroscópica de las lesiones son similares a las asociadas con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, a diferencia de estas últimas, las lesiones inducidas por estrés a menudo causan más congestión y hemorragia, y finalmente involucran múltiples sitios en el tracto gastrointestinal superior. Existen, también, tipos específicos, por ejemplo, la úlcera de Cushing, que está asociada con lesiones del SNC y a menudo se presenta como una única lesión profunda en el duodeno o en el estómago; y por otro lado, la úlcera de Curling, que está asociada a quemaduras extensas, es morfológicamente similar a otras lesiones inducidas por el estrés, pero puede aparecer en el esófago, el estómago, el intestino delgado o el colon<sup>3</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de las lesiones inducidas por el estrés en los pacientes internados, se ha postulado su origen multifactorial. De ellos, los más importantes son la hipersecreción ácida, el defecto en los mecanismos de protección de la mucosa, y la reducción del flujo sanguíneo que provocan erosiones que progresan a la ulceración y al sangrado<sup>1,4,5</sup>.

Distintos estudios han mostrado que dentro de las 24 horas de su ingreso a una unidad crítica, entre el 75% al 100% de los pacientes tienen evidencia de lesiones mucosas relacionadas con el estrés<sup>6</sup>. De ellas un 50% tiene evidencia de sangrado reciente en endoscopia, ocurriendo un sangrado clínicamente significativo en, aproximadamente, el 1 al 4% de estos pacientes, aumentando significativamente la morbilidad y el tiempo de internación de los pacientes afectados<sup>7-12</sup>. En este grupo que sería de alto riesgo, el número necesario para tratar (NNT) es 55, o sea debo tratar a 55 pacientes para evitar un sangrado significativo. En la otra punta del espectro, la incidencia de sangrado gastrointestinal, reportada en pacientes no críticos o de bajo riesgo, internados en las salas generales, es baja (alrededor del 0.1 al 0.4%) con un NNT de 2000<sup>13-16</sup>.

La evidencia muestra que, a través de los años, el riesgo de sangrado por UE ha disminuido (del 20-30% en la década del 70 al 1.5-14% en los 90) y esto se piensa que es debido al mejor tratamiento de las patologías de base sumado al apropiado uso de la profilaxis<sup>6</sup>.

Muchos estudios muestran que existe una prescripción inadecuada de profilaxis de hemorragia digestiva alta (HDA) en salas de internación general. La frecuencia de prescripción resulta excesivamente alta en pacientes sin indicación<sup>17-19</sup>. Inclusive aquellos que la requieren, no la tienen, lo que se observa con menor frecuencia. Además muchos pacientes son dados de alta con terapia de supresión ácida como parte de su medicación habitual, sin tener una indicación precisa<sup>19</sup>.

Un metaanálisis no encontró evidencia de la superioridad

1. Servicio de Clínica Médica.
  2. Servicio de Farmacia,
  3. Servicio de Terapia Intensiva.
  4. Auditoría.
  5. Servicio de Gastroenterología.
- Hospital Británico der Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393. Email: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/03/2018 | Aceptado: 26/05/2018

**Tabla 1.** Interacciones más relevantes con omeprazol.

Droga	Efecto	Recomendación
Itraconazol cápsulas	Disminuye la absorción de itraconazol c,apsulas por aumento del pH.	Administrar itraconazol jarabe.
Posaconazol jarabe	Disminuye la absorción del posaconazol jarabe por aumento del pH.	Rotar a ranitidina.
Metotrexato	Disminuye la eliminación del metotrexato.	Rotar a ranitidina.
Voriconazol	Aumenta los niveles de ambas drogas.	
Riesgo de toxicidad	No superar los 20 mg de omeprazol y dosar voriconazol.	
Tacrolimus	Disminución del metabolismo del tacrolimus, aumentando la concentración plasmática.	Rotar a pantoprazol.
Micofenolato mofetil (MMF)	Reducción de la absorción del MMF.	Preferentemente utilizar micofenolato sódico con cubierta entérica. Si no, dosar el micofenolato.
Dasatinib	Disminución de la absorción de dasatinib por aumento del pH.	Preferentemente utilizar antiácidos 2 horas antes o 2 horas después del dasatinib. De ser necesario administrar ranitidina 4 horas después del dasatinib.
Atazanavir con ritonavir	Disminuye la absorción de atazanavir por el aumento de pH.	Máxima dosis de omeprazol 20 mg, separar la administración en 12 hs.
Ciclosporina	Aumento de la concentración plasmática de ciclosporina por inhibición del metabolismo.	Aumentar la frecuencia de los dosajes de ciclosporina al inicio o suspensión de tratamiento con omeprazol.
Citalopram/escitalopram	Aumento de la concentración plasmática de citalopram/escitalopram.	Rotar a pantoprazol.
Clopidogrel	Probable reducción de efecto antiagregante de clopidogrel.	Rotar a pantoprazol.

dad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) por sobre los antagonistas del receptor histamina-2 (ARH2) en términos de profilaxis de hemorragia digestiva secundaria a UE y mortalidad en pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados intensivos<sup>20</sup>. Más allá de ello, y debido a que la evidencia también muestra que, como resultado de una mayor supresión ácida en comparación a los ARH2, el uso de los IBP da como resultado un control más rápido de los síntomas de la enfermedad ulcerosa péptica y mayores tasas de curación de úlceras, los preferimos como fármacos de elección<sup>21,22</sup>. El metabolismo de los IBP se realiza a través de las enzimas hepáticas del citocromo P450, y el CYP2C19 tiene el papel dominante. Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes con inhibidores de la bomba de protones (IBP) son raras (**Tabla 1**). Por ejemplo, algunos datos sugieren una disminución de la activación del clopidogrel cuando se utiliza junto a omeprazol, debido a que comparten el metabolismo hepático. Los IBP pueden disminuir la absorción de ciertos inhibidores de la proteasa en pacientes con VIH y la administración concomitante de IBP con dosis altas de metotrexato parece correlacionarse con la eliminación tardía del metotrexato y su consiguiente toxicidad. Probablemente el efecto adverso más importante de los IBP sea la infección por *Clostridium difficile* (ICD). Un metaanálisis determinó que los IBP son un factor de riesgo para la adquisición de ICD. El análisis mostró una asociación significativa entre el uso de IBP y el riesgo de desarrollar ICD (*odds ratio* [OR] =1.26; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.12-1.39; p<0.001)<sup>23</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta es que el tiempo de utilización de los IBP está directamente relacionado con la

**Tabla 2.** Efectos adversos asociados a IBP.

Aumento de infección por <i>Clostridium difficile</i> .
Aumento del riesgo de neumonía intrahospitalaria.
Hipomagnesemia.
Hiponatremia (raro).
Nefritis intersticial.

posibilidad de desarrollar ICD, como quedó demostrado en un estudio de la Mayo Clinic<sup>24</sup>. Los IBP pueden causar hipomagnesemia debido a la reducción de la absorción intestinal de este mineral<sup>25</sup>. Aunque controversial, algunos estudios observan un aumento del riesgo de neumonía intrahospitalaria<sup>2,26</sup>. El omeprazol es un inhibidor de la CPY2C19, capaz de aumentar los niveles plasmáticos de citalopram/escitalopram en 120 veces, incrementando su toxicidad y la posibilidad de desarrollo de síndrome serotoninérgico<sup>27</sup>. Véase en **Tabla 2** un listado de efectos adversos asociados a IBP<sup>28-37</sup>.

## DESARROLLO

Con el objeto de resolver esta problemática en nuestra institución, un grupo interdisciplinario (Comité de Farmacia y Terapéutica) sistematizó y homogeneizó a través del análisis de la evidencia existente la práctica médica en lo referente a los factores de riesgo y la profilaxis de UE en los distintos tipos de pacientes hospitalizados (**Tabla 3**)<sup>1-44</sup>. Esta guía fue consensuada con los servicios clínicos y quirúrgicos, adecuándola e implementándola posteriormente. Para finalizar, recientemente se han publicado dos metaanálisis<sup>45,46</sup>. El primero, a través del análisis de 57 trabajos que incluyeron 7293 pacientes en el contexto de la Terapia Intensiva, mostró con moderada calidad de evidencia que

**Tabla 3.** Guía de Profilaxis para Hemorragia Digestiva Alta en Pacientes Internados. Comité de Farmacia y Terapéutica. Año 2016. Farmacia y Terapéutica@hbritanico.com.ar

Diagnóstico	Edad	Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia respiratoria aguda.</li> <li>Paciente en ARM o VNI aguda.</li> <li>Coagulopatía en paciente no cirrótico:</li> <li>Plaquetas &lt; 50.000.</li> <li>Quick &gt; 1,5 veces el basal.</li> <li>KPTT &gt; 2 veces el basal.</li> <li>Trauma de cráneo con pérdida de conciencia o Glasgow ≤ 10.</li> <li>Traumatismo medular agudo.</li> <li>Politraumatismo que requiera UTI.</li> <li>Quemaduras &gt; 30% de SCT.</li> <li>Neurocirugía.</li> <li>Shock.</li> <li>Sepsis*.</li> <li>Falla renal aguda (CICr &lt; 30 ml/min).</li> <li>Falla hepática aguda.</li> <li>Internación para trasplante.</li> <li>Cirugía cardíaca.</li> <li>Paciente con 2 o más de los siguientes factores: uso de AINE, uso de corticoides (CTC), anticoagulación (ACO), uso de antiagregantes, síntomas digestivos.</li> </ul>	Cualquiera	Omeprazol (20 mg VO o 40 mg EV por día)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente en UTI o severamente enfermo.</li> <li>Uso de AINE.</li> <li>Anticoagulación</li> </ul>	>60 años	Omeprazol (20 mg VO o 40 mg EV por día)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de AINE en paciente sin síntomas digestivos, ni uso de CTC, ACO ni antiagregantes.</li> <li>Uso de antiagregantes en paciente sin síntomas digestivos, uso de CTC ni ACO</li> </ul>	≤60 años	No IBP
<p><b>Notas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La vía EV sólo utilizarla cuando exista contraindicación para VO.</li> <li>- Interacciones con IBP (ver cuadro recomendaciones).</li> <li>- Se recomienda reducir el uso de AINE a la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible.</li> <li>- Reevaluar continuidad de tratamiento previo con ranitidina/IBP.</li> <li>- La ranitidina puede desarrollar taquifilaxia después del 7mo día de tratamiento.</li> <li>- En pacientes con úlcera péptica o HDA en los últimos dos meses continuar tratamiento con IBP durante la internación y reevaluar su continuidad al egreso.</li> <li>- La presente guía contiene recomendaciones generales que deben adaptarse a cada caso en particular; según el juicio del equipo médico tratante.</li> </ul> <p>* Sepsis se define como la disfunción orgánica que puede llevar a la muerte, provocada por la respuesta desregulada del huésped a una infección, reflejada en el deterioro de ≥2 puntos en el SOFA o qSOFA38.</p>		

los IBP son más efectivos comparados con otras drogas para prevenir el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo, pero pueden aumentar el riesgo de neumonía<sup>45</sup>. El segundo hace notar que, aunque la profilaxis de HDA se utiliza en el mundo entero, no existe evidencia firme sobre sus beneficios y riesgos<sup>46</sup>. A la luz de la eviden-

cia reciente se aguardan revisiones sistemáticas de alta calidad que provean datos de indicación de profilaxis en todos los contextos clínicos, y hasta que las tengamos el balance de riesgos y beneficios del uso rutinario de profilaxis es una cuestión abierta, sin bien creemos que esta guía es lo que más se acerca a lo publicado en la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kleiman RL, Adair CG, Ephgrave KS. Stress ulcers: current understanding of pathogenesis and prophylaxis. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:452-60.
- Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;210:48-52. Review.
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. Developed through the ASHP commission on therapeutics and approved by the ASHP board of directors on november 14, 1998. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:347-79.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options (Review). *J Physiol Pharmacol* 2011;62(6):591-9.
- Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit. *J Crit Care* 2005;20:35-45.
- Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1396-400.
- Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30:S351-5.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-14.
- Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003;29:1306-13.

10. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22.
11. Krag M, Perner A, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:186-90.
12. Liu B, Liu S, Yin A, Siddiqi J. Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2015;19:1-13.
13. Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med* 2006;1:13-20.
14. Gardner TB, Robertson DJ. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: less may be more. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2206-8.
15. Herzig SJ, Rothberg MB, Fleinbloom DB, et al. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med* 2013;28:683-90.
16. Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid suppressive therapy for stress ulcer prophylaxis in noncritically ill patients. *Ann Pharmacother* 2015;49:1004-8.  
Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence. *J Hosp Med* 2007;2:86-92.
17. Eid SM, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010;49:2561-8.
18. Fossmark R, Waldum H. The distressing overuse of gastric acid inhibitors. *Dig Dis Sci* 2013;58:600-1.
19. Villamañán E, Ruano M, Lara C, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:652-8.
20. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1197-205.
21. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990;99:345-51.
22. Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
23. Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2018;98:4-13.
24. Barletta JF, El-Ibri SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1085-90.
25. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-
26. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120-8.
27. Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaquer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome Serotoninérgico: reporte de 4 casos y revisión de la literatura (Review). *An Med Interna* 2008;25:125-30.
28. Gullotta R, Ferraris L, Cortelezzi C, et al. Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:325-9.
29. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, et al. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacol* 2006;40:1261-6.
30. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2533-49.
31. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6(2):17-21.
32. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy? *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:203-13.
33. Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl.):S373-8.
34. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt DH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Eng J Med* 1994;330:377-81.
35. Suzuki K, Doki K, Homma M et al. Coadministration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:44-9.
36. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management (Review). *J Hematol Oncol* 2009;2:10.
37. Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:259-71.
38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
39. Lou W, Xia Y, Xiang P, et al. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill Chinese patients: a randomized, double-blind study evaluating esomeprazole and cimetidine. *Curr Med Res Opin* 2018;20:1-7.
40. Barbateskovic M, Marker S, Jakobsen JC, et al. Stress ulcer prophylaxis in adult intensive care unit patients - a protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;25. doi: 10.1111/aas.13109.
41. Masood U, Sharma A, Bhatti Z, et al. A Successful Pharmacist-Based Quality Initiative to Reduce Inappropriate Stress Ulcer Prophylaxis Use in an Academic Medical Intensive Care Unit. *Inquiry* 2018;55:46958018759116.
42. Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018;22(1):20. doi: 10.1186/s13054-017-1937-1.
43. Sridharan K, Sivaramkrishnan G, Gnanaraj J. Pharmacological interventions for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a mixed treatment comparison network meta-analysis and a recursive cumulative meta-analysis (Review). *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(2):151-8.
44. Buendgens L, Tacke F. Do we still need pharmacological stress ulcer prophylaxis at the ICU? *J Thorac Dis* 2017;9(11):4201-4.
45. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Correction to: Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2018;44(2):277-8.
46. Marker S, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in adult hospitalised acutely ill patients-protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):118.