

Factores de riesgo asociados para sangrado gastrointestinal: úlceras de estrés y sangrado macroscópico en pacientes adultos hospitalizados

Dr. Juan José Salas Covarrubias¹, MC Ana Bertha Irineo Cabrales², Dr. Carlos Zambada Senties³, Dr. Candelario Salazar Millán⁴, Dra. Cristal García Urquidez, MPSS Yedith Vianey Peña María, MPSS Janeth Margarita Lizárraga Gallo, MIP Ramona Judith Rodríguez Nava.

¹Cirujano General, Adscrito al HGZ + MF # 5, IMSS, Guerrero Negro, BCS-Titular del curso de Cirugía General Coordinación Universitaria del Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa (CUHC), 2º. Año de la Maestría en Ciencias Médicas UAS, ²Cirujana General- Jefatura de Enseñanza CUHC, Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas UAS, ³Cirujano General Catedrático Titular y Asesor de la Maestría en Ciencias Médicas UAS, ⁴Cirujano General Jefe del Servicio de Cirugía CUHC, 2º. Año de la Maestría en Ciencias Médicas UAS.

La práctica diaria de la Medicina condiciona por una parte, una responsabilidad inmensa y por la otra parte, de cierta forma, se cae en el uso rutinario de diversos medicamentos, originado entre otras causas por una carencia de uniformidad en los protocolos clínico-diagnóstico terapéutico, deficientes hábitos prescriptivos, difusión de información sesgada por representantes de las empresas farmacéuticas y una inadecuada supervisión en los patrones prescriptivos de los médicos. Debido a que una inapropiada prescripción de medicamentos y la variabilidad de la práctica médica reducen la calidad de la atención e incrementa sus costos, cada vez se hace más necesario el establecimiento de medidas para efectuar su corrección¹.

El uso de medicamentos en la prevención de sangrado gastrointestinal agudo continúa siendo un reto importante para los médicos clínicos y sus decisiones terapéuticas^{2,3}. El sangrado clínicamente importante representa en Estados Unidos de América un ingreso hospitalario de 300,000 pacientes por año⁴. Alrededor de 1.85 millones de pacientes en un año estuvieron en alto riesgo de desarrollar sangrado digestivo por úlceras de estrés². Dado que la frecuencia de sangrado gastrointestinal es baja, tanto para sangrado macroscópico (casi 5%), como

para de sangrado clínicamente importante (1.5%), la prescripción de la terapia supresora de ácido es cada vez mas indiscriminada.

Esto impacta en los costos de las instituciones de salud, que atraviesan por una crisis económica⁵⁻¹⁰. La sobrepoblación de los hospitales y la ausencia de un consenso son los causantes principales de una prescripción médica no razonada, inapropiada y sin beneficio alguno para los pacientes de los diferentes servicios: llámense de urgencias, medicina familiar, especialidades o áreas de hospitalización^{2,4,8-11}.

Un manejo basado en la medicina de evidencia debe de ser aplicado a los estudios disponibles en la literatura médica para orientar a los médicos a tomar juicio acerca de la eficacia y seguridad de los estudios reportados para mejorar nuestras decisiones clínicas en lo referente a la supresión de ácido aplicado a los pacientes hospitalizados³. Los medicamentos profilácticos de sangrado gastrointestinal son sobreutilizados, probablemente por su alta tolerabilidad y sus efectos colaterales poco frecuentes, en donde no se tiene una indicación real para su aplicación tanto de bloqueadores de los receptores h2 (como la ranitidina) así como inhibidores de bomba como el omeprazol⁽⁸⁻¹²⁾. Sin embargo, en los ancianos está descrito que los bloqueadores h-2

pueden producir reacciones adversas, sobretodo al utilizarse simultáneamente con otras drogas¹³. Desde la aparición de ranitidina en nuestro medio en los 70 y de omeprazol en los 90, han sido medicamentos prescritos con mucha frecuencia y de forma innecesaria hasta en un 65% en México¹¹. Su utilidad en enfermedad ulcerosa péptica, estados hipersecretorios y enfermedad por reflujo esófago-gástrico es indudable. Sin embargo, se utilizan sin corroborar las impresiones clínicas con alguna prueba diagnóstica más sensible y específica y mucho menos sin determinar los valores predictivos de las pruebas diagnósticas de estas enfermedades^{4,14}.

La terapia supresora de ácido es utilizada para la prevención de sangrado gastrointestinal, evitando así el desarrollo de úlceras gástricas agudas, tanto para úlceras de estrés en pacientes en estado crítico como para gastropatías por antiinflamatorios no esteroideos y en el periodo postoperatorio^{4,5, 12, 15, 17-18, 24-29}.

Ciertos subgrupos de pacientes ancianos, como los que tienen antecedentes de úlceras gastroduodenales previas, al estar hospitalizados ameritan terapia supresora de ácido por el uso de antiinflamatorios no esteroideos, los cuales se consideran de alto riesgo para desarrollar sangrado gastrointestinal⁽¹⁸⁻²²⁾.

Revisemos la farmacología de los dos fármacos mas utilizados para prevenir sangrado gastrointestinal: los inhibidores de bomba de protones bloquean los mediadores de las vías colinérgica y de histamina-2 en la producción de ácido así como en la inhibición de la secreción gástrica en la vía final común de la bomba ATP-asa H⁺/K⁺. En contraste, los antagonistas de los receptores H-2 no pueden bloquear los sitios de los receptores, que no sean mediados por histamina. Pareciera que la pérdida rápida de la supresión ácida por los antagonistas de los receptores H-2 fuera la causante de la tolerancia mayor de la ranitidina. Dicha tolerancia no ocurre con los inhibidores de bomba de protones ya que son inhibidores irreversibles de la bomba H⁺/K⁺ adenosin-trifosfato. Sin embargo, al limitarse la disminución en la biodisponibilidad de los inhibidores de bomba a nivel intragástrico tiene como consecuencia una alta frecuencia de problemas en el vaciamiento gástrico, en pacientes

críticamente enfermos. Es conocido que tanto la secreción ácida diurna como la nocturna contribuyen a los desórdenes relacionados con la secreción ácida.

La secreción ácida es producida a un nivel basal continuo y se incrementa después de la ingesta de alimentos. Cuando un alimento de contenido proteico es ingerido se liberan aminoácidos que a su vez estimulan la liberación de gastrina, la cual es liberada por las células G del antro gástrico, simultáneamente se estimularán las células enterocromafines del estómago para la liberación de histamina.

Una vía descubierta recientemente está regulada por la pituitaria y es a través del polipéptido adenilciclase activado el que es liberado vía neural, juega un rol de mayor importancia en la secreción de histamina nocturna. Las células parietales localizadas en el cuerpo y en el fondo gástrico son las generadoras de la producción de ácido. En respuesta a varios estímulos, estas células secretan iones de hidrógeno¹⁴. Las células enterocromafines, que están en proximidad a las células parietales, también secretan histamina, uniéndose a receptores específicos en la célula parietal. El mecanismo dominante en la secreción ácida parece ser la liberación de histamina de las células enterocromafines estimuladas por gastrina. El calcio también juega un papel importante en la secreción ácida gástrica, estimulando a la célula parietal para liberar ácido o actuando a través de la célula G para estimular la liberación de gastrina. Respecto al perfil farmacológico de los inhibidores de bomba se basan en un anillo benzimidazol, siendo una prodroga que debe ser primero activada en un ambiente ácido. Después de la administración se difunde en las células parietales a través de su membrana baso lateral. Esta base débil se une fuertemente a la bomba de protones (a través de la enzima adenosin trifosfato) e inhibe su capacidad de producir secreción ácida. El metabolismo hepático para inactivar los metabolitos ocurre en dos formas vía citocromo P-450 y vía conjugación del sulfato.

Dentro de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del omeprazol hay una alta biodisponibilidad (77%) y niveles mas altos de fijación a las proteínas séricas (cerca del 98%)¹⁹. Su tiempo de eliminación medio es de una hora aproximadamente, teniendo una mínima interacción

con el sistema del citocromo P-450, sin efectos con los alimentos ni con sus metabolitos activos. No tiene interacciones con otras drogas por lo que es útil en pacientes en estado crítico que utilizan varios medicamentos simultáneamente. Se activa químicamente en el organismo, se acumula rápido en el ambiente ácido del canalículo luminal de la membrana de la célula parietal. La droga activada se fija de forma covalente con residuos de cisteína en la transmembrana dominios 5 y 6 en la subunidad alfa de la molécula de adenosin trifosfato¹³. La razón por la que los inhibidores de bomba de protones son más poderosos en la supresión ácida gástrica es debido a que inhibe los receptores de acetilcolina, histamina y gastrina que se encuentran presentes en la superficie de la mucosa de la célula parietal. Mientras que los bloqueadores de H-2 como la ranitidina no bloquean receptores de acetilcolina ni gastrina y la activación de uno de ellos conlleva a la secreción de ácido¹³.

Ranitidina por su parte tiene un anillo furano en su estructura, es un antagonista de la histamina a nivel de los receptores H-2, que actúa por competencia con aquellos, uniéndose a los receptores, y al no permitir la acción de la histamina, la secreción de ácido clorhídrico se inhibe de forma poderosa. Ranitidina inhibe la secreción ácida tanto basal y estimulada por pentagastrina, histamina y alimentos, siendo 4-10 veces más activa que cimetidina. Después de su administración oral, la máxima concentración plasmática se alcanza dentro de la 1ª. y 2ª hora y de 20-30 minutos cuando es administrada intravenosamente; los alimentos no interfieren con su absorción, posterior a su administración oral de 150mg las concentraciones plasmáticas oscilan entre 400ng/ml, la biodisponibilidad es del 50% y su volumen de distribución es de 1.2 a 1.8 l/Kg. Ranitidina se une a las proteínas plasmáticas en un 15%, la mayoría de la dosis se elimina a través de la orina sin cambios. Es necesario ajustar la dosis en daño renal de acuerdo a la depuración de creatinina. Las reacciones adversas presentadas son: cefalea, vértigo, rash cutáneo y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, edema angioneurótico, bronco espasmo e hipotensión), además de fiebre y choque anafiláctico²⁶.

Definición de úlceras gástricas por estrés:

La enfermedad de la mucosa relacionada con

el estrés se refiere al desarrollo de lesiones gástricas específicas y discretas en respuesta al estrés severo de otros órganos y sistemas. De acuerdo a la fisiopatología de las lesiones por estrés es una enfermedad de la mucosa gástrica compleja, una forma de gastropatía hemorrágica que puede ocurrir en pacientes que tienen un evento de mayor estrés tales como trauma cráneo-encefálico, falla orgánica, sépsis y/o quemaduras, que producen disminución de flujo sanguíneo gástrico, isquemia de la mucosa gástrica con hipo perfusión y lesión en la reperfusión²⁴. Dentro de las anomalías observadas se encuentran aquellas con disturbio en la motilidad gástrica más edema de mucosa, el cual es debido a la hipo-albuminemia.

Existen dos tipos de enfermedad por úlceras de estrés: el primero son aquellos pacientes con lesiones gástricas superficiales que usualmente son difusas, por lo que este tipo de pacientes están considerados de bajo riesgo de presentar sangrado gastrointestinal importante. El segundo tipo consiste enfermedad por úlceras de estrés de mayor profundidad con tendencia a ser más focales, este tipo de úlceras presentan un riesgo alto de sangrado clínicamente importante. Alternativamente las lesiones pueden ocurrir en pacientes con anomalías en la coagulación que pudieran llevar a sangrado macroscópico (melena o hematemesis) o a sangrado clínicamente importante.

Existen tres tipos de sangrado gastrointestinal por úlceras de estrés:

Sangrado oculto: definido como prueba de Guayaco positiva en el aspirado gástrico o prueba positiva en heces. El 2do tipo es **sangrado macroscópico** el cual se refiere básicamente a hematemesis o melena y el 3er tipo es el **sangrado clínicamente importante** el cual se define como sangrado macroscópico (exactamente como la definición anterior) más cambios hemodinámicos (hipotensión, taquicardia u ortopnea), con necesidad de hemotransfusión y con descenso en la hemoglobina de >2 gr. /dl.²⁴⁰.

Ahora revisemos la literatura en busca de identificar aquellos pacientes que están en alto o en bajo riesgo de desarrollar sangrado gastrointestinal:

Cook y colaboradores⁵ realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico de cohortes, en donde su objetivo fue evaluar los factores de riesgo potenciales para desarrollar úlceras de estrés en pacientes en estado crítico.

El criterio de valoración primaria fue sangrado macroscópico definido por la presencia de melena, hematemesis, sangrado en pozos de café y sangre oculta en heces y el sangrado clínicamente importante definido como sangrado macroscópico más cambios hemodinámicos. Material y Métodos. El análisis estadístico consistió en regresión logística univariada, luego multivariado y finalmente interacción entre ambos análisis para 12 factores de riesgo potenciales los cuales se evaluaban diariamente. Se determinó significancia estadística con valor de $p = < 0.05$. Resultados: de 2,252 pacientes sólo 100 pacientes tuvieron sangrado macroscópico representando un 4.4%; (95% IC, 3.6 - 5.6%) de los cuales 87 de 100 pacientes tenían profilaxis. DE 2252 pacientes sólo 33 presentaron sangrado clínicamente importante lo que represento un 1.5%; (95% IC, 1.0 - 2.1) 23 de los cuales (69.7%) estuvo recibiendo profilaxis. La mortalidad entre los pacientes con sangrado clínicamente importante fue del 48.5% comparada con el 9.1% del resto de los pacientes ($p < 0.001$).

El análisis de regresión múltiple identificó sólo 2 factores de alto riesgo para presentar sangrado gastrointestinal: falla respiratoria: definida como intubación mecánica por más de 48hrs, un riesgo relativo de 15.6 y coagulopatía: definida como prolongación del tiempo de protrombina en más de 1.5 su control o un índice de normatividad internacional mayor a 1.5 o menos de 50,000 plaquetas por mm³, un riesgo relativo para coagulopatía de 4.3. Grado de Recomendación C- Nivel de evidencia III.

Cook y colaboradores⁶ en un gran ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado, donde su criterio de valoración primaria fue evaluar pacientes de alto riesgo para neumonía asociada a ventilación mecánica y sangrado gastrointestinal clínicamente importante. El estado basal de los grupos fue homogéneo, aleatorizado (en bloques de 6 y con estratificación), de igual forma se especifica cómo se cegaron a los grupos de

investigación. En Material y Métodos, sus criterios de inclusión fueron pacientes que se estimaba requerirían de ventilación mecánica de por lo menos 48 horas, los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de sangrado gastrointestinal al ingreso, diagnóstico de neumonía al ingreso, gastrectomizados, mal pronóstico clínico, que hubiesen estado incluidos en otro estudio, haber recibido dos o más dosis de medicamento no cegado, falta de consentimiento informado y error administrativo. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en un estudio previo con una delta de 25% respecto de sus criterios de valoración primaria, lo que les arrojó por grupo 600 pacientes, su alfa de 0.05. De 7,986 pacientes, se excluyeron 6,786 quedando dos grupos de $n = 596$ para ranitidina y $n = 604$ para sucralfato. Del total de dosis se completó el 94.2% y el 91.7% para ranitidina y sucralfato respectivamente. Diez (1.7%) de 596 pacientes tratados con ranitidina, presentaron sangrado y 23(3.8%) de 604 tratados con sucralfato, presentaron sangrado, mostrando la baja incidencia de sangrado clínicamente importante. Para aquellos que recibieron sucralfato y que presentaron sangrado clínicamente importante su riesgo relativo fue de 0.44; (95% IC, 0.21 - 0.92) un valor de $p = 0.02$, por lo que es 0.44 más probable que sangre con ranitidina que con sucralfato o es dos veces más probable que sangre con sucralfato que con ranitidina. La reducción del riesgo absoluto de 2.1% (95% IC, 0.29 - 3.97). Necesitando 48 pacientes tratados con ranitidina en lugar de sucralfato para prevenir una hemorragia, con intervalo de confianza entre 25 y 345 pacientes. Los dos factores de **alto riesgo** para sangrado gastrointestinal clínicamente importante fueron: 1º. Coagulopatía (definido como $<$ de 50 mil plaquetas o TP $>$ 1.5 y falla respiratoria (definida como ventilación mecánica por más de 48 horas). Especificando claramente el análisis por intención a tratar y magnitud. Su Grado de recomendación A - Nivel de Evidencia 1+^{31,32}.

Ben-Menachen y colaboradores²⁸ han demostrado en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y cegado donde su criterio de valoración primaria fue determinar la incidencia de sangrado clínico importante por úlceras de estrés que fuese verificado por endoscopía. Su objetivo fue determinar eficacia y seguridad de cimetidina y

sucralfato en la profilaxis por úlceras de estrés en cuidados intensivos, para lo cual se incluyeron 100 pacientes por grupo. El estado basal de los grupos fue homogéneo. El análisis estadístico se realizó con regresión logística de Cox, determinando un poder del 80% para detectar reducción en la frecuencia de sangrado del 12% del grupo control comparado con los otros dos grupos de tratamiento, el valor de alfa = 0.05 de dos colas requiriendo un mínimo de 160 pacientes por grupo. La hemorragia por úlceras de estrés fue en 6% del grupo control y 5% en el grupo que recibió sucralfato y cimetidina, reportando un riesgo relativo comparado con el grupo control de 0.83 para cada grupo; por lo que es 1.2 veces más probable que sangre con placebo que con ranitidina o sucralfato; (95% IC, 0.26 - 2.64) un valor $p = 0.75$. Análisis crítico. Sólo entraron 100 pacientes por grupo y ellos se habían planteado 160 por grupo, menciona cómo se aleatorizaron así como cegaron a los grupos de investigación, no menciona si hubo análisis por intención a tratar. Grado de recomendación b-nivel de evidencia II -.

Simons y colaboradores⁽¹⁸⁾ en un estudio retrospectivo de casos y controles, donde su objetivo fue determinar la incidencia clínica significativa de úlceras gastroduodenales por estrés en pacientes politraumatizados, su objetivo secundario fue ver el impacto de las complicaciones en el resultado final del paciente y determinar riesgo alto o bajo para desarrollar sangrado digestivo. La definición operacional de sangrado fue: sangrado macroscópico aquel con hematemesis y melena mas disminución del hematocrito, y sangrado severo aquel con presentación de perforación gastroduodenal o sangrado gastrointestinal que requiriera de hemotransfusión de más de 2 unidades de sangre. El análisis estadístico fue realizado con regresión logística, determinación de odds ratio y valor de p significativo < 0.05 . De 33,637 pacientes que reunían criterios de inclusión para trauma mayor, sólo 57 pacientes desarrollaron úlceras clínicamente significativas (0.17%) y sólo 18 pacientes tuvieron ulceración severa por estrés (0.05%), de los cuales 16 pacientes requirieron más de 2 unidades de sangre y sólo 3 pacientes presentaron perforación.

Los tres factores independientes asociados a úlceras por estrés fueron: 1º índice de severidad de

las lesiones mayor o igual a 16, con un odds ratio de 12.6, el 2º lesiones de cordón espinal, un odds ratio de 2.0 con valor de $p = 0.15$ y la edad mayor o igual a 55 años con un odds ratio de 2.4, después de la regresión multivariada. Además se identificaron patologías en donde los pacientes también se consideran de alto riesgo para sangrado; falla orgánica de dos o más órganos, odds ratio de 49.4, falla renal con un odds ratio de 45.5, falla hepática con un odds ratio de 51, falla pulmonar con un odds ratio de 30.1 y coagulopatía con un odds ratio de 26.3. Grado de recomendación C- nivel de evidencia IV+.

En el meta análisis de *Cook y colaboradores*²⁹ en donde su propósito fue resolver discrepancias en revisiones sistemáticas previas y dar una estimación del efecto de la profilaxis para úlceras de estrés en el sangrado gastrointestinal macroscópico como en el clínicamente importante, neumonía y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Se incluyeron un total de 7,218 pacientes críticamente enfermos con un amplio espectro de enfermedades, tanto médicas como quirúrgicas.

Las inconsistencias encontradas en los meta análisis previos fueron; identificación incompleta de estudios relevantes, criterios de inclusión diferentes a lengua no inglesa y ensayos clínicos no aleatorizados, así como diferentes definiciones de sangrado gastrointestinal, diferentes métodos estadísticos, obtención de información directamente con el autor. El análisis estadístico se realizó calculando riesgo relativo, valor de p de dos colas mas intervalos de confianza del 95%, finalmente se probaron los resultados de los ensayos clínicos recabados mediante el método de Fleis.

Respecto al sangrado macroscópico ranitidina redujo significativamente el sangrado comparado con placebo o no terapia, riesgo relativo de 0.58, por lo que es 1.7 más probable que sangre con un placebo que con ranitidina; (95 % IC, 0.42 - 0.79). Para los antiácidos se reportó un riesgo relativo de 0.44, por lo que es 0.44 veces más probable que sangre con ranitidina comparado con antiácidos o es 2.27 veces más probable que sangre con antiácidos que con ranitidina; (95% IC, 0.37 - 0.84). Sucralfato disminuye significativamente el sangrado macroscópico en comparación con no profilaxis,

riesgo relativo de 0.58, es 0.58 veces más probable que sangre con sucralfato comparado con placebo o es 1.7 veces más frecuente que se presente sangrado macroscópico con placebo que con sucralfato; (95% IC, 0.34-0.99). Los antiácidos mostraron tendencia a disminuir sangrado macroscópico en comparación con placebo o no terapia reportándose un riesgo relativo de 0.66, lo cual indica que es 0.66 veces más probable que sangre con antiácido que con placebo o es 1.5 veces más probable que presente sangrado macroscópico con placebo que con antiácidos; (95% IC, 0.37-1.17).

Respecto al sangrado clínicamente importante, fue definido como aquel sangrado corroborado macroscópicamente más cambios hemodinámicos, donde ranitidina fue superior a placebo, con un riesgo relativo de 0.44 por lo que es 2 veces más probable que sangre de forma clínicamente importante con placebo que con ranitidina; (95% IC, 0.22-0.88). Los antiácidos al compararse con placebo fueron mejores, con un riesgo relativo de 0.35 versus riesgo relativo de 0.66. Sucralfato se asocia con una tendencia a disminuir la incidencia de neumonía al compararlo con antiácidos con un riesgo relativo de 0.80 por lo que es 1.25 veces más probable presentar neumonía con antiácidos comparado con sucralfato; (95% IC, 0.56-1.15), la reducción del riesgo absoluto con sucralfato fue del 20%. Al comparar sucralfato versus ranitidina el riesgo relativo fue de 0.78 por lo que es 1.28 veces más probable que desarrolle neumonía con ranitidina que con sucralfato, existiendo una reduciendo el riesgo relativo a 22% con sucralfato; (95% IC, 0.61-1.01).

GRADO DE RECOMENDACIÓN A – NIVEL DE EVIDENCIA I

Gabriel y colaboradores²² han demostrado a través de un meta análisis donde su criterio de valoración primaria fue sangrado por úlcera o perforación secundarios al uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos. Obteniendo que los mayores de 60 años tienen un riesgo relativo de 5.5; (95% IC, 4.6-6.6) es decir, tienen 5.5 más veces la probabilidad de presentar sangrado gastrointestinal por úlceras gastroduodenales y perforación gastrointestinal al utilizar antiinflamatorios

no esteroideos. Respecto a las complicaciones por úlcera péptica previas tienen un riesgo relativo de 4.8; (95% IC, 4.1-5.6), es decir se tiene 4.8 veces más probable de presentar el efecto adverso con antiinflamatorios no esteroideos y aspirina que los que no toman antiinflamatorios ni aspirina. En donde el periodo de mayor riesgo fueron los primeros 3 meses de iniciar con tratamiento de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos.

GRADO DE RECOMENDACIÓN A – NIVEL DE EVIDENCIA II

García y colaboradores¹⁶ en un estudio de casos y controles, realizado en el Reino Unido, en el cual estudiaron una población de 1,457 pacientes encontrando resultados muy similares al estudio anterior; la edad de los pacientes mayor o igual a 70 años (odds ratio de 5.6) y complicaciones de úlcera previa (odds ratio de 13.5), fueron los dos factores de riesgo más importantes para presentar sangrado digestivo. De igual forma 2 meta análisis más han demostrado resultados similares, uno en 1990 por Hawkey y el otro en 1992 por Bollini; este último revisó 33 estudios de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, donde sus criterios de evaluación primaria fueron: sangrado por úlcera péptica y perforación. Resultando un RR (riesgo relativo), 3.0; (95% IC, 1.9-4.7), es decir que los tomadores de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina tiene tres veces mas la posibilidad de desarrollar sangrado o perforación gastroduodenal que los que no toman antiinflamatorios no esteroideos o aspirina.

GRADO DE RECOMENDACIÓN B- NIVEL DE EVIDENCIA II

William y colaboradores¹⁶ realizaron una revisión de la profilaxis de úlceras por estrés en el área Neuroquirúrgica de cuidados intensivos, donde se describen los factores de riesgo alto para desarrollar sangrado gastrointestinal por úlceras de estrés (úlceras de Cushing), siendo la primera causa el traumatismo craneoencefálico, que tiene un resultado en la escala de Glasgow menor a 10. Los mayores de 60 años con traumatismo cráneo encefálico, infección del sistema nervioso central y la hipotensión asociada a traumatismo craneoencefálico fueron los factores de alto riesgo

para sangrado gastrointestinal.

Cook y colaboradores²⁶ en un estudio multicéntrico de cohortes incluyeron más de 1077 pacientes formando 2 grupos, ranitidina y sucralfato. Su objetivo fue evaluar la incidencia y los factores de riesgo asociados a sangrado digestivo alto clínicamente importante para pacientes en estado crítico que requieren ventilación mecánica, el estado basal después de la aleatorización y la aplicación de la prueba de Chi cuadrada fueron homogéneos para ambos grupos. Análisis Crítico: tamaño de muestra fue adecuado, aleatorizados, cegamiento del estudio correcto, calcularon magnitud y precisión, el análisis de los datos mediante regresión logística proporcional de Cox para evaluar los potenciales factores de riesgo para sangrado de tubo digestivo alto clínicamente importante, en donde el modelo de regresión de Cox determina el efecto para cada factor de riesgo que repercutirá en la frecuencia de sangrado en el tiempo, siendo univariado y multivariado. Los criterios de inclusión y exclusión fueron claros y similares a las definiciones del grupo Canadiense de investigación de la Universidad de McMaster.

De 1,077 pacientes sólo 30 pacientes presentaron sangrado clínicamente importante (2.8%), 17 fueron diagnosticados por endoscopia, cuatro por laparotomía, tres por sigmoidoscopia, uno por marcador de células rojas con radioisótopos, tres por angiografía y dos por autopsia. El único factor de riesgo independiente en el análisis multivariado fue la creatinina sérica máxima, con un riesgo relativo de 1.16; (95% IC, 1.02-1.32). La nutrición enteral y profilaxis con ranitidina fueron factores protectores; riesgo relativo de 0.30; (95% IC, 0.13-0.67) para nutrición enteral y riesgo relativo de 0.39; (95% IC, 0.17-0.83), por lo que hay un 70% de reducción de riesgo relativo de sangrado por usar Ranitidina y nutrición enteral²⁶.

GRADO DE RECOMENDACIÓN C- NIVEL DE EVIDENCIA III

Ahora veamos que factores son considerados de alto riesgo para desarrollar sangrado de tubo digestivo tipo macroscópico:

-Traumatismo Cráneo-encefálico con escala del coma de Glasgow menor o igual a 10 puntos. (Anexo 1).

-Quemaduras de más del 30% de superficie corporal

-Hepatectomía parcial

-Politraumatismo con calificación de la gravedad de la lesión igual o mayor a 16 puntos de la escala abreviada de lesiones: la cual se utiliza para ver la gravedad de las lesiones y la supervivencia de cada paciente. Es un sistema anatómico que se basa en divisiones del cuerpo separadas y asigna valores de las diversas lesiones. Se consideran seis lesiones corporales: tórax, abdomen y pelvis visceral, cabeza y cuello, cara, pelvis ósea y extremidades y estructuras externas. La calificación más alta de la escala abreviada de lesiones de las tres regiones más gravemente afectadas se incluye en el cálculo final de la calificación de la gravedad de las lesiones. Sólo se considera una lesión por región y su resultado de eleva al cuadrado para tener el cálculo final de cada paciente^{35,36}.

-Insuficiencia renal aguda (definida como creatinina sérica > o igual a 3mg/dl. o depuración de creatinina < a 25% del valor basal.

-Transplante renal o hepático

-Falla hepática aguda (bilirrubina sérica > 3 mg./dl. ó ALT - AST > 300% del valor basal.

Veamos ahora lo reportado con respecto a ciertos subgrupos de pacientes que al estar hospitalizados tienen factores asociados a un alto riesgo de sangrado gastrointestinal y por lo tanto que ameritan profilaxis farmacológica supresora de ácido.

-Los mayores de 60 años con tratamiento reciente y/o crónico de antiinflamatorios no esteroideos son considerados de alto riesgo para desarrollar sangrado digestivo como forma de complicación de úlceras inducida por AINE, por lo que para considerarse como **indicación correcta** deberá tener indicado omeprazol después de dos o más dosis de cualquier AINE (grado de evidencia 2 B)^{19, 20, 22, 23,30}.

- La ingesta de corticoesteroides concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos se considera de alto riesgo para desarrollar la complicación de sangrado de tubo

digestivo por úlcera péptica inducida por AINE. Siendo **indicación incorrecta**: dos o más dosis de AINE concomitantemente con corticoesteroides (dos o más dosis de mineral o gluco corticoide de forma aguda) sin supresión ácida con omeprazol (grado de evidencia 2-B)³⁰.

- Los pacientes con historia de úlcera péptica diagnosticada por endoscopia son considerados de **alto riesgo** de desarrollar sangrado de tubo digestivo, por lo que para que este subgrupo se considere con **indicación correcta** deberán de tener profilaxis con omeprazol, después de recibir dos o más dosis de cualquier AINE (grado de evidencia 2 B)^{19-21,30}.

- Los pacientes con consumo de alcohol de por lo menos cada mes o mas, a razón de 3 o mas cervezas, son considerados de **alto riesgo** de desarrollar sangrado de tubo digestivo agudo cuando ingieren algún tipo de AINE, para considerarse indicación correcta deberá tener profilaxis con omeprazol o ranitidina, después de recibir dos o más dosis de cualquier tipo de AINE (grado de evidencia 2 B)³⁰.

- Los pacientes con historia de sangrado digestivo por úlcera péptica son considerados de

alto riesgo de sangrado digestivo alto recurrente, por lo que para considerarse indicación correcta en este subgrupo deberá de tener omeprazol después de recibir 2 o más dosis de cualquier AINE¹⁹⁻²³.

- Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa mas ingesta de algún tipo de AINE son considerados de **alto riesgo**, por lo que la prescripción correcta es profilaxis con omeprazol después de recibir por lo menos dos dosis de cualquier AINE¹⁹.

Pudiéramos entonces JUSTIFICAR, después de poner en la balanza los riesgos contra los beneficios a que pacientes hay que darles supresión ácida y a que pacientes NO; analicemos los siguientes criterios.

La optimización en el uso de medicamentos no es sólo una necesidad económica sino también un requerimiento ético; los recursos financieros destinados a la salud son limitados, por lo tanto el dispendio en el gasto de medicamentos puede afectar la atención en otras áreas de la salud. En nuestras Instituciones la asignación de recursos es cada vez más limitada y las necesidades en salud son mayores¹.

No todos los pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos ni los hospitalizados tienen el mismo riesgo de presentar sangrado gastrointestinal, sea este con cambios hemodinámicos o sin ellos. En Estados Unidos de América más de 4.2 millones de pacientes hospitalizados requirieron terapia supresora de ácido intravenosa, esto sólo en 1988. De los cuales 1.85 millones pertenecían al grupo de alto riesgo de desarrollar úlceras de estrés⁽²⁾. El sangrado de tubo digestivo alto agudo representa un problema para la medicina crítica debido a su alta mortalidad cuando este se presenta⁴. En los Estados Unidos de América, representa cerca de 300,000 mil admisiones hospitalarias por año. El uso de ranitidina fuera de las unidades de cuidados intensivos, actualmente se ha convertido la droga más ampliamente utilizada. Los porcentajes de sobre utilización de terapia supresora de ácido van aproximadamente de un 65% en México y hasta de un 75% en Estados Unidos de América^{2,9,11}. Está demostrado que el uso apropiado de ranitidina y omeprazol en la prevención de sangrado gastrointestinal impacta directamente en el costo-efectividad, en donde el punto central es el conocimiento de aquellos factores de alto riesgo para

Tabla 1. Resumen de los factores de riesgo para prevenir supresión ácida gástrica

Factor de riesgo para desarrollar sangrado por úlceras de estrés	
1.	Coagulopatía (definida como recuento plaquetario menor de 50,000 por 10 a la 9na potencia/L o prolongación de TP \geq 1.5 veces de su control.
2.	Falla Respiratoria: (definida como ventilación mecánica por más de 48 horas).
Factores de riesgo para desarrollar sangrado gastrointestinal en pacientes adultos hospitalizados	
1.	Traumatismo craneo encefálico = Con calificación Glasgow menor a 10 puntos.
2.	Quemaduras de más del 30% de superficie corporal.
3.	Hepatectomía parcial.
4.	Politraumatismo con calificación de la gravedad de la lesión igual o mayor a 16 puntos.
5.	-Insuficiencia renal aguda (definida como creatinina sérica \geq o igual a 3mg/dl. o depuración de creatinina \leq a 25% del valor basal.
6.	Transplante renal o hepático.
7.	Falla hepática aguda (bilirubina sérica \geq 3 mg. /dl. ó ALT- AST \geq 300% del valor basal.
8.	Pacientes mayores o igual a 60 años con antiinflamatorio No esteroides (ej. Diclofenaco).
9.	Paciente con uso de esteroides mas antiinflamatorio No esteroides (ej. Ketorolaco).
10.	Pacientes con Historia en los últimos 6 meses de haber presentado sangrado por Úlcera Péptica previa.
11.	Pacientes ingesta reciente o crónica de alcohol etílico.
12.	Pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular previa mas ingesta actual de AINE.

sangrado gastrointestinal^{8,10}. Para ser factible el problema de encontrar una solución, se necesita del conocimiento actual de los factores de alto riesgo para desarrollar sangrado digestivo en cualquiera de sus tipos, así como de la incorporación de la medicina basada en evidencia como la mejor herramienta de análisis crítico en la decisión de cada paciente en particular^{1-8, 13-21,24-28}. Finalmente está bien demostrado, que el costo de la terapia profiláctica supresora de ácido en adultos hospitalizados con bajo riesgo de desarrollar sangrado gastrointestinal es innecesario^{7,8}.

En conclusión la Medicina Basada en Evidencias es una realidad que nos permite practicar una Medicina más acertada; una herramienta que mejora significativamente nuestra calidad de atención médica y una forma de respaldar con sustento científico nuestras decisiones médicas.

Anexo I. Escala de coma de Glasgow

Mejor respuesta motora	Obedece	M 6
	Localiza	5
	Aleja	4
	Flexión Anormal	3
	Respuesta Extensora	2
	Ninguna	1
Mejor respuesta verbal	Orientada	V 5
	Conversación confusa	4
	Palabras Inapropiadas	3
	Ruidos Incomprensibles	2
	Ninguna	1
Apertura de los ojos	Espeontánea	E 4
	Al hablarle	3
	Por dolor	2
	Ninguna	1

REFERENCIAS

- Rentería L. La retro-información hacia los médicos hacia su práctica prescriptiva disminuye el uso de medicamentos. Rev. Méd. IMSS 2002; 111-28.
- Edward A. Acid supresión in a critical care environment: State of the art and beyond. Crit care med 2002; 30: s349-50.
- Brooks D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. Crit care med 2003; 30: s373-8.
- Steven A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. Crit care med 2002; 30: s365-8.
- Cook D, Fuller H, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Hall R, et al. Risk Factors For Gastrointestinal Bleeding In Critically Ill Patients. N engl j med 1994; 330 : 377-381.
- Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, may R, et al. A Comparison of Sucralfate and Ranitidine for the Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Requiring Mechanical Ventilation. New engl j med 1998; 338: 791-7.
- Ben-Menachen T, MCarthy B, Fogel R, Schiffman R, Patel R, Rakesh V, et al. Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage : Acost efectiveness analysis. Crit care med 1996; 24: 338-45.
- Lam N, Le P, Crawford S, Patel S. National Survey of stress ulcer prophylaxis. Crit care med 1999; 27: 98-103.
- Naunton M, Peterson GM, Bleasel M. Overuse of proton pump inhibitors. J clin and ther 2000; 25: 333-40.
- Erstad B, Camamo J, Miller M, Webber A, Fortune J. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. Crit care med 1997; 25: 1678-84.
- Carmona-Sánchez R, Suazo-Barahona J, González A, Carmona-Sánchez, Uscanga-Domínguez L. Uso y abuso de los bloqueadores de los receptores H2 de la histamina en pacientes hospitalizados. Rev. Gastroenterol Méx. 1997; 62 : 84-8.
- Kenneth P, Steinberg. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: Risk factors and strategies to prevent stress-relates bleeding in the intensive care unit. Crit care med 2002; 30: s362-364.
- Alagiakrishnan K, Wiens C. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J 2004; 80: 388-93.
- Pisegna J. Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: focus on proton pump inhibition . Crit care med 2002; 30: s356-61.
- Amstrong T, Coursing D, Devlin J, Scott-Duke J, Fish D, Gonzalez E, et al. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. Amer j health Syst Pharm. 1999; 56: 347-79.
- Lu W, Rhoney D, Boling W, Johnson J, Smith T. A review of Stress Ulcer Prophylaxis in the Neurosurgical Intensive Care Unit. j neurosurg 1997; 41: 416-26.
- Allen M, Kopp B, Erstad B. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. Amer j health and Syst Pharm. 2004; 61: 588-96.
- Simons R, Hoyt D, Winchell R, Troy H, Brent E. A Risk Analysis of Stress Ulceration after Trauma. Trauma J 1995; 39: 289-94.

19. Bandolier 25. GI complications and NSAIDs. Bandolier 1996; 27-7:1-3.
20. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in the elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo controlled multicenter study. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 328-33.
21. Khuroo M, Yattoo G, Javid G, Khan B, Shah A, Gulzar G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. new engl j med 1997; 336: 1091-3.
22. Gabriel S, JaaKimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. A meta-analysis. ann intern med 1991;115: 787-96.
23. Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. lancet 1997; 343: 769-72.
24. Fennerty B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. crit care med 2002; 30: s351-55.
25. Walter L, Charles T. Peptic Ulcer Disease. En Stein J, Hutton J, editores. Internal Medicine. St. Louis, Missouri, USA: Mosby; 1994. p.417.
26. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. New engl j med 1999; 27: 2812-2817.
27. Cook D. Peptic Ulcer Disease: Stress Ulceration. En Irvine EJ, Hunt RH, editores. Evidence – Based Gastroenterology. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2001. p. 130-136.
28. Ben-Menachen T, Fogel R, Patel R, Touchette M, Zarowitz B, Hadzihajic N. Prophylaxis of Stress-related Gastric Hemorrhage in the Medical Intensive Care: A Randomized, Controlled, Single-Blind Study. Ann intern med 1994; 121 (8): 568-575.
29. Cook D, Reeve B, Guyatt G, Heyland D, Griffith L, Buckingham L. Stress Ulcer Prophylaxis in Critical Ill Patients: Resolving Discordant Meta-analyses. Jama 1996; 275 (4): 308-314.
30. Wight N, Hawkey CJ. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug – Related Peptic Ulcer Disease. En Irvine EJ, Hunt RH, editores. Evidence – Based GASTROENTEROLOGY. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2001. p. 102-19.
31. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. CMAJ 1979;121:1193-1254.
32. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on use of anti-thrombotic agents. Chest 1986; 89 (Suppl 2):2-3.
33. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for anti-thrombotic agents. Chest 1995 Oct; 108(Suppl 4):227-230.
34. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Publishing Group, 1998.
35. Van Natta T, Morris JA. Calificación de lesiones y resultados de los traumas. En Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE, editores. TRAUMA. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p. 75-6.
36. Hannan EL, Mendeloff J, Farrell LS, Cayten C, Murphy JG. Validation of TRISS and ASCOT Using a Non-MTOS Trauma Registry. Crit care med 1995; 38 (1): 83-8.