

# Prevención de lesiones digestivas por fármacos

Dr. Daniel Emilio López

## INTRODUCCIÓN

Existe un gran número de fármacos, entre los que destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden verse involucrados en la génesis de la patología digestiva, produciendo diversas lesiones en el epitelio del tracto digestivo tanto en sus porciones más altas, como en las más bajas. No obstante, otros fármacos como los antagonistas del calcio, nitratos, benzodiazepinas, alendronato, contraceptivos orales y antidepressivos tricíclicos, son proclives a producir una disminución del tono y la presión del EEI, con el consiguiente paso de material gástrico hacia el esófago y el riesgo, por tanto, de lesiones en la mucosa. Fármacos como la doxiciclina, cloruro potásico, quinidina, la amiodarona y los hipolipemiantes, también se relacionan con la producción de alteraciones motrices esofágicas que favorecen el paso de material gastroduodenal al esófago, facilitando lesiones mucosas en éste. Mención aparte merecen los pacientes en tratamiento anticoagulante, ya que debemos estar atentos ante el aumento de riesgo de probables lesiones gastrointestinales concomitantes con la toma de AINE.

Factores de riesgo de complicaciones digestivas por AINE

- Antecedentes de hemorragia digestiva previa.
- Antecedentes de historia ulcerosa o complicaciones relacionadas.
- Edad avanzada (> 65 años).
- Principio activo seleccionado.
- Utilización de dosis altas de AINE.
- Utilización conjunta de diversos AINE (incluidos salicilatos a dosis bajas).
- Utilización conjunta de esteroides.
- Utilización conjunta de anticoagulantes.
- Enfermedad concomitante grave.

## FÁRMACOS EN LA PROFILAXIS DE LESIONES INDUCIDAS POR AINE

### Análogos de las prostaglandinas

Entre sus acciones destacan el aumento de la mucosidad y el bicarbonato, el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la estimulación de la regeneración celular. Posee una modesta acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico. Hay estudios en animales que sugieren una actividad protectora frente a lesiones intestinales por AINE. Diversos ensayos clínicos con misoprostol (análogo de la PGE1) a dosis de 800 mcg/día han demostrado su eficacia para evitar la aparición de lesiones ulcerosas gástricas, por encima del resto de fármacos, por lo que debiera ser de elección como profilaxis de lesiones mucosas. Mediante metaanálisis se ha confirmado que el misoprostol:

- Reduce el riesgo de úlcera gástrica en un 74%.
- Reduce el riesgo de úlcera duodenal en un 53%.
- Como efecto más indeseable y dosisdependiente 200 mcg/6 horas; dosis necesaria para la prevención de complicaciones por ulcus, se destaca la diarrea, que junto a la disminución de la efectividad en tratamientos prolongados, hace que en este tipo de tratamiento no sea recomendable por la alta tasa de abandono, si bien la protección siempre se ha mantenido significativamente mayor que con placebo.

Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. Estos fármacos inhiben de forma parcial la secreción ácida. A las dosis habituales reducen la incidencia de úlcera duodenal asociada a AINE frente a placebo pero no las gástricas.

### Protectores de contacto de la mucosa

Son el sucralfato, sulglicotide y acexamato de zinc. No son fármacos de los que se disponga de estudios y las pocas publicaciones existentes no permiten conclusiones definitivas.

### Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos que producen la mayor inhibición de secreción gástrica, mediante el bloqueo de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosina

trifosfatasa. Omeprazol a dosis estándar (20 mg/24 horas) ha demostrado mayor eficacia en la prevención de la úlcera gástrica por AINE, sin diferencias significativas en cuanto a la protección frente a úlceras duodenales, si los comparamos con ranitidina 150 mg/12 horas. En cuanto a las tasas de curación de lesiones existentes, se han realizado estudios diversos que constatan que tras 8 semanas de tratamiento conseguían una tasa de curación de lesiones por AINE significativamente mayor que con ranitidina o misoprostol, tanto en úlcera gástrica como en duodenal y también en pacientes en los que no es posible la retirada de los antiinflamatorios. Estudios con lansoprazol y esomeprazol también demuestran buenos resultados en la prevención de lesiones de tracto digestivo alto

No se constata tras 8 semanas de tratamiento con IBP a dosis dobles un aumento de la eficacia del tratamiento.

### Medidas generales

Como apoyo al tratamiento médico, hay que tomar en consideración unas medidas generales saludables y fáciles de implementar y sugerir, ya que se ha demostrado cierta implicación de algunos hábitos para influenciar de manera negativa en la producción de las lesiones por la toma de fármacos. A destacar:

- Evitar el decúbito inmediatamente después de la toma de fármacos.
- Prescribir las dosis menores efectivas y durante el menor tiempo posible.
- Evitar combinaciones de fármacos y sobre todo de AINE.
- Evaluar, en primer lugar, el tratamiento con analgésicos puros.
- Utilizar los AINE menos tóxicos.

## PROFILAXIS LESIONES DIGESTIVAS

### INDICACIONES

La intervención más efectiva para evitar las úlceras de stress es corregir rápidamente cualquier situación de hipoflujo.

#### 1- UTI

Nivel de evidencia B

- Quemados graves ( $> \text{ó} = 35\%$  superficie corporal total)
- Trauma encéfalo craneano grave (Score de Glasgow  $< 10$ )

Nivel de evidencia C

- Coagulopatía (recuento de plaquetas  $< 50000$ , RIN  $> 1.5$  (valor normal) ó KPTT  $> 2$  valor normal OR: 4.3 ( $p < 0.001$ ))
- ARM mayor de 48 horas OR: 15.6 ( $p < 0.001$ )

Nivel de evidencia D (considerando que este nivel está basado en opinión de expertos, sólo puede considerarse una opción para el uso de profilaxis)

- Trauma medular (déficit motor o sensitivo)
- Hepatectomía (dentro de los 15 días postoperatorios) · Transplante (dentro de los 15 días postoperatorios)
- Insuficiencia hepática (BT  $> 8.8$  mg/dl o TGO/TGP  $> 500$  U/L ó coma hepático)
- Politraumatismo (ISS  $> 16$ )
- Historia de hemorragia o úlcera gastroduodenal dentro del año previo a la internación.

Presencia de 2 ó más de los siguientes factores de riesgo (esta consideración de factores de riesgo es también nivel D y es sólo una opción para indicar profilaxis)

- Sepsis (foco infeccioso confirmado o sospechado, asociado a dos o más de los siguientes: Temperatura axilar  $< 36^\circ$  ó  $> 38^\circ$  C; Frecuencia cardiaca  $> 90$ /min; Frecuencia Respiratoria  $> 20$ /min. Recuento de blancos  $< 4000$  o  $> 12000$ / ml)
- Shock refractario a volumen o persistente por más de 2 horas
- Corticoides con dosis altas (hidrocortisona 250 mg/d, Prednisona 60 mg/d, Metilprednisona 50mg/d, Betametasona 10 mg/d, Dexametasona 8 mg/d)
- AINES administrados por más de 7 días o asociados a síntomas ácido-sensitivos
- Anticoagulación (dicumarínicos o heparina en dosis terapéuticas)
- Insuficiencia Renal Aguda
- Internación en UCI mayor a 7 días
- Sospecha de sangrado digestivo oculto (descenso del Hto con sospecha de sangrado digestivo)

Los pacientes que toleran alimentación o tienen sólo un Factor de Riesgo NO tienen indicación de profilaxis.

#### 2 - Internación en Piso

- Presencia de 2 ó más factores de riesgo. NO indicada cuando hay tolerancia oral o menos de 2 factores de riesgo ( NIVEL DE EVIDENCIA B)

#### 3- Pediatría

### INDICACIONES

Nivel C

- PRISM  $> 9$  · Coagulopatía

Nivel D

- Trasplante hepático (15 días postoperatorio)
- Hepatectomía (15 días postoperatorio)
- Insuficiencia Hepática
- Quemados con  $> 20\%$  superficie corporal total lesionada

## IMPLEMENTACIÓN

1º Elección: en pacientes con buena tolerancia gástrica

Sucralfato: 1 gramo c/ 6 hs ( 5ml= 1gr)

Pediatría: 40 a 80 mg/kg día dividida en 4 dosis

2º Elección: pacientes con vía enteral con tránsito intestinal conservado

Ranitidina: 150 mg (v. Enteral) cada 12 hs ( 10ml= 150 mg)

Pediatría: oral: 4 a 5 mg/kg/día dividida en 2 dosis (máximo 300 mg/día)

3º Elección: pacientes con acceso venoso y sin tolerancia digestiva

Ranitidina: 50 mg EV c/ 8 hs o infusión continua (ampolla = 50 mg)

Pediatría: IV: 1 mg/kg / dosis cada 8 horas

Infusión continua: 2.4 a 3mg/kg/día

El omeprazol NO es considerado como una opción apropiada para la profilaxis de la úlcera de estrés. Su alto costo no es equilibrado con una proporción equivalente de ventajas en relación a profilaxis.

## CLASIFICACION DE LA EVIDENCIA

## BIBLIOGRAFIA

- ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(4): 347-379.
- Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med* 2002; 30(6 Supp): S373-S378.
- Cook D.J., Reeve B.K., Guyat G.H. et al. Stress ulcers prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant metaanalysis. *JAMA* 1996; 275-308.
- García González F, Soler Company E, Hedo Aparicio G. Estudio de minimización de costes en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones intravenoso: pantoprazol versus omeprazol. *Farm Hosp.* 2003; 27:339-45.
- Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? *Am J Gastroenterol.* 2004; 34:1233-7.
- Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7472): 948.
- Jones M, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Family Practice.* 2001;18:333-8.
- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin: what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6):897-908.
- Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory

drug-induced gastrointestinal damage: Benefits and risks of therapeutic strategies. *Annals of medicine* 2006; 000: 1-14

- Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2006; 9: 147-56.
- Llopis Salvia P, Real Soler JV, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Programa de farmacoterapia secuencial centrado en ranitidina y omeprazol. *Farm Hosp.* 1997; 21:309-15.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *AmJMed.* 2006; 119(8):624-638
- Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi Porro G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:1503-6.
- Sameer D. Saini, MSc; Philip Schoenfeld, MEd, MSc ; A. Mark Fendrick; James Scheiman; Cost-effectiveness of Proton Pump Inhibitor Cotherapy in Patients Taking Long-term, Low-Dose Aspirin for Secondary Cardiovascular Prevention *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1684-1690