



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

Hemorragia gastrointestinal asociada a antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes

Ángel Lanas

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios no esteroideos;
Ácido acetilsalicílico;
Clopidogrel;
Anticoagulantes;
Hemorragia gastrointestinal

Resumen Siguiendo la tendencia de los últimos 2-3 años, los avances recientes más relevantes en el área de las lesiones GI asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han centrado en los efectos secundarios en el intestino distal, más allá del duodeno, y en aspectos relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento con antiplaquetarios (AP). Nuevos datos refuerzan que AINE y AP se asocian a incremento del riesgo de complicaciones graves, tanto en el tracto gastrointestinal superior como inferior, abriéndose varias líneas de investigación en prevención y terapia basadas en probióticos, antibióticos y agentes mucoprotectores. La interacción entre la infección por *Helicobacter pylori*, AINE y ácido acetilsalicílico sigue generando controversia, pero la interacción positiva con AINE parece reforzarse. Varias revisiones sistemáticas confirman que la combinación de varios fármacos gastrotóxicos potencia de manera notable el riesgo de hemorragia gastrointestinal, lo cual debe reforzar las actuales consideraciones en gastroprotección, y que los nuevos agentes anticoagulantes no parecen reducir el riesgo de hemorragia digestiva. Una vez que la hemorragia gastrointestinal se ha producido, varios estudios han señalado la necesidad de implementar escalas pronósticas más sencillas que las actuales. En el campo de la innovación destaca el diseño de un endoscopio desechable para estos casos y un nuevo material hemostático prometedor que se aplica localmente sobre la lesión sangrante.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs;
Aspirin;
Clopidogrel;
Anticoagulants;
Gastrointestinal bleeding

Gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, antiplatelet therapy and anticoagulant agent

Abstract Following the trends observed for the last 2-3 years, the most significant and recent advances in the area of gastrointestinal lesions associated with anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have focused on adverse effects in the distal intestine and on issues related to the toxicity associated with antiplatelet therapy. New data reinforce evidence that NSAIDs and antiplatelet therapy are associated with an increased risk of serious complications in both the upper and lower gastrointestinal tract, opening up several lines

of research in prevention and therapy based on probiotics, antibiotics and mucosal protectants. The interaction between *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs or aspirin remains controversial but a positive interaction between this bacterium and NSAIDs seems to be reinforced. Several systematic reviews confirm that the combination of gastrotoxic drugs significantly increases the risk of gastrointestinal bleeding, which should reinforce existing prevention strategies, and that new anticoagulant agents do not appear to reduce the risk of gastrointestinal bleeding. Once gastrointestinal hemorrhage has occurred, several studies have indicated the need to implement simpler prognostic scales than those used today. Notable innovations are the development of a disposable endoscope for acute upper gastrointestinal bleeding events and a promising new hemostatic technique, hemospray, applied locally over the bleeding lesion.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Un año más, el congreso americano de gastroenterología (Digestive Diseases Week) del año 2012 ha despertado el interés de los investigadores clínicos y básicos que trabajan en el campo de las lesiones gastrointestinales (GI) asociadas a los tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico (AAS), otros agentes antiplaquetarios (AP) o anticoagulantes (AC), y que han presentado los datos más relevantes de sus investigaciones. En esta revisión presentaré lo que a mi juicio ha sido lo más relevante e incluiré aspectos relacionados con la hemorragia digestiva que, aunque no esté asociada al tratamiento de estos compuestos, está muy relacionada en muchos aspectos. Las investigaciones más relevantes están centradas, siguiendo la tendencia de los últimos 2-3 años, en las lesiones de estos agentes en el intestino distal más allá del duodeno y en aspectos relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento con AAS, AP o AC.

Complicaciones y lesiones gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Una serie de revisiones sistemáticas llevadas a cabo por el grupo de la Universidad MacMaster de Canadá ha centrado sus estudios en aspectos controvertidos, o poco conocidos, en relación con las complicaciones del tracto GI alto asociadas a agentes gastrotóxicos. Una de las revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluó el riesgo de complicaciones GI graves con el uso concomitante de AINE y dosis bajas de AAS durante ≥ 4 semanas frente a AINE solo. La búsqueda de la bibliografía se realizó en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, TOXILINE y LILACS hasta abril de 2010 sin restricciones de idioma para los estudios publicados (ensayos clínicos, estudios de cohortes o de casos y controles). Los autores no identificaron ensayos clínicos con pacientes asignados al azar para AINE + AAS frente a AINE. Sí hubo 4 ensayos donde los participantes fueron asignados al azar a tratamiento con coxibs frente a AINE y se permitió el uso de AAS. Esto permitió el cálculo de la *odds ratio* (OR) para complicaciones

GI altas asociadas a AINE + AAS frente a AINE solo arrojando una OR agrupada de 1,85 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-4,22), con heterogeneidad significativa ($p = 0,002$). Agrupando estudio de cohortes, el ratio combinado fue de 1,68, (IC del 95%, 0,94-3,01), también con una heterogeneidad significativa ($p = 0,004$). En estudios de casos y controles el riesgo fue similar (OR: 2,09; IC del 95%, 1,08-4,06, con una heterogeneidad significativa). Cuatro estudios de casos y controles evaluaron el riesgo de AINE + AAS frente a no tratamiento (OR: 5,41; IC del 95%, 2,13-13,72, con una heterogeneidad significativa, $p < 0,001$). En resumen, la evidencia es débil, pero consistente en considerar que la asociación de ambos fármacos potencia el riesgo de complicaciones GI del tracto superior¹.

Otro de los estudios con metodología similar del mismo grupo estimó el riesgo de complicaciones GI altas en tratamientos con múltiples AINE (no necesariamente simultáneos) durante al menos 4 semanas en comparación al tratamiento con un solo AINE. Sólo 1 estudio de cohorte proporcionó datos al respecto arrojando una OR de 3,1 (IC del 95%, 0,7-11,6). Tres estudios de casos y controles proporcionan datos en este ámbito dando una OR de 8,35 (IC del 95%, 6,28-11,11, sin heterogeneidad significativa entre los estudios). Así pues, la evidencia, aunque limitada, señala que el tratamiento con múltiples AINE, durante al menos 4 semanas, aumenta el riesgo de complicaciones GI graves 3 veces en comparación con el tratamiento con AINE solo y, por lo tanto, estos pacientes podrían también beneficiarse de estrategias de gastroprotectores². Otra de las revisiones sistemáticas de este grupo estimó el riesgo de complicaciones GI graves con el uso concomitante de clopidogrel y AINE durante al menos 4 semanas frente a AINE. La evidencia, limitada y basada en estudios epidemiológicos aislados, sugiere que el uso concomitante de clopidogrel y AINE aumenta el riesgo de complicaciones GI altas aproximadamente 3 veces en comparación al uso de AINE solo³. En lo que respecta a la asociación de uso de AINE con AC, este mismo grupo realizó otra revisión sistemática demostrando la ausencia de ensayos clínicos centrados en este objetivo. La evidencia descansa en estudios de cohortes y de casos y controles concluyendo que la terapia combinada de AINE y AC durante al menos 4 semanas aumenta el riesgo de com-

plicaciones GI altas de 2 a 3 veces en comparación con la terapia con AINE solo, lo cual señala también que estos pacientes pueden ser candidatos adecuados para las estrategias de gastroprotectores⁴. Otras 2 revisiones sistemáticas abordaron temas más conocidos. En una de ellas se comparó el riesgo de complicaciones GI altas asociadas a AINE en pacientes con historia de úlcera péptica (UP) (complicada o no), confirmando que estos pacientes presentan un riesgo 2-7 veces mayor que los que no tienen estos antecedentes⁵. Finalmente, otra de las revisiones sistemáticas estimó el riesgo de complicaciones GI altas graves en pacientes que toman AINE durante al menos 4 semanas. Aquí, la evidencia es más sólida y señala que el uso de AINE se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones GI altas entre 2-3 veces mayor frente placebo o no uso, y que dosis altas de aspirina se asocian con un aumento de ese riesgo entre 8-11 veces⁶.

Otros grupos han presentado también metaanálisis de estudios epidemiológicos en aspectos de interés, todavía controvertidos, como es el caso de la combinación de inhibidores de la recaptación de serotonina y AINE, señalando que el uso de estos antidepresivos aumenta el riesgo de sangrado GI alto en un 62% y que su combinación con AINE cuadruplica ese riesgo⁷.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones GI altas están bien definidos, pero se han presentado algunos datos nuevos interesantes. Un estudio holandés evaluó los factores de riesgo de hemorragia GI alta en usuarios de AINE a corto plazo (< 30 días) y a largo plazo (> 90 días). Evaluaron 889.057 usuarios de AINE, de los que 729.000 se identificaron como usuarios a corto plazo y 49.553 como usuarios a largo plazo. En general, la incidencia de la hemorragia digestiva alta fue baja, pero sí fue 2 veces más alta en los usuarios de AINE en el corto plazo. La edad > 60 años fue el único factor de riesgo común para los usuarios de AINE a corto y largo plazo. Todos los demás factores de riesgo eran diferentes (historia de anemia, uso concomitante de AC e historia de uso de antiseoretos para el corto plazo, e historia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, cirrosis y presencia de comorbilidades para el largo plazo), con un papel más prominente de las comorbilidades en los usuarios a largo plazo⁸.

Un estudio evaluó el papel de la interacción de determinantes genéticos y AINE en el riesgo de hemorragia GI alta. Se planteó la hipótesis de que los 8 SNP vinculados estrechamente con la familia de genes CYP2C podían predecir predisposición a UP y sus complicaciones a través del metabolismo de AINE, IBP y del ácido araquidónico. Se estudiaron 1.246 pacientes de raza blanca distribuidos en las siguientes categorías: 485 (39%) UP+/AINE+; 357 (29%) UP+/AINE-; 125 (10%) UP-/AINE+; 280 (22%) UP-/AINE-. De todos ellos, sólo el CYP2C19*17 se asoció significativamente con UP ($p = 0,006$) sin interacciones con subgrupos de AINE, IBP o sexo, concluyendo que ser portador del alelo CYP2C19*17 está asociado con el desarrollo de UP (especialmente úlceras gástricas), independientemente de la etiología⁹.

No todos los efectos secundarios de los AINE en el tracto digestivo se refieren a complicaciones graves. De hecho, la

incidencia de dispepsia o molestias abdominales son mucho más frecuentes, pero la información disponible es, con todo, más limitada y procede, sobre todo, de ensayos en pacientes que toman AINE en el largo plazo. Un estudio ha evaluado este aspecto comparando pacientes que tomaban AINE con/sin prescripción. Los usuarios de AINE reportaron más frecuentemente síntomas GI que las personas que no utilizan AINE (el 33 frente al 23%; $p < 0,01$). Los que tomaron AINE en prescripción experimentaron más síntomas GI (39%) en comparación con los usuarios de AINE sin prescripción (33%; $p < 0,01$), siendo más frecuente la presencia de dolor epigástrico nocturno (el 36 frente al 23%; $p < 0,05$), pirosis nocturna (el 33 frente al 24%; $p < 0,05$), vómitos (el 15 frente al 9%; $p < 0,05$) y dolor abdominal (el 29 frente al 21%; $p < 0,05$). La diferencia en los síntomas GI no permaneció estadísticamente significativa después del ajuste de la presencia de las comorbilidades, el uso de medicación concomitante y las características iniciales de los pacientes (OR: 0,98; IC del 95%, 0,71-1,37). Entre los encuestados con un perfil de riesgo GI aumentado, las tasas de gastroprotección adecuadas fueron bajas: el 51% en prescripción frente al 25% en venta libre sin prescripción. El estudio concluye que tanto en venta libre como en prescripción, el uso de AINE se asocia a desarrollo de síntomas GI, lo cual pone de relieve que los efectos secundarios de los AINE se dan también en el paciente que toma AINE de forma esporádica o sin control, ya que además obtienen tasas más bajas de gastroprotección cuando está indicada¹⁰.

Ácido acetilsalicílico a dosis bajas y otros agentes antiplaquetarios

Las dosis bajas de AAS en prevención cardiovascular se asocian a incremento de riesgo de hemorragia GI alta. Esto puede ocurrir de forma precoz tras el inicio de la terapia y, de hecho, nuevos estudios sugieren que, aunque el riesgo es mantenido en el tiempo, se da una incidencia mayor de forma inicial¹¹. Según estimaciones a partir de bases de datos administrativas se han reportado cifras de desarrollo de complicaciones GI altas de alrededor de un 3,6% en los 2 años siguientes al inicio del tratamiento con AAS en prevención secundaria¹². Aunque hay controversia al respecto, nuevos datos del grupo de Hong-Kong señalan que los episodios de hemorragia GI alta asociada a la toma de antitrombóticos son más graves que los asociados a AINE o los no asociados ni a AINE ni a antitrombóticos¹³. Estos datos se pueden contrastar con otro estudio que señala que los pacientes con hemorragia GI alta asociada a AAS o AP tienen menor morbilidad y mortalidad, frente a los que su hemorragia se asocia a la toma de AC, que presentan mayor morbilidad¹⁴.

Rabeprazol era el único de los IBP que carecía de datos en prevención de gastropatía por AINE o AAS. En Japón se realizó un ensayo clínico endoscópico aleatorizado, abierto, en 261 pacientes con historia de UP que tomaban AAS a dosis bajas distribuidos en 3 ramas (rabeprazol 10 mg: $n = 87$, rabeprazol 20 mg: $n = 89$, gefarnato 100 mg: $n = 85$). La incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales a las 12 semanas en el grupo de 10 mg de rabeprazol, 20 mg de rabeprazol y el grupo de gefarnato fue del 7,4% ($n = 6$), el

3,7% (n = 3) y el 26,7% (n = 20), respectivamente (rabeprazol frente a gefarnato, *hazard ratio*: 0,179; IC del 95%, 0,082-0,394; $p < 0,0001$)¹⁵. Otro estudio japonés evaluó el daño de la mucosa gastroduodenal asociado a clopidogrel, dosis bajas de AAS, asociado o no a rabeprazol, y su relación con el genotipo CYP2C19. El estudio concluye que el grado de lesión gástrica asociado a clopidogrel fue similar al observado con AAS, en particular en la fase temprana de la administración. Sin embargo, el clopidogrel no agravó la lesión inducida por AAS en la mucosa gástrica, aspecto éste que fue independiente del genotipo CYP2C19. Por su parte, rabeprazol previno eficazmente las lesiones inducidas tanto por AAS como por clopidogrel sin atenuar el efecto de clopidogrel sobre la función plaquetaria; el efecto profiláctico sobre las lesiones de la mucosa gástrica sí varió en función del genotipo CYP2C19. Dado lo limitado del número de pacientes estudiados, este último aspecto debe tomarse con cautela¹⁶.

La ausencia de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo que toman AAS ha sido puesta de manifiesto por nuestro grupo, que ha demostrado diferencias notables entre centros y países¹⁷. Dos nuevos estudios han puesto de manifiesto que a la mayoría de los pacientes cardiovasculares dados de alta hospitalaria con AAS y con factores de riesgo para complicaciones GI no se les prescribe gastroprotección adecuada. Sólo los pacientes con varios factores de riesgo reciben anti-secretores en una proporción mayor, lo cual señala la necesidad de continuar desarrollando estrategias para un mejor cumplimiento de las guías de práctica clínica^{18,19}.

Finalmente, en el momento actual se están introduciendo en el mercado nuevos AC con mecanismos de acción diferente a warfarina y dicumarínicos. La información disponible en lo que se refiere al riesgo de hemorragia GI es limitada. Una revisión sistemática ha señalado que los nuevos AC son o no inferiores o superiores en términos de prevención cardiovascular, pero con un riesgo GI similar, lo cual señala que las precauciones en material de prevención GI deben mantenerse²⁰.

***Helicobacter pylori* y complicaciones gastrointestinales altas**

La interacción de la infección por *Helicobacter pylori* y AINE o AAS es todavía tema de debate. Nuestro grupo presentó un estudio epidemiológico de casos y controles abordando este tema, siendo el de mayor tamaño muestral hasta ahora comunicado. El objetivo fue determinar el riesgo de hemorragia GI alta asociada a la interacción entre la infección por *H. pylori* y el uso reciente de AINE o AAS a dosis bajas. El estudio incluyó a pacientes consecutivos hospitalizados por hemorragia GI alta confirmada por procedimiento endoscópico. Los controles fueron emparejados por edad, hospital y mes de admisión. Todos los casos y controles fueron entrevistados por personal entrenado con un cuestionario estructurado que incluye el uso de AINE y AAS a dosis bajas. La infección por *H. pylori* fue determinada por serología. El riesgo relativo (RR) asociado a diferentes factores y la interacción entre AINE/AAS e infección por *H. pylori* se estimó mediante análisis de regresión logística. El estudio incluyó 519 casos y 519 controles. El 72,3% de los casos y el 46,7% de

los controles fueron *H. pylori*+ (RR: 3,0; IC del 95%, 2,3-3,9), el 33% de los casos y el 12% de los controles habían sido tratados recientemente con AINE (RR: 3,6; IC del 95%, 2,6-5,0), mientras que el 15 y el 11,4%, respectivamente, eran usuarios recientes de AAS (RR: 1,4; IC del 95%, 1,0-2,0). En la tabla 1 se recogen los datos del RR de la interacción entre estos agentes, lo cual permitió concluir: a) la infección por *H. pylori*, y el uso de AINE y/o AAS son factores independientes de riesgo de sangrado GI alto; b) la infección por *H. pylori* potencia significativamente el riesgo de sangrado del tracto GI alto asociado a AINE, pero no al de AAS²¹.

Siguiendo en esta línea, autores japoneses han señalado que es posible que los efectos contradictorios vistos en la bibliografía, en lo que respecta a la interacción de *H. pylori* con AAS y riesgo de lesiones pépticas gastroduodenales, pueden deberse a su efecto paradójico sobre la secreción gástrica. Los autores clasificaron a los pacientes infectados en hiposecretores y no hiposecretores, dependiendo del nivel de ácido gástrico individual tras el test de estimulación con gastrina durante la endoscopia. Los valores de secreción gástrica en 53 pacientes *H. pylori*+ fueron significativamente menores que en los 36 *H. pylori*- (3,7 [2,6] frente a 1,4 [1,9]; $p < 0,01$). La gastropatía asociada a AAS fue más notable en los pacientes infectados no hiposecretores, y ocurrió preferentemente en áreas fúndicas en los pacientes *H. pylori*+-hiposecretores, mientras que lo fueron en el antro en los infectados no hiposecretores. Este pequeño estudio concluyó que el efecto de la infección por *H. pylori* en la gastropatía inducida por AAS fue bifásica en función del valor de secreción gástrica de ácido individual. En la presencia de una cantidad suficiente de ácido gástrico, *H. pylori* y AAS actúan sinérgicamente pero no en otras circunstancias²². En cualquier caso, *H. pylori*, bien sea un factor de riesgo independiente, bien interactúe con AAS o AINE, es claramente un factor de riesgo modificable que debe ser tenido en cuenta, tanto en pacientes con factores de riesgo como en pacientes con riesgo estándar²³.

Tabla 1 Riesgos relativos señalados de la interacción entre infección por *Helicobacter pylori* (HP), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetil-salicílico (AAS)²¹

Factor	OR* (IC del 95%)
No AINE-no HP	1
AINE-no HP	5,5 (3,2-9,4)
No AINE-HP	3,5 (2,5-4,8)
AINE-HP	12,2 (7,5-20,0)
No AAS-no HP	1
AAS-no HP	2,1 (1,2-2,9)
No AAS-HP	3,3 (2,4-4,5)
AAS-HP	4,0 (2,3-7,1)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

*Ajustado por sexo, edad, antecedentes previos de úlcera, hábito tabáquico y consumo de AINE o ASA (según corresponda).

Lesiones y complicaciones del tracto gastrointestinal inferior

La evidencia se acumula en los últimos tiempos señalando que el uso de AINE se asocia a hemorragia GI del tracto superior e inferior. Un estudio de nuestro grupo ha cuantificado el RR de hemorragia GI asociada al uso de AINE, AAS, otros AP y AC. Para ello hemos llevado a cabo un estudio de casos y controles donde se recogieron datos clínicos entre 2009 y 2011. El estudio incluyó pacientes consecutivos hospitalizados por hemorragia digestiva (superior o inferior) confirmados mediante endoscopia u otro tipo de procedimientos. Los controles no hospitalarios fueron emparejados por edad, hospital y mes de la admisión. El consumo de fármacos se consideró positivo cuando se tomaron dentro de los 7 días antes del inicio de la hemorragia. El estudio incluyó 755 casos y 755 sujetos de control. Las frecuencias de consumo de fármacos y el RR para los 2 tipos de hemorragia se incluyen en la tabla 2. Basándose en estos datos se concluyó que el uso de AINE, dosis baja de AAS o AC se asociaron a un mayor riesgo de hemorragia GI alta o baja en similar proporción. Sin embargo, el uso de IBP se asoció con una disminución del riesgo de hemorragia GI alta, pero de manera paradójica se asoció a aumento del riesgo de la del tracto inferior²⁴. En cierta manera, estos datos se confirmaron en otros estudios también comunicados en el mismo congreso. Un estudio americano evaluó el riesgo de hemorragia GI baja en pacientes bajo tratamiento complejo antitrombótico (bien AC, con doble y triple combinación con AP). En este estudio se evaluaron 78.133 pacientes, de los que el 13,8% recibió tratamiento con AC asociado a AP. Las tasas de incidencia de hemorragia GI alta, el número de transfusiones y las hospitalizaciones fueron mayores con la terapia triple (27,6 episodios/1.000 personas-año). La incidencia de hemorragia GI baja fue mayor con la prescripción de AC+AP (77,5 lesión GI baja/1.000 personas y año). Los modelos ajustados revelan la asociación de un aumento del 52% del riesgo para

hemorragia GI alta y del 29% para GI baja con AC+AP. Los autores concluyen que entre los ancianos y pacientes cardíacos la terapia compleja antitrombótica aumenta todos los tipos de hemorragia GI²⁵. En otro estudio de cohortes llevado a cabo en Hong-Kong, se señaló que entre los pacientes con historia previa de hemorragia GI inferior, el uso continuado de AAS se asoció a un riesgo 2 veces mayor de presentar recurrencia de su hemorragia frente a los que interrumpen el tratamiento²⁶.

Se desconocen los factores de riesgo que se asocian al incremento del riesgo de lesiones o complicaciones del tracto GI inferior en pacientes que toman AINE. Un estudio japonés señaló que en pacientes con artritis reumatoide, la edad avanzada y el uso de IBP se asoció al aumento del riesgo de lesiones ulceradas en el intestino delgado, demostrado mediante cápsula endoscópica²⁷.

Una de las consecuencias del uso de AINE es la aparición de anemia o descensos de hemoglobina (Hb) asociada previsiblemente a lesiones del intestino delgado²⁸. Las implicaciones de este efecto adverso no están bien evaluadas, pero un estudio ha señalado que los pacientes con descenso de Hb ≥ 2 g/dl presentan mayor comorbilidad, mayor riesgo de episodios cardiovasculares, mayor uso de recursos y mayor coste para los sistemas de salud²⁹.

Uno de los aspectos más novedosos presentados en este congreso han sido las iniciativas terapéuticas en la prevención de lesiones GI del intestino asociadas a AINE, área ésta que se encuentra huérfana en estos momentos. A nivel experimental se ha confirmado que los probióticos pueden tener un papel preventivo. Así, se ha visto que el tratamiento con *Bifidobacterium adolescentis* fue muy eficaz en la reducción de lesiones ulceradas y sangrado del intestino delgado inducidas por naproxeno, efecto que puede deberse a la alta capacidad de esta bacteria para producir altos valores de ácido láctico³⁰. Estos datos se ven reforzados por otros que señalan que tanto la administración de *Saccharomyces boulardi* como la de rifaximina son beneficiosas en el tratamiento de la colitis experimental inducida por la administración intrarrectal de ácido 2,4,6-trinitro-bencenosulfónico en ratas, y que se acompaña de caída en la microcirculación colónica y translocación bacteriana de *Escherichia coli* a los órganos extraintestinales³¹. El primer estudio en humanos al respecto evaluó la eficacia del tratamiento con probióticos sobre la lesión del intestino delgado en 35 pacientes que presentaban anemia tratados de manera crónica con AAS a dosis bajas (100 mg/día con cubierta entérica > 3 meses) y omeprazol 20 mg/día. Se asignó a los pacientes a recibir probióticos con *Lactobacillus casei* durante 3 meses o no probiótico (grupo control). Se observó una disminución significativa en el número de lesiones en el grupo de *L. casei* frente a control ($p = 0,039$). Igualmente, se observó un aumento en la concentración de hemoglobina en el grupo de *L. casei*, pero no en el grupo de control, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,183$)³². En línea con las opciones terapéuticas en prevención de lesiones GI de intestino delgado asociadas al uso de AINE se están evaluando otros agentes como la rebamipida, con resultados positivos en prevención de lesiones inducidas por AAS³³, o maleato de irsogladina, con resultados menos claros en un estudio preliminar en voluntarios sanos³⁴.

Tabla 2 Riesgos relativos asociados al uso de diferentes fármacos en hemorragia digestiva alta y baja²⁴

Fármacos	Hemorragia GI baja, OR (IC del 95%)	Hemorragia GI alta, OR (IC del 95%)
AINE	1,6 (1,1-2,4)	3,2 (2,3-4,5)
AAS	2,3 (1,6-3,2)	1,5 (1,1-2,2)
Clopidogrel	1,5 (0,8-2,5)	1,6 (0,9-2,8)
IBP	1,8 (1,3-2,5)	0,6 (0,5-0,9)
Anticoagulantes	3,5 (2,2-5,6)	2,5 (1,5-4,1)

GI: gastrointestinal; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*. *Odds ratio* ajustada por edad, sexo, historia de úlcera, calendario y uso de fármacos (AINE, AAS, coxib, antiagregantes plaquetarios, fármacos supresores de ácido).

Hemorragia digestiva alta en otros contextos

El consenso nacional e internacional sobre el manejo de la hemorragia digestiva no varicosa señala la necesidad de realizar de manera precoz una evaluación de la gravedad del episodio³⁵. El más utilizado es el test de Rockall, pero éste requiere datos endoscópicos. Un estudio ha señalado que el test de Glasgow-Blatchford es superior al de Rockall en predecir la necesidad de terapia endoscópica y necesidad de cirugía y, por tanto, debería utilizarse para manejar al paciente y la necesidad de endoscopia urgente en las salas de urgencias y/o de manera extrahospitalaria³⁶. Una de las limitaciones del test de Glasgow-Blatchford es el uso de parámetros subjetivos; por este motivo, el objetivo de otro estudio fue evaluar la precisión de un test reducido de Glasgow-Blatchford que elimina parámetros subjetivos. El estudio se llevó a cabo en 200 pacientes con sangrado no varicoso GI demostrando que, efectivamente, este test reducido es tan sensible como el test de Glasgow-Blatchford completo y superior al Rockall pre o postendoscópico³⁷. En otro estudio se ha señalado que un hematocrito bajo al ingreso en pacientes con hemorragia GI es un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria, necesidad de cirugía y tiempo de estancia hospitalaria. Los autores recomiendan incluir esta variable en la evaluación inicial y el triaje de los pacientes con hemorragia GI alta o baja³⁸.

Los pacientes con hemorragia digestiva alta presentan con frecuencia alteraciones de la coagulación asociada al episodio. Un estudio extenso llevado a cabo en Reino Unido ha demostrado que hay coagulopatía (INR > 1,5) en el 16,4% de los pacientes con hemorragia GI grave y que esta coagulopatía se asocia, a su vez, con edad más avanzada, una mayor probabilidad de presentar shock, un índice de Rockall más alto, un mayor riesgo de presentar estigmas de recurrencia en la endoscopia, una mayor probabilidad de transfusión con sangre o factores de coagulación y, finalmente, mayor recurrencia hemorrágica, necesidad de cirugía de rescate/embolización y mortalidad³⁹.

La necesidad de endoscopia precoz en el sangrante ha llevado a algunos investigadores a desarrollar un endoscopio portátil, desechable, que se testó en 14 pacientes demostrando que es factible su uso, si bien en el modelo actual se objetivaron problemas para una adecuada exploración del duodeno y estómago distal⁴⁰. Otra de las novedades presentadas ha sido un estudio que analiza la utilidad de un *hemospay* en el tratamiento de lesiones sangrantes gastroduodenales no varicosas (estudio SEAL). Se trataron 71 pacientes en 9 hospitales europeos. La etiología de la hemorragia fue: UP 41/58; úlcera esofágica 3/4%; tumor gástrico 5/7%; lesión de Dieulafoy 3/4%; tras resección mucosa endo-(EMR) 2/3%; ectasia vascular antral gástrica 2/3%, y otras causas 21%. Las úlceras gastroduodenales fueron clasificadas como 1a Forrest (n = 18), 1b Forrest (n = 20) y sin clasificar (n = 3). El *hemospay* se utilizó como monoterapia en la mayoría de los pacientes (55%; n = 39). En 8 (11%) fue utilizado como primera modalidad, seguido por el tratamiento endoscópico adicional, y en 24 (34%) se usó como adyuvante (rescate). La hemostasia primaria se logró en 60 pacientes (85%). Hubo 8 complicaciones técnicas, 4 bloqueos en la aplicación del catéter del *hemospay* y 1

bloqueo del canal del endoscopio de trabajo. En 2 ocasiones, el endoscopio se adhirió a la mucosa esofágica tras haber practicado retroflexión y en 1 ocasión el problema se dio en el conducto de inyección del CO₂⁴¹.

La terapia endoscópica es la habitual en el tratamiento de los pacientes con sangrado GI que presentan hemorragia activa o presentan estigmas de riesgo de recurrencia; en caso de fallo de ésta, los pacientes precisan cirugía o embolización angiográfica. Un estudio comparó la cirugía frente a la embolización angiográfica en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa y no controlada por endoscopia. El estudio llevado a cabo en una población limitada de pacientes señala que, a pesar de observarse mayores niveles de recurrencia hemorrágica con la opción radiológica, las complicaciones posprocedimiento, la estancia hospitalaria y la mortalidad fueron similares⁴².

Se ha señalado que a los pacientes en tratamiento con AAS que presentan un sangrado digestivo alto y se les retira la terapia antiagregante con AAS presentan una mayor mortalidad a los 30 días frente a los que, a pesar del episodio de hemorragia, continúan con AAS⁴³. Un estudio ha señalado que los pacientes que tienen un episodio de hemorragia GI alta o baja presentan, de manera global, un mayor riesgo de presentar un episodio cardiovascular, especialmente los pacientes en tratamiento con AAS o clopidogrel⁴⁴.

Conflicto de intereses

El autor declara haber participado en comités de estudios multicéntricos llevados a cabo por Bayer, AstraZeneca y Roche, y en reuniones científicas organizadas por Pfizer.

Bibliografía

1. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications with concomitant use of non-selective NSAIDs and low-dose aspirin: A series of systematic reviews of randomized controlled trials (RCT), cohort studies and case control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1614.
2. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications in patients receiving multiple non-selective NSAIDs for at least 4 weeks: A series of systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials (RCT), cohort and case control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1776.
3. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications with concomitant use of non-selective NSAIDs and clopidogrel for at least 4 weeks: A series of systematic reviews of randomized controlled trials (RCT), cohort studies and case control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1607.
4. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications with concomitant non-selective NSAID and anticoagulation therapy for at least 4 weeks: A series of systematic reviews of randomized controlled trials (RCT), cohort studies and case control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1771.
5. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications with use of non-selective (NS) NSAIDs for at least 4 weeks among patients with

- a history of peptic ulcer (PU) or PU complications: A series of systematic reviews and meta-analyses. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1777.
6. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, Hunt RH, Moayyedi P. Risk of serious upper gastrointestinal (UGI) complications in patients receiving non-selective NSAIDs for at least 4 weeks: A series of systematic reviews of randomized controlled trials (RCT), cohort studies and case control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1078.
 7. Bahuva R, Gupta S, Atreja A. Increased risk of gastrointestinal (GI) bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), used alone and with NSAIDs: Meta-analysis of case-control studies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1805.
 8. De Groot NL, Hagens MP, Verkooyen H, Siersema P, Van Oijen M. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in short and long term NSAID users. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:482.
 9. Musumba CO, Van Eker D, Jorgensen AL, Zhang E, O'Hara N, Pritchard M, et al. CYP2C19*17 gain of function mutation is associated with the development of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:1780.
 10. Tielemans MM, Van Rossum LG, Focks JJ, Laheij R, Jansen JB, Van Oijen MG. Gastrointestinal symptoms are increased in both prescribed and over-the-counter NSAID users compared to non users in the community. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S485.
 11. De Groot NL, Hagens MP, Verkooyen HM, Siersema PD, Van Oijen MJ. Time to upper gastrointestinal bleeding in NSAID and low-dose aspirin users: Results of a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1789.
 12. Hatoum HT, Lin SJ, Fort JG, Witherell I. The likelihood of occurrence of serious gastrointestinal events associated with hospitalizations or emergency room visits after initiation of antiplatelet use for secondary cardiovascular prevention. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S115.
 13. Kailani O, Bokhoven M, Mann S. Do patients with cardiovascular protection get adequate gastroprotection? *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1779.
 14. Daya HA, Eloubeidi MA, Malli AH, Halawi H, Dirani Y, Tamim H, et al. Gross non-variceal upper gastrointestinal bleeding in patients with peptic disease in the setting of antiplatelet and/or anticoagulant therapy: A study of clinical outcomes. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1791.
 15. Fujita T, Sanuki T, Murakami M, Matsubara Y, Kutsumi H, Hayakumo T, et al. Efficacy of rabeprazole for preventing low-dose aspirin-induced gastroduodenal ulcers. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1774.
 16. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamada M, Sahara S, et al. Role of clopidogrel and rabeprazole in low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury in relation to CYP2C19 genotype. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1064.
 17. Casado-Arroyo R, Scheiman JM, Polo-Tomas M, Saini SD, Del Río A, Guastello E, et al. Underutilization of gastroprotection for at-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: Spain compared with the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:689-95.
 18. Henry P, DePalma F, Elbaum P, Eyninna N, Jarbrink-Sehga MEI, Chaptini L. Adherence to gastroprotective agents in patients discharged on aspirin. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1778.
 19. Ng SC, Tang RS, Chan H, Ching J, Tse Y, Chan D, et al. Clinical outcome of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding on anti-thrombotics: A cohort of 2,096 patients. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1799.
 20. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants and the risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1788.
 21. Lanás A, García Rodríguez LA, Carrera P, Arroyo MT, Sostres C, Roncales P, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of upper GI bleeding in patients taking NSAIDs or aspirin. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S486.
 22. Iijima K, Ara N, Abe Y, Koike T, Iwabuchi T, Uno K, et al. Paradoxical effects of *H. pylori* infection on low-dose aspirin induced gastropathy depending on the gastric acid secretion level. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S484.
 23. Ho CH, Tse Y, Ching J, Kee C, Cheong PK, Chan A, et al. Potentially reversible risk factors for peptic ulcer bleeding in average-risk users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and low-dose aspirin (ASA). *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1772.
 24. Lanás A, Bujanda L, Sostres C, Pérez-Aisa A, Ponce J, Castro-Fernández M, et al. Risk of upper and lower GI bleeding in patients treated with NSAIDs, ASA, clopidogrel or anticoagulants. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S854.
 25. Abraham N, Naik AD, Richardson P, Hartman CM. Complex anti-thrombotic therapy (CAT) and national risk of upper gastrointestinal bleeding (UGIB), lower gastrointestinal bleeding (LGIB), transfusions and hospitalizations. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S118.
 26. Chan FKL, Ki EL, Tse Y, Au KWM, Ching J, Wong G, et al. Risk of recurrent lower gastrointestinal bleeding with continued low-dose aspirin therapy; a 10-year retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S483.
 27. Watanabe A, Tanigawa T, Nadatani Y, Nagami Y, Sugimori S, Okazaki H, et al. Prevalence and risk factors of severe non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1337.
 28. Chan FK, Lanás A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9.
 29. Goldstein JL, Luo X, Cappelleri JL, Sands G. Healthcare resource utilization and economic impact of a e2g/DL decrease in hemoglobin after NSAID treatment in osteoarthritis patients. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S481.
 30. Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Bifidobacteria exert a protective effect against NSAID-induced enteropathy that is dependent on lactate production. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1724.
 31. Zwolinska-Wcislo MM, Konturek PC, Drozdowicz D, Karczewska E, Kwiecien S, Urbanczyk K, et al. Beneficial effects of probiotic *Saccharomyces boulardii* and rifaximine in stress- and NSAID-induced exacerbation of experimental colitis. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S186.
 32. Endo H, Higurashi T, Sakai E, Hosono K, Ohkubo H, Yamada E, et al. Efficacy of probiotic treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1066.
 33. Kurokawa S, Katsuki S, Kato M, T Fujita T, Ohta H, Saitoh Y, et al. Healing effect of rebamipide in patients with chemical-induced small bowel complications -randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1336.
 34. Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S, Narabayashi K, Inoue T, Takii M, et al. Small intestinal mucosal adaptation in the long-term administration of a NSAID and the efficacy of irsogladine maleate, a gastroprotective drug, and omeprazole in healthy volunteers: A prospective randomized trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1729.
 35. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101-13.

36. Nguyen NQ, Bryant RV, Kuo P, Williamson KD, Schoeman M, Holloway RH. Risk stratification with Glasgow-Blatchford bleeding score for hospitalized patients with upper gastrointestinal bleeding can avoid the needs for urgent endo-therapy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1310.
37. Cheng DW, Lu LY, Teller T, Sekhon HK, Wu BU. Use of a modified Glasgow Blatchford score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleeding: prospective comparison against the Glasgow Blatchford, pre- endoscopy Rockall and full Rockall score. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1082.
38. Khandelwal N, Cooper GS, Wong RS. Admission hematocrit is an independent risk factor for mortality, surgery, and length of stay in those with upper and lower acute gastrointestinal hemorrhage (GIH). *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1: S1009.
39. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, Hearnshaw S, Logan RF, Travis S, et al. Prevalence, management and outcomes of patients with coagulopathy following acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1: S1802.
40. Park J, Kim TO, Seo EH, Heo NY, Park S, Young Soo M. Diagnostic usefulness of portable disposable endoscopy (E.G. Scantm) for acute upper gastrointestinal bleeding: A feasibility study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1655.
41. Smith LA, Stanley A, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, et al. Hemospray for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Results of the Seal Dataset (Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract). *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S284.
42. Ang D, Teo EK, Tan A, Ibrahim S, Ang TL, Fock K. A comparison of surgery vs. transcatheter angiographic embolization in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding uncontrolled by endoscopy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1787.
43. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1-9.
44. De Groot NL, Spiegel BM, Karsan SS, Nordstrom C, Snyder BL, Siersema PD, et al. Adverse cardiovascular outcome after gastrointestinal bleeding; incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1790.