

# Prevención del sangrado digestivo alto

## Estudio comparativo sucralfate Vs. antiácido

Jorge Salej, Jorge Rueda, Alfonso Jáuregui, Guillermo Plata

Se realizó un estudio comparativo, aleatorio, entre sucralfate y antiácido para la prevención de sangrado digestivo alto en pacientes críticamente enfermos. Cuarenta y nueve pacientes recibieron antiácido y 56 recibieron sucralfate. Presentaron sangrado digestivo cuatro pacientes del grupo sucralfate y tres del grupo antiácido. Se practicó endoscopia a cinco de los pacientes que sangraron, encontrándose gastroduodenitis erosiva en cuatro y úlcera duodenal en uno. Todos los pacientes con sangrado digestivo tuvieron por lo menos dos guayacos positivos en jugo gástrico antes de sangrar en forma evidente, siendo esta prueba un indicador precoz y sensible de sangrado digestivo ( $p < 0.001$ ).

La mortalidad no relacionada con el sangrado fue similar en los dos grupos (29 % sucralfate y 24% antiácido). El promedio de pH fue mayor en el grupo antiácido ( $5.48 \pm 0.96$ ) que en el grupo sucralfate ( $3.62 \pm 0.72$ ) ( $p < 0.005$ ). Estos resultados sugieren que el sucralfate es igualmente efectivo que el antiácido en la prevención del sangrado digestivo alto en pacientes críticamente enfermos.

### INTRODUCCION

El sangrado gastrointestinal alto en los pacientes en estado crítico es causa importante de morbimortalidad (1-6). Se ha establecido la importancia

de la profilaxis del sangrado en estos enfermos (2, 7-13) y el medio más eficaz de prevención lo constituían los antiácidos (7, 11, 14, 15).

Sin embargo, este es un método dispendioso, ya que para realizarlo adecuadamente es necesario llevar a cabo mediciones periódicas del pH del jugo gástrico para ajustar la dosis (7, 11). Esto mismo sucede con el uso de antagonistas  $H_2$  (13, 15).

Teniendo en cuenta lo anterior se comenzó a buscar alternativas eficaces. Se ha demostrado que el sucralfate, la sal metálica de un disacárido sulfatado, favorece la cicatrización de la úlcera péptica e inhibe las erosiones agudas inducidas por el estrés en los animales de experimentación (16-19). Tryba y colaboradores utilizaron una combinación de pirenzepina y sucralfate comparándola con pirenzepina y antiácido, encontrando que ambos regímenes eran igualmente eficaces en la prevención del sangrado digestivo alto (20). Posteriormente Bank y colaboradores compararon sucralfate y antiácido en pacientes en estado crítico, llegando a la conclusión que eran igualmente eficaces (21). Otros estudios han mostrado resultados similares (22, 23).

La búsqueda de una alternativa económica y eficaz en nuestro medio nos motivó a la realización de esta investigación, y comparar el sucralfate contra el tratamiento con antiácido.

### MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó en la Unidad de Cuidado Intensivo Médico del Hospital Militar Central, la cual consta de 16 camas y atiende pacientes médicos y quirúrgicos. Entre junio de 1987 y diciembre de 1988 ingresaron 147 pacientes al estudio, que fueron repartidos en dos grupos para recibir sucralfate o antiácido mediante una tabla de números aleatorios.

Dr. Jorge Salej R.: Residente de Medicina Interna, actualmente instructor de Gastroenterología, Hospital Militar Central, Bogotá; Dr. Jorge Rueda G.: Residente de Medicina Interna, Hospital Militar Central, actualmente Jefe de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali; Dr. Alfonso Jáuregui P.: Internista, Jefe Unidad Cuidado Intensivo Médico, Hospital Militar Central, Profesor Asistente Escuela Militar de Medicina, Bogotá; Dr. Guillermo Plata G.: Internista, Profesor Titular de Gastroenterología, Escuela Militar de Medicina, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Salej.

Se consideraron aptos para el estudio aquellos pacientes que tuvieran uno o más de los siguientes factores de riesgo de sangrado digestivo (7, 20): cirugía mayor, politraumatismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, falla respiratoria, septicemia e hipotensión sostenida o choque. Criterios de exclusión fueron: sangrado gastrointestinal evidente o la positividad de tres guayacos consecutivos en el momento de ingreso a la unidad, alimentación enteral, cirugía esofágica, gástrica o cardíaca (7,21).

Un grupo recibió sucralfate 1g por sonda nasogástrica cada cuatro horas, preparado en forma de suspensión de acuerdo con el método descrito por Bonner (24). El grupo antiácido recibió por sonda nasogástrica 30 ml cada dos horas de una mezcla de hidróxido de aluminio (200 mg), hidróxido de magnesio (200 mg) y metilpolisiloxano (20 mg), dosis que se duplicó cada dos horas hasta un máximo de 120 ml y hasta obtener un pH gástrico mayor o igual a 4. La sonda nasogástrica se cerraba por dos horas en el grupo sucralfate y por una hora y media en el grupo antiácido.

Se midió el pH del jugo gástrico cada seis horas mediante el uso de papel indicador universal (Riedel de Haen A.G.-Hannover), previo lavado de la sonda con agua destilada (25).

Se examinó la presencia de sangre oculta en el aspirado gástrico mediante la prueba de guayaco modificada según el método descrito por Layne (26). Se consideró sangrado digestivo la evidencia de sangre fresca o en cuncho de café en el aspirado gástrico, la positividad de tres guayacos consecutivos o la presencia de melenas.

Los datos generales de los pacientes, los diagnósticos principales, los antecedentes y los factores de riesgo de sangrado digestivo, la evolución, las mediciones de pH, guayaco, la dosis de medicamentos recibidos, los efectos secundarios y la estancia fueron consignados en un formato especial. Para la evaluación y puntuación de los factores de riesgo en cada paciente se utilizó la escala de Tryba (20).

Se daba por terminado el estudio cuando un paciente reiniciaba la vía enteral, presentaba sangrado digestivo o era dado de alta de la unidad. Se

realizó endoscopia de vías digestivas altas a los pacientes que presentaron sangrado en las primeras seis horas del mismo. El análisis estadístico fue realizado mediante la utilización de la prueba t de Student y la prueba de Chi cuadrado.

## RESULTADOS

De los 147 pacientes que inicialmente ingresaron al estudio, 42 fueron excluidos por el uso concomitante de antagonistas H2 (15 pacientes), inicio temprano de alimentación enteral (18 pacientes), inadecuada recolección de la información (5 pacientes) y tiempo de seguimiento insuficiente (4 pacientes).

Finalmente 105 pacientes fueron aptos para el análisis de los datos, 56 en el grupo sucralfate y 49 en el grupo antiácido. Los 56 pacientes en el grupo sucralfate (36 hombres y 20 mujeres), tenían una edad promedio de  $47.65 \pm 12.85$  años. Los 49 pacientes en el grupo antiácido (32 hombres y 17 mujeres) tenían promedio de edad de  $42.16 \pm 14.34$  años. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a distribución por sexos, duración de horas del estudio, número de factores de riesgo y puntuación de los mismos (Tabla 1).

Los diagnósticos principales de los pacientes se anotaron en la Tabla 2, la cual muestra distribución similar en ambos grupos, siendo el trauma el diagnóstico más frecuente.

Tabla 1. Características de los grupos de estudio.

	Sucralfate	Antiácido	Diferencia
Número de pacientes	56	49	
Sexo (hombre/mujer)	36/20	32/17	
Edad (años)	47.65 (12.85)	42.16 (14.34)	p<0.001
Duración estudio (horas)	55.92 (15.72)	59.02 (19.49)	N.S.
Número factores de riesgo	2.5 (1.17)	2.55 (1.15)	N.S.
Puntuación factores de riesgo	18.12 (9.29)	19.0 (8.4)	N.S.
pH jugo gástrico	3.62 (0.72)	5.48 (0.96)	p<0.001
Sangrado digestivo (casos)	4	3	N.S.
Muertes	16	12	N.S.

Número en paréntesis: desviación standard del grupo.

Tabla 2. Diagnósticos principales.

	Sucralfate (n=56)	Antiácido (n=49)
T.C.E.	16	13
A.C.V.	11	8
Politraumatismo	17	23
Septicemia	10	6
Neumonía	8	10
S.D.R.A.	3	2
Otros	6	5

T.C.E.: Trauma craneoencefálico. A.C.V.: Accidente cerebrovascular.  
S.D.R.A.: Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto.

Los factores de riesgo para sangrado gastrointestinal se muestran en la Tabla 3, donde se observan algunas diferencias entre los dos grupos, como la mayor frecuencia de politraumatismo y falla respiratoria en el grupo antiácido. Sin embargo, el número promedio de factores de riesgo fue similar en ambos grupos ( $2.5 \pm 1.17$  sucralfate y  $2.55 \pm 1.15$  antiácido), al igual que la puntuación de los mismos ( $18.12 \pm 9.29$  sucralfate y  $19 + 8.48$  antiácido).

En el grupo sucralfate cuatro pacientes presentaron sangrado digestivo, dos de ellos con sangrado evidente y dos con sangrado en cuncho de café. A tres de estos pacientes se les practicó endoscopia, encontrando gastroduodenitis aguda erosiva. En el grupo antiácido, tres pacientes presentaron sangrado, dos de ellos en forma evidente y uno en

cuncho de café. Se les realizó endoscopia dos encontrando úlcera duodenal en uno y gastroduodenitis erosiva en el otro. El promedio del puntaje de los factores de riesgo entre los pacientes que sangraron fue de  $27.5 \pm 8.1$  mientras que en los casos que no presentaron sangrado fue de  $16.5 \pm 9.2$  ( $p < 0.001$ ).

Todos los pacientes que sangraron tuvieron dos pruebas de guayaco consecutivas positivas antes del episodio de sangrado. Veinticinco pacientes tuvieron guayacos positivos aislados, sin que nuevos controles lo confirmaran o hubiera sangrado evidente posteriormente. Esto nos da 24% de guayacos falsos positivos; sin embargo, la positividad de los guayacos se correlacionó significativamente con sangrado ( $p < 0.001$ ).

Entre los pacientes que recibieron sucralfate el pH promedio fue de  $3.62 \pm 0.72$  y entre los que recibieron antiácido fue de  $5.48 \pm 0.96$ , siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). La dosis promedio de antiácido administrada cada dos horas fue de  $35.8 \pm 7.4$  ml para mantener el pH del jugo gástrico mayor de cuatro. Los efectos colaterales en los pacientes que recibieron antiácido fueron diarrea en cinco casos y entre los que recibieron sucralfate, dos pacientes presentaron estreñimiento. El número de muertes fue similar en ambos grupos, 16 en el grupo sucralfate y 12 en el grupo antiácido, no estando relacionadas directamente con el sangrado digestivo.

## DISCUSION

La acción del sucralfate se ha atribuido clásicamente a su capacidad para unirse a la albúmina y a otras proteínas presentes en la base de la úlcera (27). Informes posteriores demostraron su posible mecanismo de citoprotección en la mucosa gástrica a través del aumento de la síntesis de la prostaglandin E2 (28). Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de sangrado digestivo en los pacientes en estado crítico alteran los mecanismos de citoprotección de la mucosa (29-31). Es por esta razón que se empezó a utilizar el sucralfate en la prevención del sangrado digestivo, inicialmente en animales y finalmente en humanos (17,20,21).

Existe diferencia estadísticamente significati-

Tabla 3. Factores de riesgo.

	Sucralfate (n=56)	Antiácido (n=49)
Cirugía mayor	33 (59)	25 (51)
Pòlitraumatismo	17 (30)	23 (47)
Septicemia	11 (20)	7 (14)
Falla respiratoria	31 (55)	31 (63)
Ictericia o falla hepática	11 (20)	3 (6)
Insuficiencia renal	11 (20)	7 (14)
Hipotensión o choque	20 (36)	21 (43)
Historia de úlcera péptica	3 (5)	4 (8)

Los números en paréntesis expresan porcentaje del grupo.

va en la edad promedio de los dos grupos; sin embargo, el número de factores de riesgo, la puntuación de los mismos y el tiempo de permanencia en el estudio fueron similares en ambos grupos (Tabla 1). Los diagnósticos principales y los factores de riesgo fueron similares en ambos grupos (Tablas 2 y 3). Lo anterior y la alta mortalidad de ambos grupos nos confirman que los pacientes del estudio tenían un alto riesgo de sangrado digestivo.

Los resultados del presente estudio sugieren que el sucralfate es tan efectivo como el antiácido en la prevención del sangrado gastrointestinal alto en los pacientes en estado crítico. Informes de la literatura están de acuerdo con esta información (20, 21,23).

Aunque la positividad del guayaco modificado se correlacionó con la presencia de sangrado digestivo, creemos que por el porcentaje de falsos positivos (24%), por lo dispendioso de su realización y el costo de la misma, no es útil la práctica de este examen en pacientes en estado crítico. Es interesante anotar que la dosis promedio de antiácido para mantener el pH del jugo gástrico mayor de cuatro, fue menor que la informada en estudios norteamericanos (21).

El sucralfate es una droga con pocos efectos secundarios, de fácil administración y con menores costos que el antiácido para la prevención de hemorragia digestiva alta en enfermos críticos. Otra ventaja potencial del sucralfate es la menor incidencia de neumonía nosocomial en pacientes que reciben este medicamento al compararlo con antiácido y bloqueadores H<sub>2</sub> (22), dado que los medicamentos que aumentan el pH gástrico favorecen la colonización de las vías aéreas por bacterias gram negativas procedentes de la cavidad gástrica (32, 33).

En conclusión, creemos que el sucralfate es una droga efectiva para la prevención del sangrado digestivo alto en pacientes críticos, ofreciendo algunas ventajas de tipo económico y de facilidad de administración, y con potenciales ventajas desde el punto de vista de efectos secundarios, al compararla con los medicamentos más utilizados en la prevención del sangrado digestivo.

## SUMMARY

This is a comparative randomized study between sucralfate and antacid medication for the prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in critically ill patients. Forty nine patients were given antacid and fifty six sucralfate. Four patients in the sucralfate group and three in the antacid group had upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy was performed in five of these patients. Four had erosive gastroduodenitis and one duodenal ulcer. All patients with bleeding had at least two positive guaiac before clinical bleeding. This was an early and very sensitive test for upper gastrointestinal bleeding ( $p < 0.001$ ). Mortality not directly related to bleeding was similar in both groups (29% for the sucralfate group and 24% for the antacid group). The mean pH was higher in the antacid group ( $5.48 \pm 0.96$ ) than the sucralfate group ( $3.62 \pm 0.72$ ) ( $p < 0.003$ ). These results suggest that sucralfate is as effective as antacid in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients.

## REFERENCIAS

1. Lucas CE, Sugawa C, Riddle J, et al. Natural history and surgical dilemma of stress gastric bleeding. *Arch Surg* 1971; **102**: 266-273.
2. Hastings PR, Skillman JJ, Buhsnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1978; **298**:1041-1045.
3. Rueda J, Salej J, Plata G. Hemorragia de vías digestivas altas. Revisión de 540 casos en el Hospital Militar Central (Abstr). *Rev Col Gastroenterol* 1987;1 (Supl).
4. BankS, Misra P, Mausner D, et al. The incidence, distribution and evolution of stress ulcer in surgical intensive care patients (Abstr). *Am J Gastroenterol* 1980; **74**: 76.
5. Harris SK, Bone RC, Ruth WE. Gastrointestinal hemorrhage in patients in a respiratory intensive care unit. *Chest* 1977; **72**: 301-304.
6. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; **76**: 623-630.
7. Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, Long PC, Silen W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1980; **302**: 426-430.
8. Halloran LG, Gayle E, Wheeler CB, et al. Prevention of acute gastrointestinal bleeding complication after severe head injury: a controlled trial of cimetidine. *Am J Surg* 1980; **139**: 44-48.
9. Basso N, Bagarani M. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. *Am J Surg* 1981; **141**: 339-341.
10. Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of acute upper gastrointestinal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1985; **103**: 173-177.
11. Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet* 1981; **153**: 214-220.
12. McAlhany JC. Antacid control of complications from acute gastroduo-

- denal disease after burns. *J Trauma* 1976; **16**: 645-649.
13. **Martin LF, Staloch DK, Simonowitz DA, et al.** Failure of cimetidine prophylaxis in the critically ill. *Arch Surg* 1979; **114**:492-496.
  14. **Stothart JC, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al.** Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; **192**:169-173.
  15. **More DG, Raper RF, Munro IA, et al.** Randomized prospective trial of cimetidine and ranitidine for control of intragastric pH in the critically ill. *Surgery* 1985; **97**: 215-223.
  16. **Richardson CT.** Pharmacologic therapy of peptic ulcer disease. En: Petersdorf, ed. *Harrisons principles of internal medicine*. Update VI. New York:McGraw Hill Inc.; 1985:1-18.
  17. **Hollander D, Tarnawsky A, Gergely H, et al.** Sucralfate protection of gastric mucosa against alcohol induced necrosis. A prostaglandin mediated process? (Abstr). *Gastroenterology* 1983; **84**: 1190.
  18. **Lam SK, Lau WY.** Efficacy of sucralfate in corpus prepyloric and duodenal ulcer-associated gastric ulcers. *Am J Med* 1985; **79** (Suppl) **2C**: 24-31.
  19. **Nagashima R, Hoshino E, Hinohara Y, et al.** Effect of sucralfate on ethanol induced gastric mucosal damage in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1983; **18** (Suppl) **83**:17-20.
  20. **Tryba M, Zevounou F, Torok M, Zeus M.** Prevention of acute stress bleeding with sucralfate, antacids or cimetidine. *Am J Med* 1985; **79** (Suppl) **2C**: 55-61.
  21. **Borrero S, Bank S, Margolis I, Schulman ND, Chardavoyne R.** Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985; **79** (Suppl) **2C**: 62-64.
  22. **Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al.** Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 1987; **317**:1376-1382.
  23. **Cannon LA, Heiseiman D, Gardner W, Jones J.** Prophylaxis of upper gastrointestinal tract bleeding in mechanically ventilated patients. A randomized study comparing the efficacy of sucralfate, cimetidine and antacids. *Arch Intern Med* 1987; **147**:2101-2106.
  24. **Bonner MH.** Sucralfate suspension. *Gastrointestinal Endosc* 1985; **31**: 353.
  25. **More DG, Boutagy J, Scheinfeld GM.** pH testing paper for measurement of intragastric acidity. *An Assesment Anaesth Intensive Care* 1983; **11**: 147-151.
  26. **Layne EA, Mellow M, Lipman TO.** Insensitivity of guaiac slide tests for detection of blood in gastric juice. *Ann Intern Med* 1981; **94**: 774-776.
  27. **Nagoshima R.** Development and characteristics of sucralfate. *J Clin Gastroenterol* 1981; **3**:103-110.
  28. **Tarnowski A, Hollander D, Krause WJ, et al.** Effect of sucralfate on normal gastric mucosa: Histologic, ultrastructural and functional assessment (Abstr). *Gastroenterology* 1983; **84**:1331.
  29. **Silen W.** Patogenetic factors in erosive gastritis. *Am J Med* 1985; **79** (Suppl) **2C**: 45-48.
  30. **Starlinger M, Jakesz R, Matthews JB, et al.** The relative importance of HC03 and blood flow in the protection of rat gastric mucosa during shock. *Gastroenterology* 1981; **81**: 732-735.
  31. **Menguy R, Masters YF.** Gastric mucosal energy metabolism and "stress" ulceration. *Ann Surg* 1974; **180**: 538-548.
  32. **Kahn RJ, Briniolle S, Vincent JL.** Influence of antacid treatment on the tracheal flora in mechanically ventilated patients (Abstr). *Crit Care Med* 1982; **10**: 229.
  33. **du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-White J, Lisbon A.** Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982; **i**: 242-245.