

## Hemorragias digestivas yatrogénicas

JORGE NEGROTTO y ROSA NISKI DE RYDEL \*

Distintos elementos han llevado a aceptar hoy la acción yatrogénica digestiva de diversos medicamentos.

La evidente relación causa-efecto que se observa en algunos casos, las comprobaciones gastroscópicas y por último la producción experimental de lesiones en el animal de laboratorio son los factores en que se afirma ese concepto.

En 585 casos de hemorragias digestivas estudiadas en la Clínica de Nutrición y Digestivo durante el período 1956-1972 el 10,7 % fueron de origen yatrogénico ocupando así el tercer lugar en la etiología de esta complicación.

Estadísticas recientes muestran un aumento en la frecuencia de este tipo de hemorragia. Creemos que en ello influyen, por un lado, los nuevos procedimientos de diagnóstico (endoscópicos y radiológicos) y un mayor conocimiento del problema por parte del médico que investiga sistemáticamente esa etiología en toda hemorragia digestiva.

Tres grupos farmacológicos de uso corriente son susceptibles de procar en terapéutica humana, hemorragias en el aparato digestivo. Se les distingue en: Sustancias Antiinflamatorias (ac. acetil salicílico, corticoides, fenilbutazona, indometacina), Sustancias Secretagogas (reserpina, histamina), Anticoagulantes (antivitamina K, heparina).

Según nuestra estadística en 62 casos de hemorragias yatrogénicas, la frecuencia con que estos fármacos aparecen como responsables es:

Ac. Acetil Salicílico	32...51 %
Corticoides .....	7...11.2%
Fenilbutazona y derivados	5... 8 %
Reserpina	3... 4.8%
Asoc. Medicamentosa	15...24.1%
ac acet-sal—fenilbut.	
—corticoides.	
—reserpina.	

Las hemorragias digestivas provocadas por estas drogas son de tipo, intensidad y evolución variables.

En la mayor parte de los enfermos ningún síntoma precede a la aparición de la hemorragia.

En otro grupo de pacientes manifestaciones digestivas tales como dolores, ardores, preceden en pocos días a la hemorragia que se presenta, en general como una hematemesis seguida de melena. En otras circunstancias solo la melena o una anemia hipocrómica por pérdidas ocultas son la expresión de esta complicación, siendo interesante destacar el predomi-

nio de las lesiones altas, sobre todo en lo que respecta a las provocadas por las drogas antiinflamatorias y secretagogas, mientras que los anticoagulantes pueden originarlas en cualquier sector del aparato digestivo.

### ACIDO ACETIL SALICILICO

Desde que en 1877 fue introducido en la farmacopea, el ácido acetil salicílico ha sido incriminado como factor etiológico de distintas manifestaciones digestivas y se está, en general, de acuerdo de que la aspirina constituye en muchos casos el factor causal o precipitante de una hemorragia gastro-duodenal, de la aparición o exacerbación de un síndrome ulceroso o aun de anemia por pérdidas sanguíneas ignoradas en el aparato digestivo.

Es aun difícil establecer la frecuencia real de los accidentes gastroduodenales provocados por la aspirina y si tenemos en cuenta la enorme consumición mundial de este producto el porcentaje de úlceras, hemorragias, etc., atribuibles con seguridad a esta droga no es muy alto (27).

De acuerdo a distintas estadísticas (21) entre el 40-60 % de las hemorragias digestivas en pacientes no ulcerosos, presentan a la aspirina como factor causal o precipitante.

Esta complicación puede observarse a cualquier edad y en ambos sexos por igual.

### Origen y mecanismo de producción de la hemorragia.

De acuerdo con la estadística de Levrat (29) la aspirina pone de manifiesto, en más del 50 % de los casos, una enfermedad ulcerosa hasta entonces sin traducción clínica.

En los casos restantes la hemorragia es la consecuencia de una gastritis erosiva.

Numerosos mecanismos han sido sugeridos para explicar la hemorragia digestiva por aspirina.

Si bien la acción sistémica provocando un aumento de la fragilidad capilar, trombocitopenia, disminución de adhesividad de las plaquetas puede explicar algunos casos de hemorragias extradiigestivas, no es en cambio aparentemente suficiente para justificar la frecuencia de la localización gastro-duodenal.

Deben existir factores de acción local y es, justamente, lo que ponen de manifiesto las observaciones gastroscópicas realizadas post-ingestión de ácido acetil salicílico por Douthwaite y Lintott (12) y por Hurst (22), las gastrectomías intrahemorrágicas practicadas por gastritis erosivas (32) y las muestras de mucus sanguinolento obtenido por sondeo luego de administración oral de la droga.

Todos estos estudios ponen en evidencia el efecto agresivo de la aspirina sobre las células

\* Prof. Adj. de la Clínica Nutrición y Digestivo. Facultad Medicina, Montevideo. Ex-Adjunto de Clínica Nutrición y Digestivo. Facultad Medicina, Montevideo.

mucosas, lo que parece confirmado por experiencias realizadas en animales en los que se ha comprobado distinto grado de alteraciones tales como gastritis focal, necrosis mucosa superficial y/o erosiones agudas provocadas por la ingestión de ácido acetil salicílico.

Sobre esta mucosa disminuida así en su resistencia natural actuaría la secreción clorhidropéptica ya normal o aumentada como lo sostienen algunos (12); hecho, este último, que no ha sido comprobado a dosis corrientes.

Es pues probable que en la hemorragia gastro-intestinal por aspirina intervengan uno o varios de estos factores aunque la patogenia íntima del proceso que culmina en estas lesiones no está aún totalmente aclarada. Para unos (9) dicha acción estaría relacionada con la ionización, en las células de la mucosa gástrica, del ácido acetil salicílico, mientras que para otros (1) solo dependería de la velocidad de absorción a través del epitelio gástrico la que está en relación directa con su solubilidad.

Las dosis que precipitan la hemorragia son muy variables, oscilando comúnmente entre 0,50 y 8 grs. diarios, manifestándose generalmente en las 24-48 horas inmediatas a la última ingestión aun cuando en algunos casos, este período ha sido mayor.

Una de las características de las hemorragias provocadas por el ácido acetil salicílico es su relativa benignidad. La gran mayoría responden satisfactoriamente al tratamiento médico y a la supresión de la droga.

### Prevención.

Frente a la posibilidad del empleo de acetil salicílico es fundamental un buen interrogatorio previo, investigando antecedentes digestivos gastroduodenales.

Se proscribe en forma absoluta la aspirina en:

- 1) Pacientes con antecedentes de úlcera péptica, gastritis.
- 2) Pacientes de edad avanzada.
- 3) Se evitará la asociación de aspirina con corticoides y fenilbutazona.
- 4) Es probable que el empleo de la aspirina soluble (acetil salicilato de lisina) absorbida por el estómago tres veces más rápidamente que la forma común, constituya un progreso en el sentido de reducir las posibilidades de complicaciones hemorrágicas desencadenadas por esta droga (1).

### CORTICOIDES

Desde que la cortisona fue utilizada en terapéutica distintos accidentes digestivos fueron señalados: úlceras gastroduodenales, hemorragias, perforaciones.

#### Origen. Mecanismo.

Una de las características de las lesiones provocadas por los corticoides en el sector gastroduodenal, es su polimorfismo lo que ha sido

destacado por diferentes autores (35, 28, 10, 7, 20), quienes han descrito:

- 1) Numerosos y pequeños focos hemorrágicos del tamaño de una cabeza de alfiler diseminados en el antro gástrico, configurando un verdadero púrpura.
- 2) Múltiples ulceraciones superficiales, redondeadas, que afectan solo la mucosa, llegando excepcionalmente a la submucosa.
- 3) Úlceras tipo Cruveilhier a localización tanto gástrica como duodenal.

El mecanismo de este tipo de lesiones ha sido y es muy discutido. Así Gray y colaboradores (13, 14, 15, 16), sostienen que la agresión de los corticoides se realiza mediante una hipersecreción clorhidropéptica, concepto que es rebatido por Hirschowitz (19), quien, además de demostrar que la hipersecreción es inconstante, sostiene que la acción de los corticoides se refleja sobre la secreción del mucus protector que estaría modificado desde dos puntos de vista:

- cuantitativo ya que se produce una reducción considerable del volumen;
- cualitativo ya que se producen alteraciones bioquímicas importantes haciendo que la secreción mucoide sea mucho más fácilmente digerida por la pepsina lo que en parte ha sido corroborado experimentalmente por Aron y colab. (2).

Por otra parte se ha demostrado experimentalmente que los corticoides disminuyen de manera considerable la velocidad de renovación celular de la mucosa gástrica (31).

Dado el gran número de personas que utilizan corticoides y el pequeño porcentaje, 3 %, que presentan esta complicación, es evidente que, sea cual fuere el mecanismo patogénico de estas lesiones, en su producción también contribuye el terreno y/o susceptibilidad del paciente.

¿Con qué dosis y en qué momento de la terapia se produce?

No existe una dosis fija y un momento determinado para la aparición de la hemorragia. Sin embargo Kern (23) considera que es necesario administrar una dosis superior a 50 mg. diarios de acetato de cortisona o el equivalente de sus derivados para que el riesgo exista.

La complicación puede aparecer en cualquier momento, poco tiempo después del comienzo de la administración, aumentando el peligro, según Kern (23) cuando la duración del tratamiento sobrepasa los 3 meses. No se ha demostrado que exista diferencia apreciable entre los distintos corticoides utilizados.

Frente a la hemorragia, además de la terapéutica clásica, ¿qué se hace con los corticoides?

Es lógico pensar en suprimir la droga, pero en este caso se trata de una terapia especial. La tendencia actual es:

- Si se trata de una terapia iniciada recientemente o de dosis pequeñas, suspenderla.
- En caso de terapia prolongada y/o dosis medianas o elevadas, si la hemorragia es

moderada, se suprime la droga en forma progresiva, continuando en cambio con su administración parenteral en caso de hemorragia grave en la que es posible la terapéutica quirúrgica.

#### Prevención.

Son aconsejables las siguientes medidas preventivas:

1) Debe evitarse, en principio, la asociación de corticoides con otras drogas antiinflamatorias.

2) La úlcera esteroidea es a menudo silenciosa o paucisintomática. Por lo tanto en aquellos pacientes sometidos a dosis medianas o elevadas por tiempo prolongado, es conveniente realizar controles radiológicos periódicos aconsejando algunos autores (34) un primer control a los 15 días de iniciado el tratamiento, luego a los 3 meses continuando posteriormente con un control anual.

3) En aquellos pacientes pasibles de desarrollar un ulcus gastro-duodenal y que deben recibir una terapia esteroidea, deberán someterse a un régimen de protección gástrica estricto.

#### FENILBUTAZONA

La fenilbutazona (3-5-di-oxo-1-2-difenil 4 n-butilpirazolidina) introducida por Currie en el arsenal terapéutico en 1951, presenta, junto a su acción antiinflamatoria, efectos nocivos, entre otros, sobre el aparato digestivo.

En general la complicación hemorrágica se presenta entre el 10.15 día de administración de la droga, ya en ulcerosos conocidos o por el contrario en pacientes sin antecedentes digestivos.

Respecto a su gravedad todos los grados pueden observarse, desde las hemorragias oculares hasta la hematemesis y melena más grave que ha obligado a practicar una gastrectomía de urgencia.

La mayor parte de los accidentes señalados han sido desencadenados cuando la dosis diaria sobrepasa los 500 mg. sea cual fuere la vía de administración.

#### Patogenia.

Del estudio de las piezas operatorias así como de los animales de experimentación, se puede deducir que la fenilbutazona provoca en el aparato digestivo múltiples ulceraciones gástricas con un fondo de gastritis edematosa o hemorrágico mismo necrosante.

Estas lesiones, si bien se ven con mayor frecuencia en la mucosa gástrica, se las puede observar tanto en el intestino delgado como en el colon.

Es esa múltiple localización lesional así como el carácter de las lesiones experimentales (exclusivamente glandulares, independientes de un trastorno vascular primitivo), que ha llevado a la mayoría de los autores (6, 24) a encarar la patogenia de las alteraciones provocadas por la fenilbutazona como de origen tóxico general ejerciéndose por vía humoral.

Esta acción tóxica ataca preferentemente algunas células sensibles como las células de pepsina.

La hemorragia reconocería pues un doble origen:

- unas se originan en una úlcera antigua reactivada o en una úlcera aguda;
- otras tienen su origen en una gastritis o gastro-duodenitis aguda edematosa y con múltiples micro-ulceraciones.

#### Prevención.

1. La fenilbutazona debe ser formalmente proscrita en todas aquellas personas que presentan antecedentes personales o familiares de úlcera gastro-duodenal.
2. Su administración debe ser inmediatamente suspendida al menor síntoma digestivo.
3. La dosis máxima diaria aconsejable es de 400 mgrs. Algunos autores como Aron (3) complementan la terapia con fenilbutazona con Vit. C, basado en la comprobación de la desaparición de estas complicaciones desde que la emplean sistemáticamente.
4. La terapéutica con fenilbutazona debe acompañarse de un régimen dietético y medicación protectora de la mucosa gastro-duodenal.

#### RESERPINA. HISTAMINA

Tanto la reserpina, ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión, como la histamina empleada en el síndrome de Menière, cefalalgia histamínica (26), han determinado la aparición de úlceras complicadas de hemorragia en algunos casos bastantes raros lo que se confirma en la experimentación ya que, en la rata, la inyección de reserpina (1 mgr. por kg. por día durante 6 días) provoca la aparición de úlceras múltiples.

Estas úlceras son de tipo agudo pero profundas que llegan a la musculosa. El fondo de la lesión está bordeado por importante zona de necrosis fibrinoide infiltrada de polinucleares igualmente necrosados.

El mecanismo de acción de estos fármacos sería provocando excesiva secreción clorhidropeptica determinando además trastornos vasomotores a nivel de la submucosa gástrica contribuyendo de ese modo a disminuir su resistencia a la autodigestión (2).

En lo que se refiere a la reserpina la respuesta secretora y vasomotora parece que dependen de la dosis. De ahí que, en sujetos susceptibles, la dosis diaria deberá limitarse a 1 mgr. o menos para prevenir el desarrollo de la úlcera (25).

#### ANTICOAGULANTES

Desde el comienzo del uso de los anticoagulantes, hace más de 30 años, se han publicado numerosos trabajos sobre sus complicaciones hemorrágicas en general y sobre las hemorragias digestivas en particular.

Existen dos grupos de medicamentos utilizados, en clínica, como anticoagulantes: las antivitaminas K y las heparinas (30).

Cada grupo, de acción diferente, tiene indicaciones y controles biológicos característicos.

Las antivitaminas K (entre los que se usa más comúnmente el TROMEXAN) actúan oponiéndose a la síntesis normal, a nivel hepático, de la protrombina (factor II) y de otros factores que intervienen en la tromboplastino-formación (factores VII-IX-X).

Por otra parte parecen tener un efecto sobre las plaquetas, disminuyendo su adhesividad y una acción sobre la pared de los vasos (37).

La heparina actúa fundamentalmente como anti-trombina, pero tiene también otras acciones secundarias: deprime ciertos factores de la trobo-plastino-formación (factores XI-XII; factores antihemofílicos VIII-IX y el factor V), sobre las plaquetas oponiéndose indirectamente a la agregación plaquetaria y sobre el sistema fibrinolítico.

La frecuencia de la complicación hemorrágica durante el tratamiento con anticoagulantes es apreciada en forma distinta según el origen de las estadísticas (quirúrgicas, médicas y cardiológicas).

La frecuencia global de hemorragias durante el uso de anticoagulantes oscila entre el 5-10%, ocupando la localización digestiva el segundo lugar, luego de las hematurias.

La frecuencia absoluta de la hemorragia digestiva provocadas por estas drogas es aproximadamente del 2% (11, 30, 4, 33).

### Patogenia.

Respecto al mecanismo de producción de la hemorragia pueden esquemáticamente presentarse tres posibilidades:

1) En un primer grupo de pacientes la hemorragia digestiva es la expresión de una hipocoagulabilidad exagerada que puede responder a distintas causas:

- sobre dosis absoluta, en pacientes mal controlados;
- hipersensibilidad a la droga antivit. K que reconoce distintas razones:

- a) Alteraciones en la síntesis de Vit. K (carencia de aporte exógeno en sujetos desnutridos; aporte endógeno disminuido en pacientes largo tiempo tratados con antibióticos; insuficiencia hepatocítica).
- b) Edad; hipertensión arterial; insuficiencia cardio-circulatoria.
- c) Asociación con medicamentos que potencializan su acción (salicílicos, fenilbutazona, antibióticos que actúan sobre gérmenes Gram neg.).

En general en todos estos casos la tasa de protrombina está por debajo del 20% y la hemorragia digestiva es precedida por otros síntomas como equimosis, epistaxis, hematurias.

2) En un segundo grupo, el tratamiento está bien controlado y la hemorragia responde a la existencia de una lesión digestiva ya conocida o latente (17, 18, 36).

La frecuencia de una causa local del sangrado es variable según los autores, oscilando entre el 50-67% (11, 17), siendo el tipo de lesiones encontradas: úlcera gastroduodenal (44%), neoplasma gástrico, hernia del hiatus, lesiones anorrectales. En este grupo la tasa de protrombina es, en general, más elevada que en el anterior y debemos recordar que cuanto más alta sea en el momento de producirse la hemorragia, tanto más deberá ser sospechada la existencia de una lesión digestiva previa (18).

3) En un tercer grupo de pacientes, el mecanismo de la hemorragia no se puede determinar con precisión ya que en ellos no se ha comprobado la existencia de afecciones digestivas anteriores, oscilando la tasa de protrombina entre 30-40%.

Se plantean entonces como posibles causas:

- lesiones ulcerosas inducidas por las antivit. K;
- acción de los medicamentos sobre las plaquetas y pared de los vasos (18);

explicaciones que aún están en el terreno de la hipótesis ya que su confirmación o rechazo exigen nuevos estudios dirigidos a poner en evidencia eventuales modificaciones de la clorhidria y de la troficidad gástrica durante la administración de estas drogas.

### Formas clínicas.

Desde el punto de vista clínico las hemorragias digestivas durante la terapia con anticoagulantes se pueden presentar bajo dos aspectos distintos:

- 1) hemorragias intraluminales, de grado variable;
- 2) hemorragias intramurales que pueden originar cuadros abdominales agudos cuya patogenia es necesario recordar cuando en el curso de un tratamiento con anticoagulantes se instala un íleus o un dolor en cualquier región del abdomen asociado a una anemia aparentemente inexplicada (5).

### Prevención. Tratamiento.

Teniendo en cuenta los mecanismos patogénicos a que hemos hecho referencia es fundamental tomar algunas medidas preventivas en todos aquellos pacientes sometidos a esta terapia.

1) Se emplearán dosis más bajas que las habituales en todos aquellos enfermos que presentan potencialmente una mayor susceptibilidad a estas drogas:

- pacientes de más de 60 años;
- hipertensos, con/sin insuficiencia cardio-circulatoria;

- pacientes con insuficiencia hepatocítica y/o renal;
- pacientes en los que se emplean medicaciones como aspirina fenilbutazona.

2) En cuanto a la existencia de lesiones orgánicas del aparato digestivo supone, para algunos autores, una contraindicación absoluta para estas drogas. Sin embargo no todos sostienen esta posición tan radical, considerando que, en aquellos pacientes portadores de lesiones pero asintomáticas, bastará realizar un tratamiento de protección gastroduodenal complementario.

La conducta a seguir frente a una hemorragia digestiva en pacientes sometidos a anticoagulantes y portadores de una úlcera gastroduodenal conocida o puesta de manifiesto en esas circunstancias comprende:

- I. Suprimir el tratamiento anticoagulante.
- II. Tratar la hemorragia según el anticoagulante empleado con:
  - vitamina K 25-50 mgr. intravenoso;
  - sulfato de protamina 20-30 mgr. intravenoso;
  - transfusión de sangre;
- III. Tratamiento dietético y medicamentoso de la úlcera gastroduodenal.

## RESUMEN

Se estudian las hemorragias digestivas de origen yatrogénico, destacándose que su frecuencia tiende a aumentar posiblemente en relación con un mayor conocimiento del tema y al empleo de mejores técnicas de estudio.

El mecanismo de acción es diferente para los distintos medicamentos que se dividen, desde este punto de vista, en antiinflamatorios, secretagogos y anticoagulantes.

El ac. acetil salicílico se presenta fundamentalmente como agresor local, discutiéndose si dicha acción está relacionada con la ionización de la sustancia en las células de la mucosa o por el contrario depende de su velocidad de absorción a través del epitelio gástrico.

Los corticoides, en cambio, actuarían modificando las características cuanti y cualitativas del mucus protector.

Las alteraciones gastrointestinales que condicionan las hemorragias por fenilbutazona se consideran que son de origen tóxico general ejerciéndose su acción por vía humoral.

El grupo secretagogo actúa provocando una excesiva secreción clorhidropéptica determinando además trastornos vasomotores en la submucosa gástrica.

Los anticoagulantes pueden provocar una hemorragia digestiva ya sea por sobre dosis o hipersensibilidad a la droga, sea por que existe una lesión gastrointestinal previa conocida o latente, sea por mecanismo aún no bien conocido (ulceraciones inducidas por drogas anti-vit. K).

Se hace referencia a la dosis y periodo de latencia variables para cada droga y las precauciones que es necesario tener en cuenta en toda ocasión en que se emplea este tipo de medicamento con vistas a la profilaxis de la complicación hemorrágica.

## RESUMÉ

L'auteur étudie les hémorragies digestives d'origine iatrogénique et souligne que leur réquence tend à augmenter, probablement par suite d'une plus grande connaissance du sujet et de l'emploi de meilleures techniques d'étude.

Le mécanisme d'action est différent suivant les médicaments et, à cet égard, il faut distinguer les anti-inflammatoires, les secrétagogues et les anti-coagulants.

L'acide acétylsalicylique se présente essentiellement comme un agresseur local, et la question se pose de savoir si cette action est en rapport avec l'ionisation de la substance dans les cellules de la muqueuse ou si au contraire elle dépend de sa vitesse d'absorption à travers l'épithélium gastrique.

Les corticoïdes, par contre, agirait en modifiant les caractéristiques quantitatives et qualitatives du mucus protecteur.

Les altérations gastro-intestinales qui conditionnent les hémorragies par phényl-butazone sont considérées comme étant d'origine toxique générale et exerçant leur action par voie humorale.

Le groupe secrétagogue agit en provoquant une sécrétion chlorhydro-peptique, déterminant en outre des troubles vasomoteurs dans la sous-muqueuse gastrique.

Les anti-coagulants peuvent provoquer une hémorragie digestive, soit par sur-dose ou hypersensibilité au médicament, soit qu'il existe une lésion gastro-intestinale préalable connue ou latente, soit par un mécanisme encore peu connu (ulcérations induites par des médicaments anti-vit. K).

Mention est faite de la dose et de la période de latence, variables pour chaque médicament, et des précautions qu'il est nécessaire de prendre chaque fois que l'on emploie ce type de médicament en vue de la prophylaxie de la complication hémorragique.

## SUMMARY

Digestive hemorrhages of iatrogenic origin tend to increase, possibly as a consequence of better knowledge of subject and improved techniques. Mechanics of disease varies for the different drugs which are divided, for this purpose, into anti-inflammatory, secretagogues and anti-coagulants.

Acetyl-salicylic acid is fundamentally a local aggressor, but there are doubts as to whether this action is related with ionization of this substance in mucosa cells or whether, on the contrary, it depends on its absorption speed through gastric epithelium.

Corticoids appear to act by modifying quanti and qualitative characteristics of protective mucus.

Gastrointestinal alterations conditioning hemorrhages caused by phenylbutazone are believed to have a general toxic origin acting through the humoral path.

The group of secretagogues act by provoking excessive chlorhydro-peptic secretion and causing, furthermore, vasomotor disturbances in the gastric submucosa.

Anticoagulants may cause digestive hemorrhage due to an excessive dosis or to hypersensitivity to the drug, or to a prior gastro-intestinal lesion —latent or known—, by an as yet unknown mechanism (ulcerations induced by anti-vitamin-K drugs).

Dosis and latency period vary for each drug, as do precautions which should be taken whenever this type of drug is employed in the prophylaxis of hemorrhages.