



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Asociación del uso de Inhibidores de bomba de
protones y sangrado variceal en pacientes
cirróticos con hipertensión portal.**

T E S I S DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. MAURICIO GARCIA SAENZ DE SICILIA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. FELIX IGNACIO TELLEZ AVILA

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



MÉXICO, D.F., a 13 de marzo de 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna
Subdirector de Servicios Médicos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FELIX IGNACIO TELLEZ AVILA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Endoscopia

AGRADECIMIENTOS

A mi adorada esposa, Ana Paula, por su incansable apoyo, tolerancia y amor en todos los momentos de mi vida y mi carrera.

A mi madre por ser un ejemplo de lucha incansable e inagotable amor a mi persona

A mis pacientes que sin ellos nada podría ser posible

I N D I C E

1. Resumen	pag 6
2. Antecedentes	pag 8
3. Planteamiento del problema	pag 11
4. Justificación	pag 12
5. Hipótesis	pag 13
6. Objetivos	pag 14
a. Objetivos generales	
b. Objetivos específicos	
7. Material y métodos	pag 15
a. Diseño del estudio	
b. Selección de pacientes	
c. Calculo de tamaño de la muestra	
d. Definición de variables	
e. Análisis estadístico	
8. Resultados	pag 19
9. Discusión	pag 21
10. Conclusiones	pag 24
11. Anexos	pag 25
12. Bibliografía	pag 28

Resumen

Antecedentes:

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) tienen en la actualidad múltiples indicaciones en gastroenterología, desafortunadamente se prescriben innecesariamente en los pacientes con cirrosis, siendo factores asociados a su uso inapropiado tener bilirrubina total elevada, gastropatía congestiva y varices esofágicas. No existen estudios que evalúen su uso en pacientes con complicaciones agudas y crónicas de hipertensión portal, sin embargo algunos reportes sugieren un probable rol en la prevención de sangrado variceal, así como un posible efecto benéfico en la hemorragia aguda. La evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso en estos casos.

Objetivo:

Evaluar si el uso de IBP en pacientes cirróticos con hallazgos endoscópicos de hipertensión portal (varices esofágicas, varices gástricas y gastropatía congestiva) tiene asociación con una menor frecuencia de sangrado variceal.

Material y Método:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se seleccionaron pacientes consecutivos con el diagnóstico de cirrosis hepática que acudieron a consulta de gastroenterología general o de la clínica de hígado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre diciembre de 2004 y enero de 2006. Se tomaron en cuenta como casos a todos los pacientes cirróticos con hemorragia de

origen variceal y como controles a los pacientes con cirrosis sin hemorragia variceal. Se definió como *usuario de IBP* a aquellos pacientes con consumo de cualquier inhibidor de bomba de protones de al menos 20 mg/día de Omeprazol (o su equivalente) por al menos durante 30 días consecutivos previos a la presencia del evento de sangrado.

Resultados:

Se incluyeron un total de 105 pacientes con cirrosis. Se observó uso de IBP en el 45.5% (n = 48) de los pacientes. Durante el periodo de evaluación 16.1% (n = 17) de los pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo alto (STDA), de los cuales en 14 fue secundario a varices esofágicas y 3 casos asociados a gastropatía congestiva. No se observaron eventos secundarios a sangrado de varices gástricas. Cuando se analizó la presencia de STDA dividiendo a los pacientes cirróticos de acuerdo al uso o no de IBP (G1 = uso de IBP, n = 48; G2 = no uso de IBP, n = 57) se observó una frecuencia de 18.7% (n = 9 pacientes) en el G1 y de 14% (n = 8 pacientes) en el G2 (RM = 0.83 [IC 95%: 0.5-1.3]; $P = 0.51$). Al evaluar únicamente a los pacientes con STDA secundario a varices esofágicas se observó una frecuencia de 12.5% en el G1 y del 14% en el G2 (RM = 1.07 [IC 95%: 0.56-2.0]; $P = 0.81$).

Conclusión:

La presencia de sangrado variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal no se encuentra asociado a una menor frecuencia con el uso de IBP. Estos hallazgos son un dato en contra del uso de IBP en pacientes cirróticos que no cuenten con una indicación actualmente aceptada.

Asociación del uso de Inhibidores de bomba de protones y sangrado variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal.

Antecedentes

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) desde su aparición han demostrado su utilidad para diversos padecimientos, encontrándose actualmente indicados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales como, enfermedad ácido péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia de tubo digestivo alto no variceal así como profilaxis para usuarios crónicos de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).^{1,2,3} Desafortunadamente la prescripción innecesaria de los IBP es en la actualidad un problema que impacta en los costos de atención médica en la práctica clínica diaria.^{4,5} Los IBP se emplean en pacientes con cirrosis en muchas ocasiones sin una indicación específica, con el objetivo de prevenir complicaciones pépticas en pacientes con sangrado de origen variceal o por gastropatía congestiva portal que reciben múltiples fármacos, sin evidencia sólida que apoye dicha conducta.

Se ha evaluado en el escenario clínico la frecuencia y adecuada indicación de IBP en pacientes cirróticos durante un lapso de 12 meses, reportándose su prescripción en 46.1% de estos, sin embargo solo 12.3% tenían una indicación adecuada, siendo la más frecuente gastritis erosiva.⁶ La concentración elevada de bilirrubinas, gastropatía congestiva y varices esofágicas son factores que se asocian al uso inapropiado de IBP.⁶ Excepto por algunos estudios de índole farmacológica,⁷ pocos han investigado sobre la eficacia y seguridad del empleo de dichos medicamentos en poblaciones de pacientes cirróticos.^{7,8,9,10} No

existen estudios clínicos o experimentales que evalúen los efectos de los IBP en el tratamiento de complicaciones crónicas y agudas en pacientes con cirrosis con hipertensión portal, siendo estos, incluso asociados a posible hepatotoxicidad.¹⁰ Existe un reporte breve en el que se demuestra un rol putativo de IBP en la prevención a largo plazo de la hemorragia de tubo digestivo variceal.¹¹

La hemorragia de origen variceal representa del 10 al 30% de los episodios de sangrado de tubo digestivo. Se presenta en 25% al 35% de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal y representa el 80%-90% de los episodios de sangrado de tubo digestivo en estos pacientes, La mortalidad por episodio es de 30% y recidiva en el 70% al año. La supervivencia es de 32%-80% de los pacientes después del primer episodio, siendo las complicaciones asociadas (peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y sepsis) las responsables.^{12.13.14.15}

Estudios previos han demostrado el uso aumentado de IBP en pacientes cirróticos con hipertensión portal,¹¹ sin embargo hasta el momento no existe evidencia suficiente para apoyar su uso en dichos pacientes fuera de las indicaciones aceptadas en pacientes no cirróticos. En el estudio realizado por Yongning *et.al.* se evaluó el uso de octreotide, vasopresina y omeprazol en el manejo de sangrado agudo asociado a gastropatía congestiva en 68 pacientes cirróticos, demostrando utilidad únicamente con el empleo de octreotide. El empleo de omeprazol fue efectivo en el control de la hemorragia aguda en 59% de los pacientes que lo recibieron, sugiriendo como posible mecanismo de la

lesión en pacientes con gastropatía hipertensiva la disminución en las defensas de la mucosa gástrica, ya que se encontró que 52 de los pacientes evaluados tenían erosiones de la mucosa gástrica por lo que se sugiere que su empleo puede ser benéfico, sin embargo la evidencia aun no es suficiente.¹⁶ El rol de la secreción gástrica en pacientes con cirrosis es aun controversial. En la evaluación de 49 pacientes cirróticos mediante pH-metría de 24hr se documento marcada disminución en la secreción ácida.¹⁷ Estas alteraciones pueden ser secundarias a los cambios hemodinámicos secundarios a hipertensión portal, lo cual está apoyado por estudios experimentales que muestran reducción en la secreción ácida gástrica en animales con hipertensión portal.¹⁸

Considerando el actual paradigma de la medicina basada en evidencia, el empleo actual de IBP en pacientes cirróticos con hipertensión portal y hemorragia de tubo digestivo variceal está basada únicamente en opinión de expertos, sin existir evidencia suficiente y consistente que justifiquen el uso de dichos fármacos como profilaxis en estos pacientes.

Planteamiento del problema

Los inhibidores de bomba de protones se emplean ampliamente en la práctica clínica en los pacientes con cirrosis, siendo un importante número de prescripciones inadecuadas o no respaldadas por evidencia científica. Se ha demostrado que los pacientes cirróticos que presentan hallazgos endoscópicos asociados a hipertensión portal (varices esofágicas, varices gástricas y/o gastropatía congestiva), deterioro en su clase funcional determinada por la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT) y MELD tienen una mayor probabilidad de recibir inhibidores de bomba de protones sin una indicación médica comprobada.

Justificación

A pesar del amplio uso de los IBP en pacientes cirróticos que no cuentan con una indicación aceptada, y que de acuerdo a los pocos estudios existentes, el principal factor asociado a la prescripción no adecuada de IBP en pacientes con cirrosis es la presencia de varices esofágicas se decidió realizar un estudio que evaluó la probable asociación (indirecta) de los IBP con el sangrado variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal (manifestada por varices esofágicas, varices gástricas y/o gastropatía congestiva).

Hipótesis

El empleo de inhibidores de bomba de protones en pacientes cirróticos con hallazgos endoscópicos de hipertensión portal (varices esofágicas, varices gástricas gastropatía congestiva) tendrá una asociación negativa con la frecuencia de sangrado variceal en comparación con pacientes cirróticos con los mismos hallazgos endoscópicos sin el empleo de IBP.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar si el uso de IBP en pacientes cirróticos con hallazgos endoscópicos de hipertensión portal (varices esofágicas, varices gástricas y gastropatía congestiva) tiene asociación con una menor frecuencia de sangrado variceal.

Objetivos específicos

Determinar si existe alguna subpoblación de pacientes cirróticos que tengan mayor beneficio del empleo de inhibidores de bomba de protones.

Material y Métodos

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se consideró a todos los enfermos con cirrosis con hipertensión portal con y sin sangrado de tubo digestivo de origen variceal con y sin uso de IBP.

El diagnóstico de *cirrosis hepática* se realizó de acuerdo a los hallazgos clínicos, resultados de laboratorio, estudios de imagen y/o biopsia hepática. Se definió como *usuario de IBP* a aquellos pacientes con consumo de cualquier inhibidor de bomba de protones de al menos 20 mg/día de Omeprazol (o su equivalente) por al menos durante 30 días consecutivos previos a la presencia del evento de sangrado (casos). Se definió como *sangrado variceal* al ocasionado por la ruptura/erosión de varices esofágicas/gástricas en pacientes con cirrosis e hipertensión portal manifestado clínicamente por melena, hematemesis, melanemesis y/o hematoquezia. Los casos de pacientes con sangrado que de acuerdo a la evaluación endoscópica fue ocasionado por gastropatía congestiva se consideraron como casos. En todos los casos se corroboró/descartó la impresión clínica de sangrado variceal por medio de endoscopia superior. Se consideró a los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a aquellos con el diagnóstico asentado en el expediente con base a la presencia de pirosis y regurgitación con respuesta al IBP o bien con presencia de erosiones en tercio distal del esófago observados por endoscopia.

Para el análisis estadístico se dividió a los pacientes cirróticos en dos grupos:

- a) Grupo 1: Pacientes cirróticos con uso de IBP
- b) Grupo 2: pacientes cirróticos sin uso de IBP

Selección de pacientes

Se seleccionaron pacientes consecutivos con el diagnóstico de cirrosis hepática que acudieron a consulta de gastroenterología general o de la clínica de hígado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre diciembre de 2004 y enero de 2006.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico, de imagen y/o biopsia hepática de cirrosis de cualquier etiología.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes que acudieran a consulta de gastroenterología y/o clínica de hígado durante el periodo del reclutamiento.
4. Pacientes que tuvieran al menos 2 visitas a consulta de gastroenterología durante un periodo de un año.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expedientes incompletos
2. Pacientes que no cuenten con estudio endoscópico al momento del sangrado de tubo digestivo

3. Pacientes con sangrado de tubo digestivo alto que no secundario a hipertensión portal.

Calculo de tamaño de muestra

Los datos previos reportados por De Hajime *et al*, tienen una diferencia de frecuencias de sangrado variceal en los pacientes con IBP de 10% vs 52.4% en los pacientes cirróticos sin IBP (delta de 42%). Para detectar una diferencia de al menos el 40% entre los grupos de acuerdo con los datos mencionados se requieren de 25 pacientes por grupo (pacientes cirróticos con uso de IBP y pacientes cirróticos sin IBP).

Definición de variables

Para el presente estudio se definieron las siguientes variables de interés:

- Uso de inhibidor de bomba de protones
 - Variable independiente
 - Se consideró usuario de inhibidor de bomba de protones a todo paciente con prescripción médica y uso del mismo al menos un mes previo al evento de sangrado variceal (casos).
- Sangrado variceal
 - Variable dependiente
 - Se considero todo registro de sangrado de tubo digestivo alto corroborado por estudio endoscópico y evidencia de sangrado variceal activo o reciente.
- Sangrado por gastropatía congestiva
 - Variable dependiente

- Se considero todo registro de sangrado de tubo digestivo alto con estudio endoscópico y evidencia de sangrado secundario a gastropatía congestiva.
- Los hallazgos endoscópicos se encuentran de acuerdo al consenso de Baveno IV.¹⁹

Análisis Estadístico

Los datos se resumieron en términos de medias, desviaciones estándar, medianas, intervalo mínimo-máximo, frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba T de Student para las variables dimensionales y con *ji*-cuadrada para variables categóricas cuando el número esperado de eventos por celdilla fue mayor de 5, de lo contrario se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis univariado y aquellas variables con una $p \leq 0.2$ se incluyeron en el análisis multivariable. Para éste último se utilizó regresión logística teniendo como variable dicotómica dependiente la presencia de sangrado variceal. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS/PC versión 12.0 (Chicago, IL, USA).

Resultados

Se incluyeron 135 pacientes cirróticos evaluados durante el periodo de los cuales fueron excluidos 30 por no contar con los datos clínicos, endoscópicos y/o bioquímicos completos.

Un total de 105 pacientes con cirrosis fueron incluidos, de ellos 57 (54.3%) fueron mujeres; la mediana de edad fue 58 años (intervalo 26-87 años). La etiología más frecuente fue infección por virus de hepatitis C en 50 pacientes (47.6%), enfermedad alcohólica en 24 (22.9%) pacientes, cirrosis criptogénica 15 (14.3%) pacientes, hepatitis autoinmune 10 (9.5%) pacientes, otras etiologías (cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria y NASH [non-alcoholic steatohepatitis, por sus siglas en inglés]) en 6 (5.8%) pacientes. De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh-Turcotte el 47.6% (n = 50) se encontró en estadio A, el 37.1% (n = 39) en estadio B y 15.2% (n = 16) en estadio C; la media \pm DE del puntaje MELD (Mayo Clinic End-Score Liver Disease) fue 10 ± 5.9 puntos. El dato endoscópico relacionado con hepatopatía crónica que se documentó con mayor frecuencia fue la presencia de varices esofágicas en 82 (78%) pacientes (16 pacientes con datos de mal pronóstico), gastropatía congestiva en 72 (68.6%) pacientes y varices gástricas en 15 (14.3%) pacientes. Otros hallazgos endoscópicos no relacionados con la hepatopatía crónica fueron gastropatía erosiva en 14 (13.3%) pacientes, hernia hiatal en 8 (7.6%) y úlcera gástrica en 3 (2.9%).

Pacientes cirróticos con sangrado por hipertensión portal

Se observó uso de IBP en el 45.5% (n = 48) de los pacientes. Durante el periodo de evaluación 16.1% (n = 17) de los pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo alto (STDA), de los cuales 82.3% (n = 14) fue secundario a varices esofágicas y 3 casos asociados a gastropatía congestiva. No se observaron eventos secundarios a sangrado de varices gástricas.

Cuando se analizó la presencia de STDA dividiendo a los pacientes cirróticos de acuerdo al uso o no de IBP (G1 = uso de IBP, n = 48; G2 = no uso de IBP, n = 57) se observó una frecuencia de 18.7% (n = 9 pacientes) en el G1 y de 14% (n = 8 pacientes) en el G2 (RM = 0.83 [IC 95%: 0.5-1.3]; P = 0.51). Al evaluar únicamente a los pacientes con STDA secundario a varices esofágicas se observó una frecuencia de 12.5% en el G1 y del 14% en el G2 (RM = 1.07 [IC 95%: 0.56-2.0]; P = 0.81).

Pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

La prevalencia de ERGE en el grupo de pacientes con cirrosis e IBP fue de 14.5% (n = 7). Solo el 57.1% (n = 4) de los pacientes con ERGE recibieron IBP. Del total de los pacientes con STDA el 11.7% (n = 2) tenía diagnóstico de ERGE. La presencia de ERGE no se asoció a la presencia de STDA desde el punto de vista estadístico (RM = 0.53 [IC95% = 0.15-1.8]; p = 0.31).

Discusión

En el presente estudio se observó que en pacientes cirróticos con hipertensión portal la presencia de sangrado variceal no se encuentra asociado al uso de IBP. Éste hallazgo es muy importante ya que se ha reportado^{6,21} que la presencia de datos endoscópicos de hipertensión portal se asocian a una prescripción no aceptada (y de acuerdo a nuestros datos no necesaria) de IBP en los pacientes cirróticos.

Desde su introducción a la práctica clínica los IBP han demostrado su efectividad en varios padecimientos gastrointestinales, especialmente aquellos relacionados a la secreción ácida. Sin embargo el sobreuso de estos medicamentos tiene importantes implicaciones económicas. En los pacientes con cirrosis, múltiples factores influyen en el correcto uso de IBP.⁶ En estudios previos se ha observado que los pacientes con cirrosis en estadios tempranos de Child-Pugh y menor puntaje MELD reciben de manera correcta la prescripción de IBP, caso contrario a los pacientes con cirrosis en estadios más avanzados manifestados con datos endoscópicos de hipertensión portal.^{6,21} Lo anterior sugiere que ante un mayor deterioro clínico, el médico interpreta que el uso de IBP tendrá un efecto benéfico en el paciente, y de acuerdo a los pocos datos existentes, es probable que los clínicos asocien el uso de IBP con una menor probabilidad de sangrado variceal. Existen pocos datos del uso de IBP en pacientes con cirrosis y la mayoría de ellos están dirigidos a las propiedades farmacológicas de los IBP en los pacientes con cirrosis.²² Nuestros hallazgos van de acuerdo con algunos estudios que reportan que los pacientes con hipertensión portal y principalmente aquellos con gastropatía congestiva tienen

una producción gástrica aumentada de bicarbonato y un pH elevado.¹⁷ En estos pacientes el aumento de la circulación,²³ pH gástrico alto y aumento de la prevalencia de hipoclorhidria^{24,25} están asociados a baja actividad de pepsina.^{26,27}

Existen pocos estudios donde se ha demostrado que los pacientes cirróticos tienen niveles significativamente mayores a los controles de progastrina y gastrina independientemente del score de Child-Pugh-Turcotte. Los niveles elevados de gastrina se relacionan a un metabolismo hepático disminuido, alteración de la función renal, especialmente en pacientes con síndrome hepatorenal y alteración de la mucosa gástrica secundaria a la gastropatía portal hipertensiva.²⁸ Existe evidencia que muestra aumento en la prevalencia de ulcera péptica en cirrosis, siendo mayor el riesgo de desarrollo de ulcera gástrica o duodenal que en pacientes no cirróticos. La prevalencia reportada varía de 4.6 a 21%,²⁹ sin embargo su patogénesis aun no ha sido elucidada y se han propuesto múltiples factores que aumentan su prevalencia en estos pacientes. La prevalencia aumenta con la progresión de la enfermedad, existe una mayor susceptibilidad de la mucosa afectada por gastropatía porta hipertensiva a sales biliares, aspirina y alcohol, así como la misma hipertensión portal, son causa del daño a nivel de la mucosa gástrica y duodenal.³⁰

La principal limitación de nuestro estudio es el diseño retrospectivo del estudio, sin embargo los datos existentes sobre la asociación de IBP y sangrado variceal en pacientes cirróticos están basados en un solo trabajo

publicado a manera de resumen y una mayor cantidad de datos al respecto son necesarios dadas las importantes implicaciones.

Conclusiones

La presencia de sangrado variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal no se encuentra asociado al uso de IBP. Estos hallazgos son un dato en contra del uso de IBP en pacientes cirróticos que no cuenten con una indicación actualmente aceptada. Se requieren estudios prospectivos que confirmen estos datos.

ANEXOS

Cuadro 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Característica	n (%)
Mujer	57 (54)
Etiología	
CHC	50 (48)
Alcoholismo	24 (23)
Criptogénica	15 (14)
HAI	10 (10)
Otras*	6 (6)
Child-Pugh-Turcotte	
Estadio A	50 (48)
Estadio B	39 (37)
Estadio C	16 (15)
	<i>X±DE</i>
MELD†	10 ± 5.9
Bilirrubina Total, mg/dL	2.3 ± 2.8
Albúmina, g/dL	2.9 ± 0.
	<i>Mediana</i>
	<i>(intervalo)</i>
Edad, años	58 (26-87)
ALT, UI/L	50.1(12-275)
Fosfatasa Alcalina, UI/L	105 (37-567)

* Otras etiologías: cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria y NASH [non-alcoholic steatohepatitis, por sus siglas en inglés]; † MELD: (Mayo Clinic End-Score Liver Disease)

Tabla 2. Fármacos y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	n (%)
AINEs†	4 (3.8)
Antiagregantes plaquetarios	12 (11)
Anticoagulantes orales	2 (2)
Esteroides	10 (9.6)
β-bloqueadores no selectivos	92 (88)
Respondedores a β-bloqueadores	24 (26)
Comorbilidades	
Hypertension	23 (22)

Diabetes mellitus	9 (8.6)
Hipertrigliceridemia	13 (12)
Obesidad, IMC \geq 30	16 (15)

†Antiinflamatorios no esteroideos; IMC: Índice de Masa Corporal (calculado como peso entre talla al cuadrado, expresado en kg/m²)

	B	Error	Wald	RM (95%CI)	p value
	Coeficiente	Estandar	χ^2		
<i>Univariado</i>					
Edad \geq 60	-	-	-	1.1 (0.37-3.5)	1
Sexo, <i>masculino</i>	-	-	-	1.7 (0.5-5.2)	0.39
Puntos rojos	-	-	-	2.6 (0.71-9.7)	0.10
CPT C	-	-	-	1.6 (0.40-6.6)	0.36
ERGE	-	-	-	0.53 (0.15-1.8)	0.31
MELD >15	-	-	-	1.2 (0.35-4.4)	0.47
Uso de IBP	-	-	-	0.83 (0.5-1.3)	0.51
<i>Multivariado*</i>					
Constante	-3.2	.51	40.1	0.04	0.000

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para sangrado de tubo digestivo alto en pacientes cirróticos

* Anyone variable was significant on multivariate analyses.

CPT C: Child-Pugh-Turcotte Clase C; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; MELD: Model for End Stage Liver Disease; IBP: Inhibidor de bomba de protones.

▣ Bibliografía

1. Armstrong D. Intravenous proton pump inhibitor therapy: a rationale for use. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5 Suppl 2:S18-30.
2. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan LM, Wolfe MM. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. *Am J Med* 2001;111:469-73.
3. Lanza FI, Chan FKL, Quigley EM, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
4. Arasaradnam RP, Woodward T, Parrack L, Bartlett J, Bolton RP. Audit of proton pump inhibitor (PPI) prescribing: are NICE guidelines being followed? *Clin Med* 2003;3:387-8.
5. Delate T, Mager DE, Sheth J, Motheral BR. Clinical and financial outcomes associated with a proton pump inhibitor prior-authorization program in a Medicaid population. *Am J Manag Care* 2005;11:29-36.
6. Chávez-Tapia N, Tellez-Avila FI, García-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008;14(9):CR1-5.
7. Swan SK, Hoyumpa AM, Merrit GJ. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl.3):11-17.
8. Hoyumpa AM, Treviño-Alanis H, Grimes I, Humphries TJ. Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. *Clin Ther* 1999;21:691-701-

9. Huber R, Hartmann M, Bliesath H. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol* 1996;34:S7-16.
10. Ferron GM, Preston RA, Noveck RJ. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with moderate and severe hepatic dysfunction. *Clin Ther* 2001;23:1180-82.
11. Hajime K, Ryoichi N. Longterm Prevention of Esophageal Variceal Bleeding with rabeprazole: Results of a 5 Year Study in Japan. *Gastroenterology* 2006;130:A-304.
12. Kouri SI, Stone CK, La Charite DD. Omeprazole and the development of acute hepatitis. *Eur J Emerg Med* 1998;5:467-469.
13. Zaman A, Chalasani N. Bleeding caused by portal hypertension. *Gastroenterol Clin N Am*, 2005;34:623-642.
14. Dib N, Oberti F. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascitis. *CMAJ*, 2006;174:1433-1443.
15. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008;134:1715-1728.
16. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(9):973-9.
17. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mansi C, Mela MR, Vigneri S, Cutela P, Vasallo A, Dallorto E, Celle G. Evaluation of 24-hour gastric acidity in patients with hepatic cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:152-157.

18. Kaur S, Kaur U, Aghniotri N, Tandon CD, Majumdar S. Modulation of acid secretion in common bile duct ligation related gastropathy in wistar rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:755-762.
19. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
20. García-Pagan JC, Gottardi A, Bosch J. Review article: The modern management of portal hypertension – primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178-186.
21. Hajime K, Ryoichi N. Longterm Prevention of Esophageal Variceal Bleeding with rabeprazole: Results of a 5 Year Study in Japan. *Gastroenterology* 2006;130:A-304.
22. van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20 (7): 608-12
23. Walker S, Klotz U, Sarem-Aslani A, et al. Effect of omeprazole on nocturnal intragastric pH in cirrhotics with inadequate antisecretory response to ranitidine. *Digestion* 1991; 48: 179-84.
24. Ohta M, Hashizume M, Higashi H, et al. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994; 20: 1432-36.
25. Nam YJ, Kim SJ, Shin WC, et al. [\[Gastric pH and Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis\]](#) *Korean J Hepatol*. 2004;10(3):216-22.

26. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Evaluation of 24-hour gastric acidity in patients with hepatic cirrhosis. *J Hepatol*. 1996;25(2):152-7.
27. Lo WC, Lin HJ, Wang K, et al. Gastric secretion in Chinese patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(4):256-60.
28. Konturek SJ, Gonciarz M, Bielanski W, Mazur W, Mularczyk A, Konturek PC, Goetze JP, Rehfeld JF. Progastrin and its products for patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:643-647.
29. Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L, Muia A, Di Febo G, Miglioli M, Cavalli G, Barbara L. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995;22:633-641.
30. Fonseca L, Azzarolli F, Di Girolamo M, Faletti V, Cecinato P, Lissoti A, Festi D, Roda E, Mazzella G. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence. *World J Gastroenterol* 2008;14(19):2980-2985.