

Cartas al Director

Hemorragia digestiva alta por lesión de Dieulafoy durante el postoperatorio de bypass aorto coronario en un paciente en tratamiento con clopidogrel

Palabras clave: Hemorragia digestiva. Cirugía cardiovascular. Gastroscopia. Inhibidores de la bomba de protones. Clopidogrel. CYP219.

Key words: Gastrointestinal hemorrhage. Cardiovascular surgical procedures. Gastroscopy. Proton pump inhibitor. Clopidogrel. CYP219.

Sr. Director:

Las complicaciones gastrointestinales de la cirugía cardiaca son infrecuentes (0,3-3%) (1-3) pero condicionan el pronóstico del enfermo. La hemorragia digestiva alta (HDA) es la más frecuente. Se considera que es la expresión de una agresión difusa al organismo en el contexto de una situación de riesgo, representando el 28-31% de las complicaciones digestivas (4) siendo la úlcera la más frecuente. En su etiopatogenia intervendría la hipoperfusión del territorio esplácnico que provoca la liberación de endotoxinas, comportando alteraciones inmunitarias de la mucosa gástrica y aumentando el riesgo de translocación bacteriana (5). Presentamos el caso de un paciente que presentó una HDA en el postoperatorio de un bypass aortocoronario.

Observación clínica

Varón de 65 años, que acudió a urgencias por presentar hematemesis y melenas. Como antecedentes presentaba una car-

diopatía isquémica con revascularización coronaria y doble bypass sin circulación extracorpórea (CEC) realizada 10 días antes en otro centro, dispepsia no estudiada, HTA, dislipemia y diabetes mellitus tipo II. Estaba en tratamiento con clopidogrel, candesartan, hidroclotiazida, diltiazem, sinvastatina, pentoxifilina, cinitripida e insulina. En la exploración física presentaba hipotensión (70/50 mmHg), FC 110 lpm y palidez cutáneo mucosa, el resto de la exploración fue normal. Se realizó analítica sanguínea destacando Hto 26,7%, Hb 9,2 g/dl, VCM 84fl, urea 18 mmol/L, plaquetas 579.000 con TPTA y T. protrombina normales. Presentaba pues una HDA grave con 9 puntos de la escala de Rockall. Se inició tratamiento con reposición hidroelectrolítica y pantoprazol ev y se realizó una gastroscopia que mostró un vaso aberrante de 3-4 mm con sangrado en jet (Forrest 1a): se inyectaron 10 cc de adrenalina 1/10.000 y 3 cc de polidocanol 1% cediendo la hemorragia. Dos horas después el paciente presenta nueva hematemesis con hipotensión 70/45 mmHg, por lo que se realizó nueva endoscopia durante la que se colocaron dos clips sobre dicha lesión, consiguiéndose hemostasia permanente. En total se transfundieron 8 concentrados de hematíes y 2 de plaquetas, siendo dado de alta al 7º día de ingreso.

Discusión

La HDA por ulcus es la complicación digestiva más frecuente en el postoperatorio de la cirugía cardiaca. Otras complicaciones son el infarto mesentérico, la colitis isquémica, la colecistitis y la pancreatitis aguda (4). Predisponen a su aparición la edad > 70 años, la terapia anticoagulante, el antecedente de ulcus previo, la infección por *Helicobacter pylori*, la insuficiencia renal, la duración de la CEC, la transfusión sanguínea, la afectación de 3 vasos coronarios y la insuficiencia cardiaca clases III-IV de la NYHA (1,4,6).

Los antiagregantes han demostrado su utilidad en la prevención de la enfermedad cardiovascular, disminuyendo la incidencia de eventos cardiovasculares. Cada día más pacientes requieren estos fármacos y por tanto es importante conocer sus efectos adversos e interacciones. El uso de clopidogrel o aspiri-

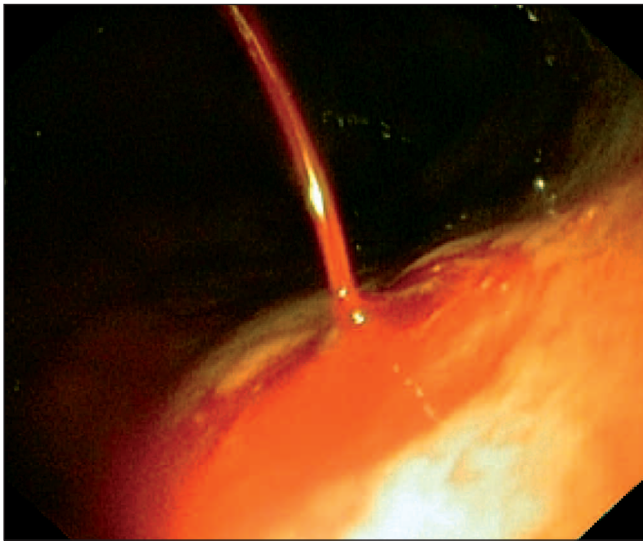


Fig. 1. Vaso aberrante con sangrado en jet (Forrest 1a).

na en pacientes con historia previa de úlcus no comporta diferencias en cuanto al riesgo de aparición de HDA. El uso de doble terapia antiagregante está asociado a tasas más altas de HDA. La asociación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a los antiagregantes reduce el riesgo de HDA de forma significativa, por lo que todos los pacientes con factores de riesgo y en tratamiento con antiagregantes deberían recibir un IBP. En nuestro caso el paciente tomaba clopidogrel sin IBP asociado.

Clopidogrel es un profármaco que es convertido en el hígado en su metabolito activo gracias al citocromo P450, en especial a la isoenzima CYP2C19, que se encarga de inhibir al receptor P2Y plaquetar de la adenosina difosfato impidiendo así de forma irreversible la agregación plaquetar. Los citocromos hepáticos CYP2Cs son un grupo enzimático dentro de las enzimas P450 que metabolizan el 20% de los fármacos que usamos habitualmente, entre ellos clopidogrel y los IBP. Hay 4 miembros dentro de este grupo el CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y el CYP2C18 (9); tienen relevancia clínica el CYP2C9 y el CYP2C19 (8). Los genotipos de CYP2C19 se clasifican en "extensive metabolizer", "intermediate metabolizer" y "poor metabolizer" (7-9).

Todos los IBP usan la vía del citocromo CYP2Cs para su metabolización, pero no todos en la misma proporción. Omeprazol y esomeprazol son los que más la utilizan seguidos de pantoprazol y lansoprazol, siendo rabeprazol el que la utiliza en menor proporción (10). En estudios donde se analiza la capacidad de los diferentes IBP para la supresión ácida se objetiva que el pH medio con la administración de rabeprazol no estaba influenciado por los genotipos del CYP2C19 (10-12).

Se ha demostrado que el efecto antiagregante de clopidogrel disminuye cuando se le asocia omeprazol, cosa que no pasa con otros IBP (13). Existen evidencias que sugieren que esta pérdida del efecto antiagregante podría tener repercusión clínica. En un estudio caso-control se ha constatado un aumento del riesgo

de reinfarto en los pacientes tratados con clopidogrel más IBP, los cuales mayoritariamente estaban siendo tratados con omeprazol (14). En otro estudio se ha constatado que dicho riesgo no acontece si el IBP prescrito es pantoprazol, pero no se ha comparado entre sí el resto de IBP (15). Por todo ello consideramos que en los pacientes tratados con clopidogrel no se puede hacer extensiva una contraindicación de familia a todos los IBP sino que ha de tenerse en cuenta la farmacocinética de cada uno de ellos y las evidencias clínicas a la hora de escoger un IBP en particular.

L. Fernández-Sender, F. J. Martínez-Cerezo, S. Amorós,
F. J. Tena, J. Marsal y D. Pascual

Servei d'Exploracions Complementàries i Aparell Digestiu.
Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona

Bibliografía

- Zacharias A, Schwan TA, Parentau GL, et al. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Herat Inst J* 2000; 27: 93-9.
- Mangi A, et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an análisis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 2005; 241: 895-901; Discusión 901-4.
- Christenson JT et al. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Cardiovascular Surg* 1994; 42: 152-7.
- M. Ait Houssa, et al. Hémorragies digestives hautes après chirurgie cardiaque. *Annales de Cardiologie et d'angiologie* 2007; 56: 126-9.
- Abdellah A, et al. Complications digestives sévères après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. *Can J Anesth* 1999; 46(2): 114-21.
- Christenson JT, et al. Gastrointestinal complications after coronary bypass grafting. *J Torca Cardiovasc Surg* 1994; 108: 899-906.
- Mc Coll KE, Kennerly P. Proton pump inhibitors differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver disease* 2002; 34: 461-7.
- Lim PMY, et al. CYP2C19 genotype and de PPIs focus on rabeprazole. *J Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: S22-8.
- Ishiazhi T, Horai Y, Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Supl. 3): 27-36.
- Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pumps inhibitors- overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Supl. 6): 1-10.
- Adachi K, et al CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazol or rabeprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1259-66.
- Sayito T, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1811-8.
- Gilard M, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 22: 256-60.
- David N, et al. A population based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 7: 31-180.
- Ho PM, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 397-44.