



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión sistemática: Análisis de la
incidencia de hemorragia digestiva asociado
a AINES en UCI.**

**Systematic review: Analysis of the
incidence of gastrointestinal bleeding
associated with NSAIDs in ICU.**

Alumno:

Juan Daniel Diaz Ticona

JuanDaniel.DiazTicona@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática: Análisis de la incidencia de hemorragia digestiva asociado a AINES en UCI.

Systematic review: Analysis of the incidence of gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs in ICU.

Autores: Diaz J, Estrin M.

Resumen

Introducción: La hemorragia digestiva (HD), es una afección habitual en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y puede darse por múltiples factores, tanto por terapia farmacológica, procedimientos quirúrgicos o por alteraciones en la fisiología del paciente. Este estudio tiene como objetivo brindar la mayor cantidad de información respecto a la incidencia de hemorragia digestiva asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en la UCI. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática con búsqueda en diversas bases de datos donde se recolectaron estudios entre enero de 2000 y diciembre de 2020, los cuales posteriormente, fueron cribados por diversos criterios y asimismo fueron evaluados para clasificar la calidad de evidencia que presentaban. **Resultados:** Se analizaron 10 artículos científicos que cumplían con los criterios de selección, los cuales incluyeron 85614 pacientes. Los artículos abordaban el tema mediante la búsqueda de factores de riesgo como el uso de profilaxis contra la aparición de HD, el tratamiento anticoagulante concomitante, mediante la evaluación de factores de riesgo en la UCI y también mediante la comparación de grupos controlados con placebo. **Conclusión:** La presente investigación muestra que los niveles de incidencia de HD son muy bajos, sin embargo, estos resultados son muy heterogéneos para determinar la seguridad de los AINES. **Palabras Clave:** Unidades de cuidados intensivos; Agentes antiinflamatorios no esteroideos; Adultos; Hemorragia; Hemorragia gastrointestinal/epidemiología.

Abstract

Background: Gastrointestinal bleeding (HD) is a common condition in the intensive care unit (ICU) and can occur due to multiple factors, both due to drug therapy, surgical procedures or due to alterations in the patient's physiology. This study aims to provide the greatest amount of information regarding the incidence of gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the ICU. **Material and methods:** A systematic review was carried out with a search in various databases where studies were collected between January 2000 and December 2020, which were subsequently screened by various criteria and were also evaluated to classify the quality of evidence they presented. **Results:** 10 scientific articles that met the selection criteria were analyzed, which included 85,614 patients. The articles addressed the subject by searching for risk factors such as the use of prophylaxis against the onset of HD, concomitant anticoagulant treatment, by evaluating risk factors in the ICU and also by comparing groups controlled with placebo. **Conclusion:** The research provides that the incidence levels of HD are very low, however, these results are very heterogeneous to determine the safety of NSAIDs.

Keywords: Intensive Care Units; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Adult; Hemorrhage; Gastrointestinal Hemorrhage/epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Realizar un buen reconocimiento y terapéutica del dolor en la unidad de terapia intensiva (UTI) es un punto muy importante en la calidad de atención del profesional de salud, sabiendo además que el dolor es conocido por ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas [1,2].

El tratamiento farmacológico del dolor dentro de la UTI, puede realizarse tanto con opioides como por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ambas terapéuticas pueden producir sus respectivos efectos adversos. En este artículo nos enfocaremos principalmente a los AINES y su relación con la hemorragia digestiva (HD), se conoce que los AINES producen una pequeña pero considerable proporción de este efecto no deseado y que esta última aumenta la morbimortalidad de los pacientes internados en las UTI [1,3–6].

La hemorragia causada por los AINES se debe a la ya conocida y estudiada inhibición de las prostaglandinas protectoras endógenas. Esta alteración en las prostaglandinas endógenas ocurre más específicamente en el tracto gastrointestinal al inhibir a las isoenzima ciclooxigenasa (COX), en particular se ve involucrada la PGE2 que es sintetizada por la COX-1, cuyo papel en la defensa fisiológica del tracto gastrointestinal es fundamental para evitar la hemorragia digestiva [7,8].

Se investigó y se pudo observar que las reacciones adversas se manifestaron en el 25% de los consumidores crónicos de AINES, también se apreció un incremento cuatro veces más frecuente de la aparición de hemorragia digestiva versus la población general [5].

Unos estudios realizados en población general, demuestran que existen factores de riesgo asociados a la hemorragia digestiva, como lo son las coagulopatías, mayor tiempo de estancia en la UTI, infecciones por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, estrés, pero una de las más importantes fue la edad, es por esto que los pacientes ancianos, manifestaron tener un riesgo 5 veces mayor [5–7,9,10].

En los Estados Unidos la hemorragia gastrointestinal superior, tiene una incidencia anual que varía de 48 a 160 casos por 100000 personas, estimando un costo anual de \$ 2,5 mil millones anualmente, pero este problema no solo es económico, sino también representa un problema potencialmente mortal en pacientes críticamente enfermos [11].

Es por esto que algunos estudios demuestran que realizar un programa para disminuir las reacciones adversas de los AINES, aprovechando sus efectos favorables frente a la terapéutica del dolor, mejoran la calidad de la atención y podrían tener un efecto costo-beneficio favorable, sabiendo que las complicaciones del tracto gastrointestinal son una preocupación importante de salud pública [8,12].

Es entonces donde nos planteamos si realmente el uso de AINES aumenta significativamente la incidencia de hemorragia digestiva en adultos internados en la unidad de cuidados intensivos. Este estudio tiene como objetivo brindar la mayor cantidad de información respecto a la incidencia de hemorragia digestiva en la UTI y va dirigida tanto al área de salud como a la comunidad científica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este artículo es una revisión sistemática que se realizó siguiendo la lista de verificación PRISMA (siglas en inglés de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Elementos preferenciales para informar sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis) [13].

El proceso de revisión se basó en la pregunta ¿El tratamiento con AINES en adultos mayores de 18 años, internados en terapia intensiva, se asocia a un aumento de la incidencia de hemorragia digestiva respecto al no uso de esta terapéutica? Se utilizó la estrategia PICO (Patient, Intervention, Comparison & Outcomes) [14] los cuales están representados de la siguiente manera: P: En pacientes adultos internados en la unidad de terapia intensiva.

I: El uso de AINES.

C: Respecto a no uso de AINES / uso de otras terapéuticas.

O: Se asocia a un aumento de la incidencia de hemorragia digestiva.

El estudio se realiza dentro de un ámbito universitario: Facultad de Medicina y Cs. De la Salud de la Universidad Abierta Interamericana.

Se recolecto la información en diversos portales de bases de datos, dentro de los cuales podemos encontrar a National Library of Medicine (PubMed), Ovid, MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, NCBI y Willey Online Library.

Se optó por el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2020 con el fin de no perder ningún artículo relevante al tema.

Las palabras clave y términos MeSH utilizadas para poder extraer estos artículos fueron: "Intensive Care Units", "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Gastrointestinal Hemorrhage/epidemiology", "Hemorrhage", "Adult", "Risk Factors", "Pain"

Estas palabras clave fueron asociadas de diferentes maneras con los operadores booleanos "AND", "NOT" and "OR". Los estudios que fueron informados solo como resúmenes, se excluyeron de la revisión por falta de datos. No se utilizaron filtros de idioma o filtros por tipos de artículos para no desperdiciar información.

Dentro de los artículos recolectados, se realizó un proceso de selección basado, en primer lugar, a la lectura del título y resumen con el fin de que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Estudios que abordan el origen de hemorragia digestiva en la sala de terapia intensiva.
- Estudios en pacientes mayores de 18 años.
- Estudios donde los pacientes son tratados con AINES de cualquier tipo.
- Estudios en pacientes postquirúrgicos, poli traumatizados, con patologías infecciosas o neoplásicas que reciban tratamiento con AINES.

Criterios de exclusión:

- Falta de concordancia en el título.
- Falta de concordancia en el resumen.

- Estudios duplicados.
- Estudios en pacientes menores de 18 años.
- Estudios publicados fuera del periodo comprendido (enero 2000 – diciembre 2020)

Esta selección y cribado de artículos es representada por una tabla compuesta por un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). Los artículos incluidos en la revisión sistemática serán analizados en otra tabla para representar los resultados principales (Tabla 2). Los niveles de evidencia identificados en los documentos fueron clasificados de acuerdo a Grados de recomendación de Evaluación, Desarrollo y Evaluación (GRADE) [15,16], en este sistema la calidad de evidencia se clasifica en: alta, moderada, baja o muy baja (Tabla 1). Los artículos seleccionados se clasificarán de la siguiente manera: los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un nivel alto además se evaluará la calidad de los mismos en base a: limitaciones por tipo de diseño, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación dando como resultado el nivel de evidencia final. En cuanto a los estudios observacionales y estudios de cohorte, se los clasificara con un nivel bajo. (Tabla 3) Todas las tablas, figuras y gráficos se elaboraron con el software Microsoft Office 2016 (Build 16.0.10228.20134) y se presentarán en el apartado de Resultados.

ALTA	Es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
MODERADA	Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
BAJA	Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
MUY BAJA	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Tabla 1 - Niveles de evidencia GRADE

RESULTADOS

La búsqueda reflejo un resultado de 1064 artículos, de los cuales fueron descartados respecto a los criterios de inclusión y los criterios de exclusión, un total de 689 por falta de concordancia en el título, 327 por falta de concordancia en el abstract, 34 artículos duplicados y 4 por falta de acceso a los mismos (Figura 1). Finalmente fueron seleccionados 10 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y los criterios de exclusión para llevar a cabo la revisión sistemática.

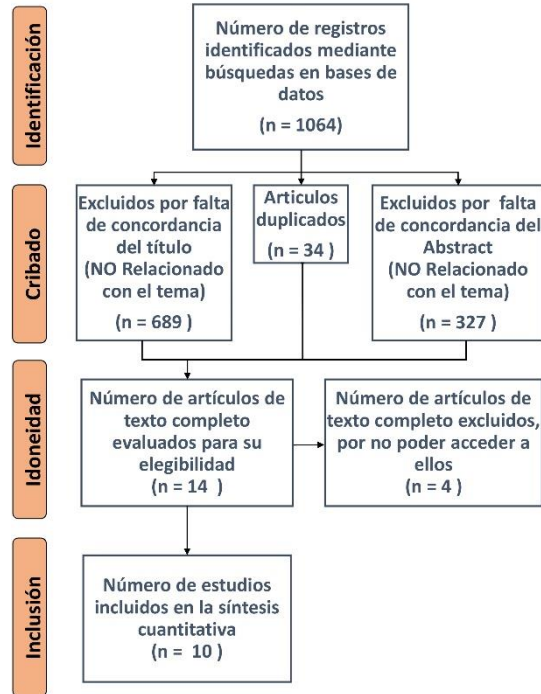


Figura 1- Diagrama de flujo PRISMA

Nivel de evidencia		
Autor	Diseño de estudio	Nivel de evidencia final
Morris et al. [17]	ECA	MODERADO
Hynninen et al. [18]	ECA	MODERADO
Adamopoulos et al. [4]	EO	BAJO
Valdez et al. [19]	EO	BAJO
Krag et al. [20]	EO	BAJO
Al Harbi et al. [21]	EO	BAJO
Rayes et al. [10]	EO	BAJO
Rivkin et al. [22]	EO	BAJO
Lewis et al [23]	EO	BAJO
Lilly et al. [24]	EO	BAJO
ECA = Estudio clínico aleatorizado. EO = Estudio observacional.		

Tabla 3 - Niveles de evidencia

Respecto a los 10 estudios seleccionados, estos fueron clasificados de acuerdo al nivel de evidencia GRADE (Tabla 2), dando como resultado 2 artículos con un nivel de evidencia alta (20%) y 8 artículos con un nivel de evidencia baja (80%), cuyos tipos de estudios son: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (EO) respectivamente. Los 2 ECA, demostraron un “bajo

riesgo de sesgo” debido a que ambos tenían una aleatorización adecuada y un buen cegamiento. Se asumió que ambos estudios demostraron tener una evidencia indirecta “no considerable” respecto al riesgo de sesgo. En cuanto a la imprecisión ambos estudios tienen un número limitado de pacientes, y un seguimiento no eficaz. Y por último en lo que refiere al sesgo de publicación, estos no son posibles de detectar, en base a esta evaluación se consideró a ambos ECA con un nivel de evidencia moderado.

Todos los estudios abordaron directa o indirectamente la aparición de hemorragia digestiva, de los cuales 6 lo hicieron mediante búsqueda de factores de riesgo, 4 lo hicieron en base a comparación entre usuarios y no usuarios de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El total de pacientes de todos los estudios analizados fue de 85614. En estos estudios el AINE más estudiado fue la aspirina, apareciendo en el 50% de los estudios, en segundo más estudiado fue el diclofenaco con el ibuprofeno, ambos apareciendo en el 20% de los estudios cada uno, otros AINES son nombrados en el 30% de los estudios y en el 40% de los estudios nombran que se estudiaron AINES, pero no aclaran cual específicamente (Tabla 4).

Uso de AINES en los estudios					
Autor	ASPIRINA	DICLOFENACO	IBUPROFENO	OTROS	NO MENCIONA
Morris et al. [17]	-	-	+	-	-
Hynninen et al. [18]	-	+	-	+	-
Adamopoulos et al. [4]	+	+	-	+	-
Valdez et al. [19]	-	-	-	-	+
Krag et al. [20]	-	-	-	-	+
Al Harbi et al. [21]	+	-	-	-	-
Rayes et al. [10]	+	-	-	-	-
Rivkin et al. [22]	+	-	+	+	-
Lewis et al [23]	+	-	-	-	+
Lilly et al. [24]	-	-	-	-	+

Tabla 4 - Uso de AINES en los estudios

Características de los estudios analizados					
Autores y año	Tipo de estudio	Lugar de estudio	Pacientes	Objetivo	Resultados
Krag et al. [20] Año 2015	Estudio de cohorte prospectivo	97 unidades de cuidados intensivos en 11 países. Australia (4), Canada (5), Denmark (24), Finland (6), Iceland (1), Italy (1), the Netherlands (2), New Zealand (4), Norway (2), Sweden (10) and the UK (38)	1.034	Describir la prevalencia de factores de riesgo y la importancia pronóstica de la hemorragia gastrointestinal (GI) y el uso de ácido supresores en adultos con enfermedades agudas en pacientes de cuidados intensivos.	En los pacientes en la unidad de cuidados intensivos fue raro el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo y la coagulopatía y las fallas orgánicas son los principales factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal.
Adamopoulos et al. [4] Año 2003	Estudio comparativo	Dept. of Internal Medicine, Sotiria General Hospital, Athens, Greece	330	Comparación entre usuarios recientes y no usuarios de Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos	Las características basales, la gravedad clínicamente estimada de HDA y el resultado no difirieron entre los dos grupos.
Valdez et al. [19] Año 2010	Diseño prospectivo, observacional, longitudinal	Unidades de terapia intensiva de diversos hospitales en Argentina	3213	Determinar los predictores del desarrollo de hemorragia digestiva en pacientes con profilaxis vs sin profilaxis en las unidades de terapia intensiva	Incidencia de hemorragia digestiva: 4,57%; con profilaxis frente a sin profilaxis: 4,64% y 4,50% respectivamente.

Tabla 2 – características de los estudios.

Características de los estudios analizados (continuación)					
Autores y año	Tipo de estudio	Lugar de estudio	Pacientes	Objetivo	Resultados
Morris et al. [17] Año 2010	Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo	Pacientes internados en diversas unidades, incluida la unidad de cuidados intensivos en distintos sitios en América del Norte, Tailandia y Australia	120	Evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de la administración intravenosa ibuprofeno	Todas las dosis de ibuprofeno intravenoso probaron la reducción de la fiebre a las cuatro horas y durante las primeras 24 horas de la dosificación y no hubo diferencias clínicamente significativas en ningún parámetro de seguridad, incluida la función renal o el sangrado
Al Harbi et al. [21] Año 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	UCI médico-quirúrgica para adultos en King Abdulaziz Ciudad Médica, Riad, Arabia Saudita	763	Se agruparon a los pacientes según la ingesta de aspirina durante la estancia en UCI, donde se buscó determinar la mortalidad en la UCI por todas las causas y mortalidad hospitalaria	El estudio demostró que el uso de aspirina en pacientes críticamente enfermos no se asoció con una menor mortalidad, pero más bien con una mayor morbilidad.
Rayes et al. [10] Año 2020	Estudio de cohorte observacional	Unidades de cuidados intensivos de diversos sectores en Mayo Clinic, Rochester, MN	9518	Evaluar el riesgo de hemorragia mayor con el tratamiento concomitante de anticoagulantes y aspirina	Aspirina y anticoagulación concomitantes en casos críticos pacientes quirúrgicos enfermos se asoció con una mayor tasa de sangrado.
Rivkin et al. [22] Año 2007	Estudio prospectivo observacional	Department of critical care medicine, St. Luke's/Roosevelt Hospital Center in New York.	281	Estudiar la frecuencia, gravedad y prevenibilidad de reacciones adversas a medicamentos que conducen a la admisión en la unidad de cuidados intensivos	La mayoría de los reacciones adversas a medicamentos para los cuales los pacientes fueron admitidos en un las MICU se consideraron prevenibles.
Lewis et al. Año 2000 [23]	Estudio de cohorte retrospectivo	UCI - hospital of the University of Pennsylvania	142	Caracterizar la fuente de sangrado y el pronóstico en pacientes críticamente enfermos con hemorragia gastrointestinal superior que se desarrolló mientras estaba en el hospital	La enfermedad de úlcera péptica, estuvo presente en el 56% de los pacientes y fue el que más se identificó como una fuente común de hemorragia. La causa de mortalidad más frecuente fue la enfermedad sistémica, donde se considera que el hemorragia digestiva pudo contribuir en este problema.
Hynninen et al. [18] Año 2000	Estudio clínico doble ciego, aleatorizado, randomizado y controlado	División de Anestesia Cardíaca y Cuidados Intensivos, Hospital General de Toronto, Canadá	120	Evaluar la eficacia y seguridad de tres tipos de antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor en pacientes con cirugía de revascularización coronaria	Se pueden usar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el manejo de la analgesia después de la cirugía de revascularización coronaria en pacientes seleccionados. El diclofenaco parece tener los mejores efectos analgésicos al reducir la morfina y otros requerimientos analgésico postoperatorios.
Lilly et al. [24] Año 2018	Estudio de cohorte retrospectivo	Diversos hospitales de Estados Unidos	70.093	Determinar si los inhibidores de la bomba de protones profilácticos se asociaron con un menor riesgo de hemorragia digestiva clínicamente significativa, que los bloqueantes H2 entre los adultos críticamente enfermos.	Los bloqueadores H2 se asociaron de manera sólida y consistente con una hemorragia digestiva clínicamente significativa más baja, en comparación con los inhibidores de la bomba de protones en esta población.

Tabla 3 – características de los estudios. (Continuación)

DISCUSIÓN

La incidencia de hemorragia digestiva asociada al consumo de AINES es un tópico que se conoce desde ya hace varios años, estando estos fármacos estrechamente relacionados con esta afección por el mecanismo de acción que poseen. También se sabe que la magnitud clínica que puede presentar la hemorragia digestiva depende en parte a un gran número tanto de factores biológicos como de factores ambientales. La evidencia representada en la bibliografía durante estos últimos 20 años demuestra que las nuevas prácticas asistenciales como los estudios con nuevas terapéuticas farmacológicas, tienen algunos resultados heterogéneos, es decir que no todos han demostrado un gran cambio respecto al avance del campo de la medicina, sino que la mayoría todavía conserva casi los mismos valores epidemiológicos a lo largo de los años.

La incorporación de conocimiento científico, no solo genera nuevas formas de abordar el problema, sino que el profesional de salud debe estar calificado para poder poner en marcha las nuevas innovaciones, velando por la salud de los pacientes y sin dejar de lado la responsabilidad por la vida.

El objetivo de esta revisión sistemática es contribuir con la evidencia científica ya analizada para determinar la seguridad del uso de AINES en las unidades de terapia intensiva.

Es por esto que, analizando la bibliografía, la aparición de hemorragia digestiva en pacientes con terapéutica con AINES, se observó en ocho estudios [4,10,17,19,20,22–24], mientras que dos estudios mencionan no haber presentado hemorragia digestiva o informan que fue mínima [18,21].

Las concordancias en este estudio fueron múltiples, como la de los autores Rayes et al. [10] y Rivkin et al. [22] donde ambos afirman que la aparición de hemorragia digestiva no solo está asociado al uso de AINES, en estos casos el más importante fue la aspirina, sino que también hay una relación de multifactoriedad con las comorbilidades que pueden presentar los pacientes, en especial la terapia con anticoagulantes. Krag et al. [20], también ratifica que una alteración en la coagulación es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar hemorragia digestiva, como también lo es la enfermedad hepática.

Otros estudios también mencionan la enfermedad hepática y comorbilidades como posibles factores de riesgo de desarrollo de hemorragia digestiva, estos están presentes en los estudios de Adamopoulos et al. [4] y Lewis et al. [23] quienes denotan que dentro de la hemorragia digestiva por consumo de AINES, la causa más significativa de sangrado fue la úlcera péptica, además que ambos autores refieren que dentro de su población de estudio, están presentes patologías como cirrosis, diabetes, infección con *H. Pylori* y además el consumo de alcohol, los cuales podrían modificar los resultados.

En lo que refiere a la mortalidad por hemorragia digestiva, las tasas más altas las presentan los estudios de Lewis et al. [23] y Krag et al. [20] presentando tasas del 44 y 55% respectivamente, en pacientes cuya hemorragia digestiva fue clínicamente de magnitud, esto puede deberse a la criticidad que presentan los pacientes que

ingresan a las unidades de terapia intensiva. Esta tasa de mortalidad alta también pudo evidenciarse en el trabajo de Valdez et al. [19] donde la mortalidad fue del 64.62% aunque en esta última no fue la más frecuente causa directa de muerte, sino más bien lo fue la insuficiencia respiratoria y la sepsis los principales autores de estos decesos, con esta evidencia podemos evidenciar un mínimo, pero no menos importante margen de seguridad de uso de los AINES.

En cuanto a las discrepancias presentes, el análisis de dos estudios clínicos randomizados de los autores Morris et al. [17] y Hynninen et al. [18] donde ambos estudios comparan terapéutica farmacológica con placebo y ambos con mismo número de pacientes (120), encontramos que este último autor afirma no registrar la aparición de hemorragia digestiva, salvo un caso aislado que se consideró “una coincidencia” pero si refiere que sus pacientes presentaron un incremento de síntomas estomacales como náuseas y vómitos, mientras el primer autor si refleja la presencia de hemorragia digestiva tanto en el grupo AINES como en el grupo placebo cuando. El resultado de esta discrepancia puede darse debido al uso de diferentes AINES empleados, así como las diferencias en las vías de administración, pero también en parte se puede deber a los diferentes factores demográficos.

El estudio de Valdez et al. [19] afirma que la profilaxis del sangrado digestivo no redujo su incidencia, este autor se apoya en que la patogenia no se origina en la “hiperclorhidria por estrés”, sin embargo Rivkin et al. [22] sostiene que el 100% de los efectos adversos de los AINES, en este caso el sangrado digestivo, son prevenibles en base a una profilaxis gastroprotectora y además estudiando las comorbilidades.

En un estudio de cohorte realizado por Lylli et al. [24], el cual es el más pacientes incluidos tiene en esta revisión, con un total de 70093 personas, la incidencia de hemorragia digestiva clínicamente significativa solo fue del 0.6%, mientras que en el tercer estudio con más pacientes incluidos, un total de 3213 personas, fue del 10,20% [19] esta gran diferencia puede atribuirse a la ya antes mencionada relación de multifactoriedad que pueden presentar los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos.

Un aspecto importante de los resultados de esta revisión sistemática, es que el tratamiento del dolor con AINES, nos brinda un beneficio clínico-económico positivo, siendo esta provista por la reducción en el uso de opioides, reduciendo los efectos adversos de estos, y por consiguiente disminuyendo así los costos durante la práctica clínica [11,18].

Todos estos resultados hay que tomarlos con prudencia debido a que se manifestaron dificultades y limitaciones durante la revisión, como lo ha sido la variedad de la forma de abordar el tema, ya que unos estudios se ocupaban en la búsqueda de efectos adversos durante la terapéutica farmacológica, otros desde la profilaxis, otros directamente en la búsqueda del problema, obviando factores demográficos importantes.

Una limitación que se presentó durante la realización de la revisión sistemática fue la falta de estudios de calidad

metodológica realizados en las unidades de cuidados intensivos, así como la falta de datos respecto a la duración de las terapéuticas aplicadas en distintos estudios, esto debe considerarse en futuros estudios. Otra de las limitaciones que también influyó en la recolección de datos fue que el estudio solo se confina en el entorno de las unidades de cuidados intensivos y exclusivamente en pacientes mayores de edad (mayores de 18 años).

Podemos concluir que según los datos analizados la incidencia de hemorragia digestiva en la unidad de cuidados intensivos cuyos, fue muy rara y más rara aun la aparición de hemorragia clínicamente significativa, además debemos hacer hincapié en tener en cuenta todos los factores demográficos en futuros estudios sobre el tema, ya que estos posiblemente fueron los que ocasionaron la gran heterogeneidad de los resultados. Es por esto que no es posible determinar si los AINES son responsables del aumento de la incidencia de hemorragia digestiva, es necesario realizar más estudios de calidad para determinar la seguridad del uso de los AINES en la unidad de cuidados intensivos.

Además, un aspecto muy importante, es la enseñanza a los profesionales de la salud con la finalidad de examinar rigurosamente las comorbilidades de los pacientes y medicamentos concomitantes, así como establecer una terapia adecuada para prevenir este efecto adverso.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bertolini G, Minelli C, Latronico N, Cattaneo A, Mura G, Melotti RM, et al. The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:73–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0432-y>.
- [2] Wheeler KE, Grilli R, Centofanti JE, Martin J, Gelinas C, Szumita PM, et al. Adjuvant Analgesic Use in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor* 2020;2:e0157. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000157>.
- [3] Riker RR, Fraser GL. Adverse Events Associated with Sedatives, Analgesics, and Other Drugs That Provide Patient Comfort in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy* 2005;25:8S-18S. https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.5_Part_2.8S.
- [4] Adamopoulos A, Efstathiou S, Tsioulos D, Tsami A, Mitromaras A, Mountokalakis T. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison Between Recent Users and Nonusers of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Endoscopy* 2003;35:327–32. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38146>.
- [5] Laytén GS, Vidal V, Dávila CR, Chuquilin AC, Velarde OF. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana n.d.:8.
- [6] Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: Risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med* 2006;1:13–20. <https://doi.org/10.1002/jhm.10>.
- [7] Loza E. Revisión sistemática: ¿es eficaz y seguro el uso de AINE para los ancianos? *Reumatol Clínica* 2008;4:172–82. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)72461-6](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)72461-6).
- [8] Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, Rodríguez LAG. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592–601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>.
- [9] Chi T-Y, Zhu H-M, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0665. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010665>.
- [10] Rayes HA, Subat YW, Weister T, Johnson MQ, Hanson A, Schulte PJ, et al. Concomitant Aspirin and Anticoagulation Is Associated With Increased Risk for Major Bleeding in Surgical Patients Requiring Postoperative Intensive Care. *Crit Care Med* 2020; Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004350>.
- [11] Kitsiripant C, Chittawatanarat K, Chatmongkolchart S, Akaraborworn O. Incidence, Outcomes and Risk Factors for Mortality of Symptomatic upper Gastrointestinal Hemorrhage in Surgical Critical Ill Patients (THAI SICU Study) 2016;99:9.
- [12] Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Córdón C, Moreno A, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units: *Crit Care Med* 2003;31:694–8. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000049947.80131.ED>.
- [13] Moher, D., Liberati, A., Altman, D. G., The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. 2009.
- [14] Mattick K, Johnston J, de la Croix A. How to...write a good research question. *Clin Teach* 2018;15:104–8. <https://doi.org/10.1111/tct.12776>.
- [15] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
- [16] Sanabria AJ, Rigau D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* 2015;47:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>.

- [17] Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. RAesemarcuh lti-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults 2010;13.
- [18] Hynninen MS, Cheng DCH, Hossain I, Rn JC, Aumbhagavan SS, Yue R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anesth* n.d.:6.
- [19] Valdez P, Elisabe D, Mardyks M, Castagna R, Pose A, Caparelli E. Utilidad de la profilaxis para hemorragia digestiva. *Med INTENSIVA* 2010;12.
- [20] the SUP-ICU co-authors, Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015;41:833–45. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3725-1>.
- [21] Al Harbi SA, Tamim HM, Al-Dorzi HM, Sadat M, Arabi YM. Association between aspirin therapy and the outcome in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17:5. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0047-z>.
- [22] Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1840–3. <https://doi.org/10.2146/ajhp060641>.
- [23] Lewis JD, Shin EJ, Metz DC. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients: *Crit Care Med* 2000;28:46–50. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00007>.
- [24] Lilly CM, Aljawadi M, Badawi O, Onukwugha E, Tom SE, Magder LS, et al. Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors vs Histamine Type 2 Receptor Blockers for Preventing Clinically Important Gastrointestinal Bleeding During Intensive Care. *Chest* 2018;154:557–66. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.015>.