

Nuevas evidencias en el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal

Alejandro Suarez,¹ Julio Argonz²

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:152-162

Introducción

La hemorragia digestiva por úlcera péptica es una común y potencialmente letal emergencia médica que explica alrededor del 50% de los sangrados del tracto digestivo superior. Su incidencia oscila entre 50 a 150 casos por cada 100.000 adultos por año, y en los Estados Unidos es la causa de 100.000 hospitalizaciones anuales a un costo estimado de 750 millones de dólares.¹

Es bien conocido que los tradicionales métodos de hemostasia endoscópica disminuyen en forma significativa el resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad de los pacientes con úlceras pépticas sangrantes de alto riesgo.² A pesar de ello y de los numerosos avances terapéuticos, una mortalidad global por esta enfermedad de entre el 5 al 10% ha permanecido sin cambios durante los últimos cincuenta años. La cada vez mayor cantidad de pacientes añosos con severa comorbilidad, produciría una selección de peores pacientes que explicaría este fenómeno.¹ Adicionalmente, un manejo subóptimo de esta patología también contribuiría a esta situación según algunos autores.³

En los últimos años numerosa información ha sido publicada sobre diferentes aspectos del manejo de la hemorragia ulcerosa. El cuidado de los enfermos por un equipo multidisciplinario con conductas protocolizadas, nuevas terapias endoscópicas y/o el uso de altas dosis de IBP, son algunos de los tópicos que han sido tratados. Basándonos en ellos, se presentan a continuación una serie de artículos que permiten una breve y necesaria revisión sobre el tema.

¹ Médico de Planta, Unidad de Endoscopia, Hospital de Gastroenterología "Dr Carlos Bonorino Udaondo". Buenos Aires, Argentina

² Jefe de Unidad, Unidad de Endoscopia, Hospital de Gastroenterología "Dr Carlos Bonorino Udaondo". Buenos Aires, Argentina

1. Efectividad de una unidad de hemorragia digestiva alta: un análisis prospectivo de 900 casos consecutivos usando como estandarización del riesgo al Score de Rockal.

David S Sanders, Mike J Perry, Simon GW Jones, Elaine McFarlane, Alan G Johnson, Dermot C Gleeson, Alan J Lobo. *Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:487-494.*

Los autores de este trabajo señalan que pese a los numerosos avances en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta, la reducción en su mortalidad ha sido relativamente modesta. Especulan que una menor proporción de muertes podría lograrse si se manejara a estos enfermos en una unidad de sangrantes especialmente dedicada como la que ellos poseen. En su hospital, las hemorragias digestivas altas son atendidas en una unidad especializada que forma parte del servicio de gastroenterología. La misma permite un manejo multidisciplinario con: 1) amplia comunicación entre los médicos tratantes (médico de guardia, gastroenterólogo, cirujano y endoscopista) con seguimiento y cumplimiento de protocolos previamente establecidos, 2) médico gastroenterólogo disponible para interconsulta las 24 horas los 7 días de la semana, 3) atención por personal de enfermería especialmente entrenado en la implementación de los protocolos, monitoreo horario de los parámetros hemodinámicos y detección precoz de la recurrencia sangrante, 4) posibilidad de realización de endoscopia de urgencia por médico especialista en pacientes hemodinámicamente inestables, 5) radiólogo intervencionista también disponible las 24 horas en caso de necesidad de arteriografía, 6) las úlceras pépticas con sangrado activo o vaso visible no sangrante fueron tratadas con inyección de adrenalina e IBP por vía

oral, mientras que para las hemorragias variceales se usó escleroterapia más infusión de 50mcgr/h de octreotide por cinco días.

Para medir la efectividad del funcionamiento previamente descrito, investigaron en forma prospectiva 900 pacientes que entre octubre de 1995 y julio de 1998 ingresaron a su unidad con diagnóstico de HDA. Estratificaron a sus enfermos en bajo, mediano y alto riesgo de mortalidad de acuerdo a la edad, hemodinamia, comorbilidad, causa del sangrado y estigma endoscópico de hemorragia (*Score* de Rockal). Compararon sus resultados con el de similares pacientes de un gran estudio de auditoría nacional que había sido realizado en su país en 1993. Este último había incluido a más de 4.000 individuos sangrantes en los cuales el tratamiento médico y endoscópico también era similar al realizado por ellos.

Sus resultados demostraron a la úlcera gastroduodenal como la principal causa de hemorragia (alrededor de un tercio de los pacientes), siendo el 93.4% de las endoscopías realizadas dentro de las 24 horas de la admisión.

Sus tasas de resangrado (20% para la UGD y 18% para la hemorragia varicosa) y necesidad de cirugía (6,4%) no difirieron significativamente entre sus pacientes y los de la auditoría. Por el contrario, y pese a tener enfermos más graves (con más alto *Score* de Rockal), la mortalidad del 8% de los pacientes de la unidad era significativamente menor a la del 14% del estudio control ($p < 0.001$, ratio de mortalidad cruda: 0.58 IC: 0.45-0.71).

Cuando expresaron sus resultados en ratio de mortalidad estandarizado (SMR, ratio entre el número de casos observados en su estudio y los esperados o del trabajo de auditoría) calculado en enfermos de similar gravedad, observaron que esta menor mortalidad era a expensas de los pacientes con mediano y alto riesgo de muerte (*Score* completo de Rockal de 4-6 y 7 o más puntos, SMR de 0.56 IC: 0.34-0.78, y de 0.70 IC: 0.49-0.91 respectivamente).

Los autores concluyen que el manejo de las hemorragias digestivas en una unidad especializada permite una reducción en la mortalidad de las mismas. Esto ocurre a pesar de trabajar con enfermos de mayor riesgo y con mayor patología asociada, siendo precisamente este grupo el más beneficiado. Entre los factores implicados señalan a la mejor evaluación, agresiva resucitación, precoz terapia endoscópica, identificación del resangrado y/o apropiado

momento para la derivación quirúrgica como los probablemente responsables. Finalmente, mencionan la necesidad de que su observación sea revalidada por futuros estudios prospectivos.

2. Ensayo prospectivo y randomizado comparando el tratamiento de la úlcera péptica sangrante con inyección de pequeños vs altos volúmenes de adrenalina.

Hwain-Jeng Lin, Yu-Hsi Hsien, Guan-Ying Tseng, Chin_Lin Perng, Full-Young Chang, Shou-Dong Lee. *Gastrointes Endosc* 2002;55:615-619.

Las diferentes técnicas de hemostasia endoscópica reducen la morbimortalidad y constituyen el tratamiento de primera elección de los pacientes con úlceras sangrantes de alto riesgo. Entre todos los métodos hemostáticos, la inyección de adrenalina es la más popular por ser efectiva, segura, relativamente económica y fácil de usar. Sus mecanismos de acción incluyen un efecto vasoconstrictor, de estimulación de la agregación plaquetaria y una compresión mecánica del vaso sangrante luego de su inyección submucosa. Si bien las tasas de inicial hemostasia son altas (mayor del 90%), un amplio rango de entre el 6% al 36% de resangrados precoces ha sido observado en los diferentes estudios. Los autores especulan que estas diferencias podrían estar relacionadas con los muy disímiles volúmenes de epinefrina inyectados en los distintos trabajos (de 2 a 25ml) y que un menor porcentaje de resangrados serían logrados con su inyección en grandes volúmenes. Para tal fin diseñaron un trabajo comparativo, prospectivo y randomizado en el cual incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a su hospital con hemorragia digestiva alta. Una endoscopía de urgencia les fue realizada dentro de las 24 horas de admisión y todos aquellos que tuvieron una úlcera péptica con sangrado activo o vaso visible no sangrante fueron incluidos. Un grupo recibió hemostasia con un total de 5 a 10ml de adrenalina 1/10.000 (habones de 1ml c/u alrededor del punto sangrante) y el otro entre 13 a 20ml administrados según técnica similar. Los pacientes fueron randomizados usando sobres numerados y todos ellos sufrieron estricto monito-

reo electrocardiográfico intratratamiento para detectar eventuales arritmias u otras complicaciones. Ambos grupos fueron tratados durante 72 horas con bolos de 40mg de OMP ev cada 6 horas seguidos por 20mg/d vía oral por dos meses. En caso de nuevo episodio de hematemesis o inestabilidad hemodinámica, una nueva endoscopia de urgencia fue realizada para confirmar el resangrado antes de ser considerado como tal.

Resultados: 78 pacientes con úlceras sangrantes de similares características clínicas y endoscópicas fueron randomizados en cada uno de los grupos.

El de bajo volumen recibió un promedio de 8ml de adrenalina (rango 7.5 a 8.4ml) y el de alto volumen 16ml (rango 15.7 a 17.3ml). Inicial hemostasia fue lograda en todos los enfermos, pero el porcentaje de pacientes que resangraron en los grupos de alto y bajo volumen fueron diferentes y del 15.4% (12/78) y 30.8% (24/78) respectivamente ($p = 0.038$).

Por el contrario, el volumen de sangre transfundido, la longitud de estadía hospitalaria, necesidad de cirugía y mortalidad no difirieron significativamente entre ambos grupos. Asimismo, en ninguno de los casos se observaron complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Los autores concluyen que, por potenciar sus efectos hemostáticos y reducir las recurrencias sangrantes, grandes volúmenes de más de 13ml de adrenalina 1/10.000 deberían usarse durante el tratamiento de la hemorragia ulcerosa.

3. Adicional tratamiento endoscópico luego de la inyección de epinefrina mejora los resultados terapéuticos en úlceras sangrantes de alto riesgo.

Xavier Calvet, Mercedes Vergara, Enric Brullet, Javier Gisbert, y Rafel Campo. *Gastroenterology* 2004; 126:441-450.

Los métodos de hemostasia endoscópica de la úlcera sangrante pueden clasificarse como: a) inyectables; ya sea de sustancias vasoconstrictoras (adrenalina), esclerosantes (polidocanol, alcohol absoluto), y/o factores de coagulación (trombina, fibrina); b) térmicos (de contacto como electrocoagulación mono o bipolar y *heater probe*, o sin contacto como el

laser o APC), y c) mecánicos (*hemoclips*).

Aunque la inyección de adrenalina se ha vuelto el método más popular, existen numerosos ensayos en los que su combinación con otra técnica hemostática, ha mejorado los resultados sin incrementar la incidencia de complicaciones.

Por tratarse no obstante de un tema aún controversial, los autores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de los trabajos publicados en inglés, francés y español para determinar si el tratamiento endoscópico combinado es realmente o no más seguro y eficaz.

Para ello, realizaron una extensa investigación en MEDLINE, EMBASE y en los Registros de Ensayos Controlados de la Colaboración Cochrane. Se incluyeron todos los artículos o *abstracts* que cumplieran los siguientes requisitos: 1) fueran ensayos randomizados y comparativos de enfermos con úlcera péptica con sangrado activo arterial, venoso, VVNS y/o coágulo adherido (clasificación de Forrest Ia, Ib, IIa y IIb), 2) usaran por lo menos dos ramas de tratamiento endoscópico: adrenalina sola vs adrenalina asociada a algún otro método hemostático, 3) población de pacientes bien definida con claros criterios de inclusión y exclusión. Los principales resultados que debían medir eran la diferencia entre ambos grupos en relación a la incidencia de hemorragia ulterior (hemorragia persistente + resangrado), necesidad de cirugía de urgencia y/o mortalidad ya sea intrahospitalaria o a 30 días.

Resultados: se identificaron 16 trabajos que incluyeron un total de 1.673 pacientes, 840 en un grupo (adrenalina sola) y 833 el el otro (combinación de adrenalina y otro método hemostático). La adición de un segundo tratamiento endoscópico redujo en forma significativa la incidencia de hemorragia ulterior de 18.4% a 10.6% (OR=0.53, 95% IC: 0.40-0.69), cirugía de emergencia de 11.3% a 7.6% (OR=0.64, 95% IC: 0.46-0.90) y mortalidad de 5.1% a 2.6% (OR=0.51, 95% IC: 0.31-0.84). Ambos grupos tuvieron una tasa similar de hemostasia inicial y la reducción en la hemorragia ulterior fue a expensas de un menor resangrado, para el cual el tratamiento combinado fue siempre significativamente más eficaz independientemente de cuál fuera el segundo método endoscópico utilizado (inyección de un segundo agente, terapia térmica o *hemoclips*). La eficacia comparativa fue mayor en pacientes con úlceras con sangrado activo (Forrest Ia o Ib)

y en aquellos enfermos en los que no fue realizada posteriormente una endoscopia *second look* de control. La incidencia de complicaciones del 1.1% fue baja y similar en ambos grupos.

Los autores concluyen que: 1) comparado con el uso solo de adrenalina, la combinación de ésta con otra técnica hemostática reduce la hemorragia ulterior, cirugías de urgencia y mortalidad de los pacientes con úlceras sangrantes de alto riesgo, 2) la terapia combinada no tuvo mayor riesgo de complicaciones, y 3) ambas terapéuticas lograron una similar hemostasia inicial.

4. Infusión de Pantoprazol como terapia adyuvante al tratamiento endoscópico de pacientes con úlcera péptica sangrante: ensayo prospectivo, controlado y randomizado.

Showkat Ali Zargar, Gul Javid, Bashir Ahmad Khan, Ghulam Nabi Yattoo, Altaf Hussain Shah, Ghulam Mohammad Gulzar, Jaswinder Singh Sodhi, Sheikh Abdul Mujeeb, Mushtaq Ahmad Khan, Nisar Ahmad Shah y Hakim Mohamad Shafi. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:716-721.

Aunque la hemostasia endoscópica es muy eficaz en el tratamiento de las úlceras sangrantes, la hemorragia recurrirá en alrededor de un 20% de los enfermos. La acidez gástrica puede jugar un rol muy importante en la patogénesis del resangrado. Cuando el PH intragástrico es menor de seis, la agregación plaquetaria se inhibe, y por debajo de cinco, la pepsina es activada favoreciendo la inestabilidad del coágulo, sus lisis y la correspondiente recurrencia hemorrágica. El nulo o escaso efecto hemostático de los bloqueantes H2 probablemente se explique por su débil inhibición de la secreción gástrica y el rápido desarrollo de tolerancia que disminuye aun más su efecto. La ausencia de taquifilaxia a los IBP y su mayor capacidad antisecretoria los haría mucho más útiles. Cuando son administrados en forma de infusión endovenosa continua logran mantener un PH mayor de seis casi todo el día, lo que los convertiría de gran utilidad en la urgencia sangrante.

Por todo lo anterior, los autores diseñaron este trabajo para determinar si la infusión de altas dosis de pantoprazol luego de una exitosa hemostasia endos-

cópica, reduce el riesgo de resangrado en estos pacientes.

Durante el período del estudio, ingresaron a su unidad un total de 217 enfermos con hemorragia digestiva alta en los que la VEDA confirmó una úlcera péptica con sangrado activo o VVNS. Todos estos pacientes recibieron terapéutica endoscópica combinada con inyección de adrenalina 1/10.000 y termocoagulación con *heater probe*. Los 203 enfermos con hemostasia inicial fueron randomizados a recibir inmediatamente después de la endoscopia placebo o pantoprazol en bolo de 80mg, seguido por infusión endovenosa continua de 8mg/h durante 72 horas. Superado dicho período, todos recibían 40mg/día de pantoprazol por vía oral durante seis semanas. Los resangrados debían ser confirmados por endoscopia y retratados con similar combinación de adrenalina + *heater probe*. Fracaso del retratamiento u ocurrencia de un 2do resangrado fueron considerados indicación de cirugía. Los grupos placebo y pantoprazol fueron comparados en términos de resangrado, longitud de estadía hospitalaria, requerimientos transfusionales, necesidad de cirugía y mortalidad.

Resultados: 102 y 101 pacientes fueron randomizados al grupo pantoprazol y placebo respectivamente. Ambos grupos fueron similares y comparables en sus características clínicas, endoscópicas y demás factores de riesgo.

El resangrado ocurrió en ocho (7.8%) de los pacientes en el grupo pantoprazol comparado con veinte (19.8%) en el grupo placebo (OR: 0.35; 95% CI: 0.14-0.82, p=0.01). Asimismo, también tuvieron luego de la randomización, una significativa menor cantidad promedio de requerimientos transfusionales (grupo pantoprazol 0.7 vs grupo placebo 1.6 unidades. P=0.0005), una más corta longitud de la estadía hospitalaria (5.6 vs 7.3 días respectivamente, p=0.0003) y un menor número de retratamientos endoscópicos por resangrado. Aunque menos pacientes fueron operados (2.9% vs 7.9%), la diferencia no fue significativa (p=0.12) y la mortalidad fue muy similar en ambos grupos.

Después de completado el estudio, un electrodo fue colocado dentro del estómago de quince pacientes con úlcera sangrante. Una phmetría les fue realizada durante la 72 horas en que se les administró pantoprazol a las altas dosis endovenosas ya mencionadas. El PH fue mayor o igual a seis, el 86.5% ±

19,8% del período estudiado.

Los autores concluyen que en los enfermos con hemorragia ulcerosa la infusión de altas dosis de pantoprazol luego de una exitosa hemostasia endoscópica reduce en forma significativa el resangrado, los retratamientos endoscópicos, requerimientos transfusionales y días de hospitalización.

5. Tratamiento médico versus tratamiento endoscópico de la úlcera péptica sangrante con coágulo adherido: un meta-análisis.

Charles J Kahi, Dennis M Jensen, Joseph JY Sung, Brian L Bleau, Hye Kyung Jung, George Eckert, Thomas F Imperiale. *Gastroenterology* 2005;129: 855-852.

Las úlceras pépticas con coágulo adherido poseen un riesgo de resangrado intermedio entre aquellas con sangrado activo o vaso visible (alto riesgo) y las que presentan fondo limpio o con suciedad hemática (bajo riesgo). Su tasa de resangrado del 8% al 36% es muy variable entre los diferentes trabajos. Esto último es por ser un estigma cuya visualización tiene escaso acuerdo interobservador, a lo que se suma la distinta intensidad de los esfuerzos para desalojar el coágulo y observar la lesión subyacente.

Su manejo es controversial. Las guías de consenso tradicionales sugerían su tratamiento sólo médico, pero en los últimos años algunos trabajos desafían este concepto y aconsejan diferentes tipos de terapia endoscópica.

Con el fin de aclarar estas discrepancias, los autores de este trabajo realizaron un metaanálisis de los estudios que comparan el tratamiento médico y endoscópico de este tipo de lesión. Realizaron una extensa investigación de la literatura médica a través de MEDLINE, EMBASE, BIOSIS y de los Registros de Ensayos Controlados de la Colaboración Cochrane. Independientemente de cuál fuera su lengua, se incluyeron todos los artículos o *abstracts* que cumplieran los siguientes requisitos: 1) fueran ensayos controlados y randomizados de pacientes con hemorragia digestiva alta y hallazgo endoscópico de úlcera con coágulo adherido, 2) compararan un grupo con tratamiento médico con otro con tra-

tamiento médico más endoscópico, 3) los resultados comparados fueran uno o más de los siguientes: resangrado, requerimientos transfusionales, longitud de estadía hospitalaria, necesidad de cirugía de urgencia y/o mortalidad.

Resultados: fueron incluidos en el metaanálisis seis estudios que llenaron los criterios de inclusión (dos de ellos reportados solo en forma de *abstracts*). El análisis principal se hizo no obstante, de los cuatro trabajos publicados en forma completa. En ellos se identificó un total de 146 pacientes, de los cuales 61 fueron randomizados a recibir tratamiento médico y endoscópico, y 85 solo a tratamiento médico. Ambos grupos fueron similares en sus características clínicas, endoscópicas y demás factores de riesgo para resangrado y mortalidad.

La terapia médica consistió en omeprazol 20-40mg c/12 horas vo en tres estudios y bolo de 80mg con infusión de 8mg/h durante 72 horas en el restante. Con excepción de uno de los ensayos, el grupo randomizado al tratamiento endoscópico recibió además inyección de epinefrina dentro o alrededor del coágulo, seguido por remoción del mismo (generalmente por "guillotina fría" con ansa de polipectomía) y tratamiento del estigma subyacente, ya sea con sonda de electrocoagulación bipolar o *heater probe*.

El resangrado ocurrió en 5 de 61 (8.2%) pacientes del grupo con tratamiento endoscópico comparado con 21 de 85 (24.7%) de aquellos con solo tratamiento médico (RR: 0.35, 95% IC: 0.22-0.69; NNT: 6.2). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la duración promedio de la hospitalización (6.8 vs 5.6 días, $p=0.27$) o el número promedio de unidades de sangre transfundidas (3.0 vs 2.8 unidades, $p=0.75$).

Asimismo, tampoco fue significativamente diferente la necesidad de cirugía (RR: 0.82, 95% IC: 0.25-2.65) o la mortalidad (9.8% vs 7% respectivamente, $p=0.54$).

Aunque admiten la existencia de limitaciones en su análisis (variabilidad interobservador en la presencia del estigma, diferencias en la técnica endoscópica y en la respuesta a los IBP entre la población caucásica y asiática), consideran que la reducción del resangrado observada con la terapia endoscópica es real y mencionan que harían falta 14 estudios con un resultado negativo para neutralizar este efecto.

Los autores concluyen que en los pacientes con úl-

ceras con coágulo adherido, el tratamiento endoscópico disminuye significativamente el resangrado, sin modificar en cambio los requerimientos transfusionales, longitud de estadía hospitalaria, cirugías de urgencia y/o mortalidad.

Comentario

Los trabajos aquí presentados permiten analizar una serie de aspectos controversiales en el manejo de este tipo de pacientes:

1) ¿Es necesario el tratamiento de los enfermos con hemorragia digestiva alta en una unidad de sangrantes diseñada específicamente para tal fin?

No hay un acuerdo unánime sobre este punto. No obstante ello, algunos estudios^{4,6} han demostrado que el manejo por gastroenterólogos de estos pacientes, permite una reducción de los costos gracias a una disminución en los días de internación. Aunque ha sido sugerido que esto es debido a un sesgo por selección,⁷ los mejores resultados persisten cuando se comparan enfermos con similares características.^{4,5} Asimismo, el seguimiento de conductas protocolizadas determina que luego de la endoscopia los especialistas tiendan al manejo ambulatorio de los pacientes de bajo riesgo, evitando su internación con el ahorro de camas que ello implica. En general esto es logrado sin efectos adversos y manteniendo la calidad de la atención médica, dato no menor teniendo en cuenta la cada vez mayor escasez de recursos en salud.

Cuando se comparan los resultados de las salas especializadas y generales en términos de resangrado y cirugía no se observan diferencias, pero algunos estudios^{5,7} aunque no otros⁸ objetivan una menor mortalidad en las primeras. Todos estos trabajos son en general retrospectivos, con pacientes no estratificados adecuadamente, en escaso número y altamente seleccionados.

El trabajo de Sanders y col es en este sentido superior por tratarse de una cohorte prospectiva y con una cantidad mucho mayor de enfermos. Las poblaciones por él comparadas presentaban similar riesgo, características demográficas e intervenciones terapéuticas, haciendo más válida su observada reducción en la mortalidad. Aunque se trata de un centro de referencia en el manejo de la hipertensión portal, sólo el 24% de sus hemorragias fueron sangrados variceales, por lo que es poco probable que esto justifique sus resultados.

Aunque de difícil análisis, existen algunos factores que han sido implicados como probables causales de la menor mortalidad de las hemorragias atendidas en unidad de sangrantes. Entre ellos debemos citar: 1) la resucitación intensiva precoz frecuentemente realizada en estos centros, que permite una rápida corrección de la hipovolemia y disminución de las complicaciones cardiovasculares. En armonía con esta observación, en un reciente estudio de Barandian y col,⁹ un grupo de médicos intensivistas identificaron en la guardia de su hospital a 36 enfermos con hemorragia digestiva alta con descompensación hemodinámica. Su rol fue principalmente observacional con especial énfasis en determinar el tiempo transcurrido desde la admisión hasta la corrección de la hipovolemia, anemia y coagulopatía. Posteriormente, identificaron otro grupo de similares enfermos pero que fueron expresamente atendidos por ellos. Esto motivó una más rápida corrección de la hipovolemia y de la anemia, factores que de por sí solos redujeron en forma significativa la mortalidad y el número de infartos en este grupo; 2) el mayor número de endoscopías precozmente realizadas. En el trabajo de Sanders y col, el 93% de las endoscopías fueron realizadas dentro de las 24 horas de admisión. Probablemente, esto le haya permitido la más rápida identificación de pacientes de alto riesgo e intervenciones terapéuticas que realizadas más tempranamente pueden haber reducido la mortalidad. Una situación inversa ha sido recientemente descrita en un estudio de auditoría hecho en Inglaterra.¹⁰ Este trabajo demostró que en dicho país, muchos hospitales generales aún realizan sus endoscopías de urgencia más allá del primer día de internación. La mortalidad en esos centros se ha mantenido sin cambios y el 79% de los enfermos que fallecieron tuvieron procedimientos efectuados muy tardíamente o a destiempo, 3) aunque existen otros múltiples factores que también han sido implicados (manejo multidisciplinario, rápida evaluación, seguimiento de conductas protocolizadas, adecuada derivación quirúrgica, etc.) no hay trabajos que estudien su efecto en forma independiente, lo que impide una análisis más profundo de los mismos.

En definitiva, una unidad de sangrantes crea un medio ambiente que da la impresión de mejorar el manejo de los pacientes y sus resultados. No obstante, la evidencia disponible no termina de ser concluyente, requiriéndose de más y mejores estudios pros-

pectivos para confirmar dicha presunción.

2) ¿Es la sola inyección de adrenalina un método hemostático aceptable?

Como ya mencionáramos, aunque el tratamiento de las úlceras sangrantes con epinefrina tiene una alta hemostasia inicial, del 6 al 36% de los pacientes así tratados resangrarán. Dado que la recurrencia hemorrágica es uno de los factores que más desfavorablemente afecta el pronóstico, resulta lógico que se haya intentado encontrar alternativas más eficaces.

Una de ellas, explorada por Lin y col, consistió en incrementar el volumen usual de inyección (5 a 10ml) a una mayor cantidad (13 a 20ml). Esto aumentaría sus efectos fisiológicos, particularmente la compresión mecánica del vaso sangrante que es el más importante mecanismo para el control inicial de la hemorragia. Sus resultados de hemostasia inicial fueron similares, pero una reducción del resangrado del 30.8% al 15.4% ($p=0.037$) fue observada al comparar el grupo de bajo con alto volumen respectivamente. Otro trabajo más reciente³ obtuvo similares conclusiones y confirmó estos hallazgos a pesar del uso de mayores volúmenes de adrenalina (35 a 45ml). Aun con estas grandes cantidades de inyección, su administración siguió siendo segura y no se reportaron efectos adversos. En realidad, aunque en parte se absorbe y los niveles plasmáticos pueden incrementarse transitoriamente hasta cuatro a cinco veces, no se generan efectos sistémicos apreciables ni complicaciones cardiovasculares.¹¹ Hasta la fecha, un solo caso de taquicardia ventricular e hipertensión arterial ha sido publicado luego de la inyección de adrenalina en un Mallory-Weiss sangrante.¹² No obstante, su administración no es ilimitada y su uso repetido en gran escala puede ocasionalmente producir fenómenos necróticos a nivel local.

Otra alternativa más promisoriosa ha sido entonces la de asociar la epinefrina a un segundo método hemostático. Esta terapéutica combinada ha sido ampliamente difundida y existen numerosos trabajos comparativos de esta modalidad vs adrenalina sola en el tratamiento de las úlceras pépticas sangrantes de alto riesgo. Una amplia revisión de dichos artículos fue realizada por Calvet, quien seleccionó los de mayor calidad con los que realizó el metaanálisis previamente descripto. Su conclusión fue que ambas terapias tuvieron similar hemostasia inicial, pero que comparada con la inyección de epinefrina sola, un adicional tratamiento endoscópico redujo la he-

morragia ulterior, necesidad de cirugía y la mortalidad de las úlceras sangrantes.

Un análisis más detallado de su trabajo revela que las diferencias en mortalidad aunque significativas, fueron logradas por el gran tamaño de la muestra (1588 enfermos) con una reducción del riesgo absoluto (RRA) que fue de un escaso 2.6% para el tratamiento combinado. Los mejores resultados se observaron en los trabajos publicados en forma de *abstracts* o de menor calidad, mientras que en los dos estudios con un mayor número de enfermos y en el de mayor puntaje, la mortalidad entre ambos grupos fue semejante. Asimismo, si la monoterapia es comparada por separado con la combinación de adrenalina y método térmico o adrenalina más *clips* nuevamente las diferencias pierden su significación estadística.

El análisis de la necesidad de cirugía tropieza con el inconveniente que los criterios para cirugía de urgencia no fueron especificados en la mayoría de los estudios. En varios de los trabajos no queda claro si un retratamiento endoscópico fue realizado antes de decidir la intervención quirúrgica y nuevamente en los trabajos con más pacientes no hay diferencias.

El efecto sobre el resangrado es en cambio mucho más convincente. Aparece en casi todos los estudios y el efecto global es mayor, siendo la RRA para el tratamiento combinado casi del 8%, lo que representa una reducción del riesgo relativo (RRR) para resangrar del orden del 30 al 50% en comparación con la monoterapia con adrenalina (*odds ratio*: 0.53, CI: 0.40-0.69). Respecto a esta última, todas las variantes del tratamiento combinado mantuvieron su significativa menor incidencia de resangrado cuando se analizaron por separado. El efecto fue aún más significativo y pronunciado en úlceras con sangrado activo arterial o en napa profuso (Forrest Ia o Ib severas), en donde hubo una todavía mayor RRA.

Se debe destacar finalmente que, en casi todos los trabajos analizados, el volumen de inyección de epinefrina usado fue bajo o no especificado.

Por todo lo anterior, es posible aunar los estudios de Lin y Calvet para intentar responder la pregunta y aproximarnos a una conclusión: 1) si se usa adrenalina la misma debe tratar de combinarse con algún otro método (inyección de esclerosantes, *clips* o terapia térmica), dado su significativo menor índice de recurrencias sangrantes, 2) lo anterior es particularmente cierto en aquellas úlceras con sangrado ac-

tivo severo, 3) si la adrenalina fuera el único método disponible, es probable que su inyección en altos volúmenes (más de 13ml) pueda parcialmente compensar ese déficit y debería ser considerado.

3) ¿Cuándo y cómo deben usarse los IBP? ¿Es útil administrarlos luego de una exitosa hemostasia endoscópica?

El uso de los IBP en el tratamiento de la úlcera péptica sangrante ha sido motivo de numerosas y extensas publicaciones. Dos recientes metaanálisis han sido publicados sobre el tema. Uno de ellos,¹³ incluyó 2.915 pacientes de 21 ensayos controlados y randomizados que comparaban IBP vs placebo/bloqueantes H2. En casi la mitad del los trabajos los enfermos no recibían terapia endoscópica, y las dosis y vías de administración del omeprazol eran muy variables (oral, endovenosa en bolos o infusión continua). Concluyó que los inhibidores de bomba reducen significativamente el resangrado (OR:0.46, 95% IC: 0.33-0.64) y las intervenciones quirúrgicas (OR:0.59, 95%IC: 0.46-0.76) sin mejorar la mortalidad global. El otro metaanálisis,¹⁴ si bien obtuvo resultados similares, también observó una menor mortalidad comparado con el placebo.

Las aparentes discrepancias, prácticamente desaparecen cuando se analizan separadamente los trabajos asiáticos de los del resto del mundo.^{15,16} Solo en los primeros la mortalidad es significativamente menor (OR:0.35, 95% IC: 0.16-0.74), manteniéndose en cambio en ambas poblaciones el menor resangrado y cirugías (aunque con un efecto más pronunciado en Oriente).

Esta mayor eficacia de los IBP se explica por un mayor efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica en la población asiática, lo que es debido a: 1) su menor masa de células parietales, 2) la mayor prevalencia de infección por helicobacter pylori que potencia su acción antisecretoria, y 3) la mayor prevalencia también del fenotipo de metabolizador lento para la citocromoP450 2C19. Esto permite una exagerada respuesta farmacodinámica a los IBP, con una más efectiva y prolongada inhibición de la secreción ácida. Estas mismas razones, probablemente también expliquen la falta de eficacia en Occidente del tratamiento de la úlcera sangrante con 40mg c/12 de omeprazol por vía oral. En un estudio¹⁷ 20 pacientes americanos recibieron un total de 240mg/d de lanzoprazol por boca. Pese a semejante dosis, sus phmetrías intragástricas demostraron un

ph mayor o igual a seis solo el 40-45% del período estudiado, sugiriendo lo inadecuado de su uso durante la emergencia hemorrágica.

Para identificar su mejor régimen de administración, otro trabajo¹⁸ analizó 16 ensayos controlados con un total de >3.800 pacientes, randomizados a recibir placebo u omeprazol endovenoso durante la urgencia sangrante. Identifico así dos grandes subgrupos: a) seis estudios con régimen de infusión continua (bolo de 80mg + 8mg/h por 72hs): en cinco de ellos el grupo omeprazol tuvo mejorías significativas en resangrado, requerimientos transfusionales y/o cirugías y b) diez ensayos con administración intermitente en bolos de 40mg: sin diferencias respecto del grupo placebo en siete de ellos. De esta manera, sugirió que la infusión es la responsable de los mejores resultados previamente descriptos en el tratamiento de la hemorragia. Los IBP tienen una corta vida media y solo bloquean en forma irreversible las bombas de protones que se encuentran activas durante el período inmediatamente posterior a su administración. Las nuevas bombas que se van activando, requieren para ser inhibidas una concentración plasmática continua de omeprazol que solo se puede lograr con la infusión constante del mismo. Finalmente, otro estudio¹⁹ confirma la superioridad de este esquema para mantener un ph intragástrico >6 la mayor parte del día.

La tendencia actual es entonces usar este régimen como terapia adyuvante luego de la hemostasia endoscópica exitosa de las úlceras de alto riesgo. El trabajo de Zargar y col, usa pantoprazol endovenoso en altas dosis y con un diseño muy similar a un trabajo previo con omeprazol²⁰ confirma sus hallazgos. El grupo pantoprazol tuvo respecto al placebo una reducción significativa del resangrado (OR:0.35, 95%IC: 0.14-0.82), como así también de los requerimientos transfusionales y días de hospital. Aunque solo hubo una tendencia a un menor número de cirugías, si se juntan sus resultados con los de otros ensayos parecidos²⁰⁻²⁴ dicha disminución también adquiere significación. Dado que en ningún caso hay reducción en la mortalidad, el tema a resolver antes de recomendar firmemente su uso, es si los beneficios que esta medicación nos brinda justifican el gasto adicional que tendremos. Estudios de costo-efectividad hechos en Hong Hong y Canadá^{25,26} demuestran que en esos lugares, administrar altas dosis de IBP endovenosos después del exitoso trata-

miento endoscópico de una úlcera sangrante, es más efectivo y menos costoso que no hacerlo, y es por lo tanto, altamente recomendable. No existen estudios similares en nuestro medio, por lo que uno podría sugerir: 1) usarlo siempre en las dosis que ha demostrado ser efectivo, o sea 80mg en bolo e infusión continua de 8mg/h por 72 horas, 2) dada la escasez de recursos probablemente reservarlo en forma preferencial para aquellos enfermos con factores de riesgo desfavorables o que resangran luego de una inicial hemostasia.

Estudios farmacoeconómicos hechos en nuestro país harían falta, antes de poder dar una sugerencia definitiva.

4) ¿Cuál es la mejor estrategia ante un paciente con hemorragia digestiva y una endoscopia que demuestra una úlcera péptica con un coágulo adherido?

La presencia de un coágulo adherido es un estigma para el cual existe escaso acuerdo interobservador. No obstante ello, se calcula que alrededor de un 10%-13% de las úlceras sangrantes lo tendrán durante la endoscopia de urgencia.²⁷ Su manejo es controversial, con opiniones a favor^{27,28} y en contra²⁹ de su tratamiento endoscópico.

Existen hasta la fecha seis trabajos que comparan el tratamiento médico y endoscópico de la úlcera con coágulo adherido con el tratamiento solamente médico. Dos de ellos^{30,31} han sido publicados solo en forma de *abstracts*: uno tiene más de diez años y no encontró diferencias entre ambos grupos,³⁰ y en el otro³¹ aunque los pacientes resangraron menos, el tratamiento endoscópico que se les aplicó probablemente no fue el más correcto (inyección transcoagulante de adrenalina + esclerosante).

En otros dos estudios de superior diseño,^{27,28} una terapia endoscópica de mayor calidad (inyección del pedículo del coágulo con epinefrina, remoción del mismo y tratamiento térmico del estigma subyacente) logró una significativa reducción del resangrado en ambos. Lamentablemente, luego de un análisis preliminar los dos trabajos fueron prematuramente suspendidos, quedando con un muy escaso número de pacientes. Uno de ellos,²⁷ presenta además un desproporcionado alto número de sangrados intrahospitalarios en la rama de tratamiento médico, lo que podría haber generado un sesgo de peores resultados en ese grupo.

Finalmente, los dos estudios restantes^{32,33} no ran-

domizaron en forma separada a los pacientes con úlceras con coágulos. Igualmente, si un análisis de ellos como subgrupo es realizado, ninguna diferencia es encontrada entre ambos tipos de tratamiento.

Tratando de vencer todas estas dificultades, Kahi y col, los agrupó a todos ellos en un metaanálisis, pero dada la marcada variabilidad existente entre sus diseños y resultados, combinar todos los estudios en una sumatoria global puede no ser lo más adecuado.³⁴ Por lo tanto, su conclusión de una significativa reducción en el resangrado de las úlceras con coágulo mediante el tratamiento médico y endoscópico debe ser tomada con cautela y dentro de este contexto.

En opinión de algunos autores,³⁴ y en la mía propia, la decisión de realizar o no terapia endoscópica a este tipo de úlceras debe ser efectuada sobre una base individual y de caso por caso. Algunos factores a tener en cuenta son: 1) accesibilidad de la lesión: la remoción del coágulo puede desencadenar el sangrado y si un adecuado tratamiento no puede ser realizado, encontrarme en una situación aún peor, 2) disponibilidad de tecnología: los mejores resultados se han observado con adrenalina previo a la remoción del coágulo y con terapia térmica a posterior. Si no se cuenta con ambas, probablemente sea mejor no intentarlo, 3) riesgo individual de resangrado del paciente: pacientes jóvenes, con estabilidad hemodinámica y sin enfermedades asociadas tienen relativamente baja probabilidad de resangrar aunque tengan una úlcera con coágulo. Bajo esas circunstancias, la terapia endoscópica disminuye su potencial beneficio que será en cambio mayor en condiciones exactamente opuestas, 4) disponibilidad de fármacos: en el único estudio que usó infusión de omeprazol endovenoso a altas dosis, los pacientes con este tipo de lesión resangraron escasamente, por lo que la accesibilidad a esta medicación también puede influir en la toma de decisiones.

Para terminar, por tratarse de una patología frecuente, existen numerosas y frecuente publicaciones, por lo que nuevas evidencias futuras podrán cambiar los cursos de acción que se han delineado en esta breve revisión.

Referencias

- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-857.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine L. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-148.
- Park CH, Lee SJ, Park JH, Lee WS, Joo YE et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:875-880.
- Quirk MD, Barry MJ, Aserkoff B, Podolsky D. Physician specialty and variations in the cost of treating patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1997; 113:1443-1448.
- Pardo A, Durandez R, Hernández M, et al. Impact of physician speciality on the cost of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding care. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1535-1542.
- Podila PV, Ben-Menachen T, Batra SK, et al. Managing patients with acute, nonvariceal gastrointestinal hemorrhage: development and effectiveness of a clinical care pathway. *Am J Gastroenterol* 2001;96:208-219
- Sandel MH, Kolkman JJ, Kuipers EJ, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: differences in outcome for patients admitted to internal medicine and gastroenterological services. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2357-2362.
- Kapur KC, Green JT, Turner RG, et al. Auditing mortality from upper gastrointestinal haemorrhage: impact of a high dependency unit. *JRColl Physicians Lond* 1998;32:246-250.
- Barandian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decrease mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:619-620.
- Douglas A, Bramble MG, Barrison I National Survey of UK emergency endoscopy units. *BMJ* 2005;330:1000-1001.
- Sung JY, Chung SCS, Low JM, et al. Systemic absorption of epinephrine after endoscopic submucosal injection in patients with bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1993;39:20-22.
- Stevens PD, Lebowitz O. Hypertensive emergency and ventricular tachycardia after endoscopic epinephrine injection of a Mallory-Weiss tear. *Gastrointest Endosc* 1994;42:51-55.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330:568-570.
- Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-686.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia—a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1055-1061.
- Leontiadis GI; Sharma VK; Howden CW. Explaining divergent results of meta-analysis on proton pump inhibitor treatment for ulcer bleeding. *Gastroenterology* 2005;129:1804-1805.
- Pais SA, Nathwani RA, Dhar V, Nowain A, and Laine L. Effect of frequent dosing an oral proton pump inhibitor on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1607-1613.
- Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care setting. *Crit. Care Med* 2002;30(6 suppl):S369-S372.
- Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazol and ranitidine on intragastric Ph over 72 hours. *AmJ Gastroenterol* 1999; 94:351-357.
- Lau JYW; Sung JJ; Lee KKC; Yung MY, Wong SKH, et al. Effect of intravenous omeprazol on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-316.
- Lin HJ, Lo WC; Lee FW, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazol prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcers after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:54-58.
- Hasselgren G, Lind T, Lundell L, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazol in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *ScandJGastroenterol*. 1997;32:328-333.
- Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazol on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *ScandJGastroenterol* 1997;32:320-327.
- Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazol in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized trial. *AmJ Gastroenterol* 2006;101: 500-505.
- Lee KKC, You JHS, Wong ICK; Kwong SKS, Lau JYW, et al. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2003;57:160-164.
- Barkun AN, Herba K, Adam V, Kennedy W, Fallone CA, and Bardou M. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:591-600.
- Jensen DM, Kovacs TOG; Jutabha R; Machicado GA; Gralnek IM; Savides TJ, et al. Randomized Trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology*

- 2002;123:407-413.
28. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1-6.
 29. Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc* 1996;43:107-110.
 30. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Randall GM, Cheng S, et al. Final results and cost assessment of endoscopic vs. medical therapies for prevention of recurrent ulcer hemorrhage from adherent clots in a randomized controlled trial (abstr). *Gastrointest Endosc* 1995;41:279.
 31. González-Huix F, Figa M, Hombrados M, Gavalda L, Acero D. Randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy compared with medical treatment for the prevention of recurrent ulcer hemorrhage in patients with non-bleeding adherent clot (abstr).
 32. Sung JY, Chan FKL, Lau JYW, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots. *Ann Intern Med* 2003;139:237-243.
 33. Jung HJ, Son HY, Jung SA, Yi SY, Yoo K, Kim DY, Moon IH, Lee HC. Comparison of oral omeprazole and endoscopic ethanol injection therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers with nonbleeding visible vessels or fresh adherent clots. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1736-1740.
 34. Loren Laine. Systematic review of endoscopic therapy for ulcers with clots: Can a meta-analysis be misleading? *Gastroenterology* 2005;129:2127.