

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

### Hemorragia gastrointestinal

Ángel Lanas

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, España

#### PALABRAS CLAVE

Hemorragia gastrointestinal;  
Antiinflamatorios no esteroideos;  
Ácido acetilsalicílico;  
Anticoagulantes;  
Úlcera péptica;  
Tratamiento endoscópico;  
Doppler

#### KEYWORDS

Gastrointestinal bleeding;  
Nonsteroidal antiinflammatory drugs;  
Aspirin;  
Anticoagulants;

**Resumen** En la Digestive Disease Week del año 2015 se han presentado algunas aportaciones en el campo de la hemorragia digestiva que creo merece la pena resaltar. La asociación de celecoxib e inhibidor de la bomba de protones es más segura que la de antiinflamatorio no esteroideo no selectivo e inhibidor de la bomba de protones, incluso en pacientes de alto riesgo digestivo y cardiovascular, pacientes que en su mayoría toman también ácido acetilsalicílico. Varios estudios confirman la necesidad de reiniciar el tratamiento antiagregante o anticoagulante de manera precoz tras una hemorragia digestiva. La necesidad de endoscopia urgente antes de las 6-12 h tras el inicio del episodio de hemorragia digestiva alta puede ser beneficiosa en pacientes con inestabilidad hemodinámica y alto riesgo por comorbilidad, confirmándose por otra parte en población occidental, pero no en la japonesa, que los episodios de hemorragia digestiva en fin de semana se asocian a un peor pronóstico por retrasos en su manejo. Se ha desafiado la estrategia de una política restrictiva de hemotransfusiones. Varios estudios han señalado el beneficio de la identificación del vaso sangrante subyacente en las lesiones gastroduodenales no varicosas mediante eco-Doppler, que permite dirigir la terapia endoscópica en el paciente sangrante y comprobar in situ el resultado de esta. Finalmente se ha señalado que en la hemorragia digestiva baja por divertículos, la ligadura mediante bandas o colocación de hemoclips es segura y tiene iguales resultados a largo plazo.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Gastrointestinal bleeding

**Abstract** In the Digestive Disease Week in 2015 there have been some new contributions in the field of gastrointestinal bleeding that deserve to be highlighted. Treatment of celecoxib with a proton pump inhibitor is safer than treatment with nonselective NSAID and a proton pump inhibitor in high risk gastrointestinal and cardiovascular patients who mostly also take acetylsalicylic acid. Several studies confirm the need to restart the antiplatelet or anticoagulant therapy at an early stage after a gastrointestinal hemorrhage.

Correo electrónico: alanas@unizar.es

Peptic ulcer;  
Endoscopic treatment;  
Doppler

The need for urgent endoscopy before 6-12 h after the onset of upper gastrointestinal bleeding episode may be beneficial in patients with hemodynamic instability and high risk for comorbidity. It is confirmed that in Western but not in Japanese populations, gastrointestinal bleeding episodes admitted to hospital during weekend days are associated with a worse prognosis associated with delays in the clinical management of the events. The strategy of a restrictive policy on blood transfusions during an upper GI bleeding event has been challenged. Several studies have shown the benefit of identifying the bleeding vessel in non varicose underlying gastric lesions by Doppler ultrasound which allows direct endoscopic therapy in the patient with upper GI bleeding. Finally, it has been reported that lower gastrointestinal bleeding diverticula band ligation or hemoclipping are both safe and have the same long-term outcomes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios y complicaciones gastrointestinales

Quizás el estudio más relevante presentado este año en el American Congress of Gastroenterology relativo al tema de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) viene de nuevo desde Hong Kong por parte del grupo de Francis Chan<sup>1</sup>. Entre los pacientes con artritis que tienen alto riesgo gastrointestinal (GI) y cardiovascular (CV), no está clara cuál es la estrategia ideal para la prevención de la hemorragia por úlcera péptica (UP). Los autores del estudio compararon la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (iCOX-2) frente a un IBP más un AINE en la prevención de la hemorragia recurrente por UP en pacientes con artritis y antecedentes de hemorragia por UP y enfermedades CV. Por ello se realizó un ensayo doble ciego con doble simulación, de grupos paralelos, asignados al azar en un solo centro. Se incluyeron pacientes con artritis si cumplían los siguientes criterios: *a*) antecedentes de hemorragia por UP; *b*) test negativo para *Helicobacter pylori*; *c*) historia de enfermedades CV, y *d*) uso regular de AINE durante la duración del ensayo. Se excluyó a los pacientes con obstrucción gástrica, si utilizaban anticoagulantes, tenían antecedentes de cirugía gastroduodenal salvo cierre simple de perforación, obstrucción, insuficiencia renal (creatinina sérica > 200 mmol/l), embarazo, enfermedad terminal o cáncer. Todos los pacientes recibieron esomeprazol 20 mg 1 vez al día. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir celecoxib 100 mg 2 veces al día o naproxeno 500 mg 2 veces al día durante un máximo de 18 meses. Se permitió el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) 80 mg 1 vez al día. El criterio principal de valoración fue la recurrencia de hemorragia dentro de los 18 meses a la inclusión del estudio, que se definió como hematemesis, melena o una disminución en el valor de la hemoglobina (Hb) de al menos 2,0 g/dl con UP o erosiones sangrantes adjudicadas por un comité independiente.

La población por intención de tratar incluida fue de 512 pacientes (256 con celecoxib, 256 con naproxeno), que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio; 368 pacientes recibieron dosis bajas de AAS concomitante (el 72,3% en el grupo de celecoxib y el 71,5% en el grupo de naproxeno). Las características demográficas, como sexo,

edad, tipo de artritis, tabaquismo, consumo de alcohol, valores de Hb y creatinina fueron comparables entre los 2 grupos. Quince pacientes (7,2%) que recibieron celecoxib y 31 (15,9%) que recibieron naproxeno cumplieron los criterios establecidos para el objetivo primario (*odds ratio* [OR] ajustada: 0,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,26-0,84; *p* = 0,01). La diferencia absoluta de pacientes que tuvieron recurrencia hemorrágica entre ambos grupos fue de casi el 10% a favor del grupo de celecoxib.

Los autores concluyeron que entre los pacientes con historia CV e historia de hemorragia por UP, la combinación de un AINE selectivo para la COX-2 y un IBP es superior a la de un AINE no selectivo más un IBP en la prevención de la hemorragia recurrente por UP. El estudio es de interés claro, si bien es posible que la comparación de dosis no haya sido la más acertada y falten datos relativos a la eficacia y a los episodios CV; sin embargo, el tamaño muestral no es apropiado para esta última variable.

Desde Japón siguen apareciendo estudios sobre el efecto de los inhibidores competitivos de la bomba de potasio y ácido. El vonoprazán (VPZ) es uno de estos fármacos, ya que en estudios previos se observó que tiene un efecto similar a lansoprazol. En un nuevo estudio<sup>2</sup> se evaluó la seguridad de VPZ durante el tratamiento concomitante a largo plazo con AINE (52 a 104 semanas en total). El criterio de valoración principal fue la frecuencia de efectos adversos asociados al tratamiento. La incidencias de efectos adversos globales con lansoprazol 15 mg/día (*n* = 210), VPZ 10 mg/día (*n* = 218) y VPZ 20 mg/día (*n* = 212) fue del 88,1, 84,4 y 82,5%, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron leves en intensidad y la incidencia de los efectos adversos graves relacionados con los fármacos fue del 8,6, 8,3 y 14,2%, con necesidad de interrumpir el tratamiento en el 7,6, 4,1 y 12,7 de los casos, respectivamente. Las tasas de recurrencia de la UP fueron, a su vez, del 7,0, 3,8 y 5,4% en la semana 52, y 7,5, 3,8 y 5,9% en las semanas 76 y 104, respectivamente. Los autores concluyeron que el perfil de seguridad a largo plazo de VPZ en ambas dosis fue similar al de lansoprazol y fue altamente eficaz en la prevención de la recurrencia por UP durante el tratamiento con AINE a largo plazo. En cualquier caso, la ventaja de estos nuevos fármacos inhibidores del ácido frente a los IBP en esta indicación no parece relevante, más allá de disponer de nuevas moléculas en el arsenal terapéutico.

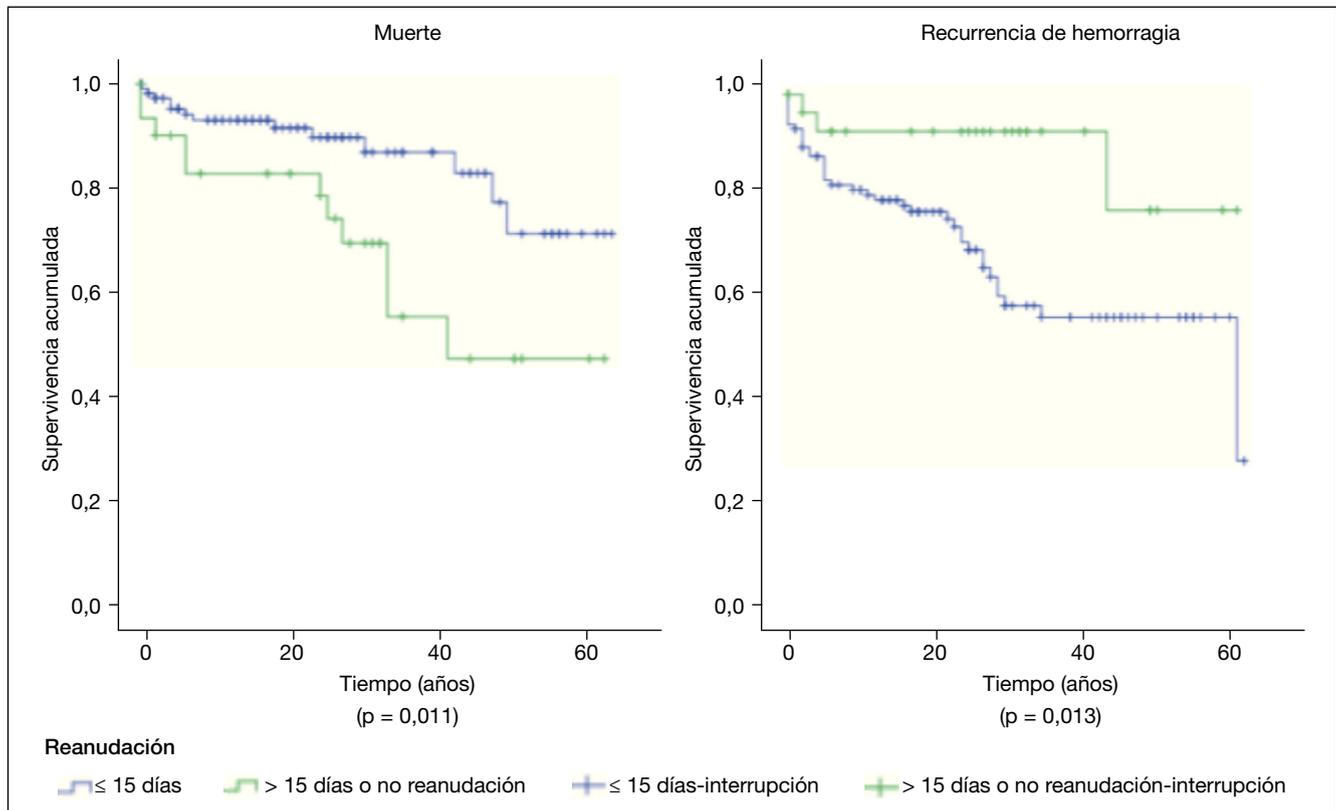
El interés de los investigadores sigue más centrado en los efectos adversos asociados al tratamiento y manejo de los agentes antiplaquetarios (AP) y anticoagulantes. Un estudio investigó la incidencia de hemorragia GI y de UP en una cohorte superior a 1.000 pacientes con doble antiagregación plaquetaria (DAPT), habitualmente AAS + clopidogrel<sup>3</sup>. También se investigó la asociación del polimorfismo CHST2 SNP con UP o hemorragia GI. Las tasas de incidencia de hemorragia GI superior e inferior fueron del 1,3 y 0,97%, respectivamente. La frecuencia de tratamiento con IBP fue significativamente menor en los pacientes con hemorragia digestiva alta —HDA— (el 66,7 frente al 33,3%; riesgo relativo: 0,26; IC del 95%, 0,08-0,89;  $p = 0,03$ ) que en los controles, y no se asoció significativamente con el desarrollo de anemia o hemorragia menor GI. El tratamiento con DAPT se asoció significativamente con UP endoscópica, mientras que el tratamiento anticoagulante se asoció significativamente con la exacerbación de anemia. El alelo CHST2 (rs6664) se asoció a mayor riesgo del tratamiento con DAPT para UP.

Los pacientes con episodios CV previos que toman AAS o necesitan DAPT están expuestos a un aumento del riesgo de sufrir un nuevo episodio si dejan de tomar el agente AP. Esto puede ocurrir por desarrollar una complicación GI o más frecuentemente por desarrollar dispepsia<sup>4</sup>. Con objeto de evaluar los síntomas clínicos asociados a lesión de la mucosa esofágica gástrica o duodenal se estudiaron datos extraídos de los registros de 3.716 pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más) sometidos a endoscopia alta<sup>5</sup>. La prevalencia de lesiones mucosas entre usuarios y no usuarios de AAS fue del 15,3 frente al 10,4% ( $n = 300$ ;  $p = 0,36$ ) para lesiones esofágicas, del 32,5 ( $n = 171$ ) frente al 27,3% ( $n = 869$ ;  $p = 0,014$ ) para lesiones gástricas, y del 2,3 ( $n = 12$ ) frente al 3,4% ( $n = 108$ ;  $p = 0,18$ ) para lesiones duodenales. Sin embargo, no había correlación con la presencia de síntomas, dispepsia o la calidad de vida, lo cual corrobora los datos previos que teníamos al respecto.

Tanto la prevención de complicaciones como la de síntomas asociados al tratamiento con estos fármacos se pueden hacer con IBP. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y doble simulación investigó si famotidina, un antagonista del receptor de la histamina-2, podía prevenir la recurrencia de UP en pacientes ateroscleróticos tratados a largo plazo con tienopiridinas (clopidogrel y similares)<sup>6</sup>. También investigó los efectos del antagonista del receptor de la histamina-2 en la acción antiplaquetaria de tienopiridinas. Tras el examen endoscópico inicial, los pacientes fueron asignados al azar para recibir famotidina (20 mg 2 veces) o placebo durante 6 meses si no existía UP activa. El examen de seguimiento se efectuó al final del sexto mes o si se desarrollaban síntomas graves. Las pruebas de agregación plaquetaria se realizaron en los días 1 y 28 en 40 pacientes consecutivos que participaron en el estudio farmacodinámico. La incidencia acumulada de UP recurrente durante el período de 6 meses fue del 8,2% entre los pacientes que recibieron famotidina ( $n = 98$ ) y el 12,9% entre los que recibieron placebo ( $n = 101$ ) (diferencia, 4,7%; IC del 95%, -3,8 a -13,2;  $p = 0,280$ ). La incidencia de hemorragia por úlcera también fue comparable entre los grupos (el 2,0 frente al 0%; IC del 95%, -0,8 a -4,8). En el grupo que recibió famotidina no hubo diferencias en los porcentajes de agregación plaquetaria en los días 1 y 28 (37,2 ±

19,6% frente a 44,7 ± 26,7%). La conclusión que se extrae de estos datos es que famotidina a estas dosis no es un tratamiento apropiado para prevenir la recurrencia de UP en pacientes que toman tienopiridinas. Queda por ver si el tratamiento con este fármaco, en principio no gastrolesivo, afecta a la incidencia de UP frente a placebo.

Los pacientes que desarrollan hemorragia GI durante el tratamiento anticoagulante (ACO) o AP representan un desafío clínico importante. La decisión de interrumpir el tratamiento a largo o corto plazo y su reanudación puede tener importantes implicaciones clínicas relativas al riesgo vascular, GI o incluso muerte. Con objeto de determinar la tasa de resangrado, episodios vasculares y muerte, un estudio<sup>7</sup> evaluó en una cohorte de pacientes tratados con agentes AP o ACO que desarrollaron un episodio hemorrágico GI. Fue un estudio retrospectivo, donde se recogieron prospectivamente los datos de uso de fármacos previo al episodio GI. Se estudiaron 160 pacientes (edad media 76,6 ± 9,1; 61,3% varones), de los que el 55% (88/160), el 34,4% (55/160) y el 10,6% (17/160) estaban en tratamiento con AP, ACO o AP + ACO, respectivamente. La indicación principal para la terapia con AP fue la prevención secundaria de episodios CV (62,5%) y la fibrilación auricular (73,6%) para la terapia con ACO. Tras el episodio GI, la terapia con AP o ACO se interrumpió en el 93,1% (149/160) de los pacientes, aunque el 80% (128/149) la reanudó después precozmente (tiempo medio de 6 días [1-280]). La reanudación de la terapia antitrombótica ( $\leq 15$  días) frente a tardía ( $> 15$  días) o no iniciación se asoció con una mayor tasa de nuevas hemorragias (el 32 frente al 9%;  $p = 0,01$ ), pero una menor tasa de muerte (el 11 frente al 35%;  $p = 0,001$ ). Los pacientes con tratamiento combinado de AP + AC tenían mayor riesgo de hemorragia GI (OR: 3,5; IC del 95%, 1,2-10,2) frente a los tratados con solo AP. Las tasas de episodios de nuevas hemorragias fueron de 92 y 216 episodios por 1.000 pacientes-año con AP o con ACO, respectivamente. La coincidencia de la localización de la hemorragia fue del 52,3% en los casos de hemorragia GI alta (67% con IBP), mientras que fue del 93,8% en los casos de hemorragia GI baja (77,2% con IBP). Las tasas de episodios vasculares fueron de 97 y 69 por 1.000 pacientes-año y para las muertes de 46 y 130 por 1.000 pacientes-año. Los autores concluyeron que la reanudación del tratamiento con AP o ACO tras una hemorragia GI se asocia con recurrencia de esta hasta en un tercio de pacientes y que el riesgo de muerte es 3 veces menor en los pacientes con la pronta reanudación de la terapia ( $< 15$  días) (fig. 1). Un estudio similar, con un tamaño muestral más pequeño, llegó a conclusiones similares<sup>8</sup>, al igual que otro mucho más extenso<sup>9</sup>, pues evaluó de manera retrospectiva una cohorte de 2.049 pacientes con HDA, en el que 547 eran usuarios de AAS. Durante el seguimiento se objetivaron un total de 139 muertes (tasa bruta de mortalidad de 62,7 muertes por 1.000 personas-año). Aproximadamente la mitad de los pacientes no reanudó el tratamiento con AAS durante un seguimiento medio de 4,1 años. El aumento de la edad (un aumento del riesgo del 10% por cada incremento anual en la edad; *hazard ratio* [HR]: 1,10; IC del 95%, 1,07-1,14), el sexo femenino (HR: 1,61; IC del 95%, 1,09-2,38), el tabaquismo (HR: 2,11; IC del 95%, 1,23-3,63) y el consumo excesivo de alcohol, que se definió como el consumo  $> 24$  unidades/semana (HR: 3,31; IC del 95%, 1,50-7,31),



**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier que muestran la evolución de los pacientes en los que se reinició la terapia antiplaquetaria y/o anticoagulante antes de los 15 días, frente a la de los pacientes en que se inició de manera tardía o no se inició. Tomada de referencia 7.

así como el consumo moderado de alcohol, que se definió como el consumo de 16-24 unidades/semana (HR: 2,45; IC del 95%, 1,04-5,77) se asociaron con un aumento significativo de la mortalidad por cualquier causa. Entre las comorbilidades preexistentes, los predictores más significativos de mortalidad fueron la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes que tomaban AAS para la prevención CV secundaria; la mortalidad fue menor –pero no significativamente– en los pacientes que continuaron el tratamiento con AAS (HR: 0,74; IC del 95%, 0,34-1,62), similar en los que reiniciaron el tratamiento (HR: 1,07; IC del 95%, 0,62-1,84) y más alto –pero no significativamente– en los que lo discontinuaron (HR: 1,37; IC del 95%, 0,81-2,30) en comparación con los períodos de no uso de AAS. Los datos aquí sugieren también que los pacientes que toman AAS para la prevención secundaria deben continuar la terapia con AAS después de una HDA, porque el riesgo de muerte tiende a ser mayor en los que dejan de tomar el AAS.

Un estudio interesante, llevado a cabo en el Reino Unido, ha señalado un aumento de la incidencia temporal en los últimos 5 años de hemorragia GI oculta, de manera inversa a lo que está ocurriendo con la HDA abierta. Este hecho va acompañado de un aumento en el uso de los AINE, los IBP y la terapia con hierro. Curiosamente, los pacientes con hemorragia oculta tuvieron una mortalidad similar a los 30 días de detectar el episodio, similar a la HDA y clínicamente evidente, aunque los primeros tuvieron menor frecuencia de transfusiones de sangre<sup>10</sup>.

Muchas de las lesiones por hemorragia GI oculta se localizan en el intestino delgado. Otro interesante estudio llevado a cabo en voluntarios sanos resalta la hipótesis de que la enteropatía por AINE no se evita con los IBP, y que en realidad podría agravarla implicando a las enterobacterias comensales en el intestino en la patogénesis de las lesiones intestinales asociadas a AINE. Así, sugieren que estas bacterias representan un objetivo potencial para la prevención y/o tratamiento de la enteropatía por AINE. Para testar esa hipótesis evalúan la eficacia de una formulación con liberación retardada de rifaximina, un antibiótico pobremente absorbido con un amplio espectro de actividad antibacteriana (incluyendo bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias) en la prevención de las lesiones inducidas por AINE en el intestino mediante cápsula endoscópica (CE). Para ello, en un estudio doble ciego incluyen 60 voluntarios sanos asignados al azar para recibir diclofenaco SR 75 mg 2 veces al día más omeprazol 20 mg/día o bien lo mismo más rifaximina 800 mg durante 14 días. La CE se realizó al inicio del estudio y tras el tratamiento para evaluar la lesión intestinal. La variable principal del estudio fue la proporción de sujetos con desarrollo de al menos una lesión de la mucosa, definida como erosión o úlcera, en el intestino delgado en CE final. El número de episodios adversos observado se asoció con menor frecuencia de lesiones tras el ajuste por edad en los voluntarios tratados con rifaximina, motivo por el que los autores señalan la necesidad de estudios ulteriores para corroborar la hipótesis, y en este estudio, considerado como prueba de

concepto, el número de erosiones-úlceras con rifaximina (14/30) no fue significativamente diferente del observado después de placebo (18/30)<sup>11</sup>.

## Manejo de la hemorragia digestiva alta

En un intento de evitar ingresos innecesarios, un estudio<sup>12</sup> evaluó la utilidad de la CE en pacientes con melena o vómito en posos de café, para excluir pacientes con hemorragia activa o lesiones de alto riesgo que requieran tratamiento endoscópico. El estudio fue aleatorizado y prospectivo, y comparaba el uso de la CE esofágica como una herramienta de «*triage*» frente a atención estándar en la gestión de la HDA en la sala de urgencias. Se aleatorizó a los pacientes que no estaban en shock hemodinámico, coma o que presentaban hematemesis de sangre roja. Los pacientes en el grupo de CE que mostraron el estómago limpio (sin sangre fresca o posos de café) y sin signos de hemorragia o de lesiones de alto riesgo de recurrencia fueron dados de alta y seguidos ambulatoriamente durante 3 días. Los pacientes en los que la cápsula mostró sangre en el tracto digestivo superior o lesiones de alto riesgo (Forrest Ia, Ib, IIa, IIb) o varices esofágicas o gástricas fueron admitidos para endoscopia en 24 h. Se reclutó a 71 pacientes, que fueron asignados al azar al grupo de CE (n = 37) o tratamiento estándar (n = 34); 7 pacientes del grupo de cápsula se consideraron de alto riesgo y requirieron admisión, mientras que los 34 en el grupo estándar fueron admitidos para endoscopia e ingreso. Ninguno de los pacientes enviados a casa tras un estudio negativo con CE tuvo resangrado, excepto uno, que tuvo hemorragia por vaso visible en una úlcera gástrica. Ningún paciente en ninguno de los grupos tuvo hemorragia recurrente temprana o murió. Los autores concluyeron que la CE puede seleccionar la mayor parte de los pacientes de alto riesgo que presentan vómitos en posos de café o melena para decidir la necesidad de ingreso y endoscopia urgente.

El tratamiento endoscópico de la HDA por UP tiene como objeto reducir la recurrencia hemorrágica y la mortalidad. Los estudios llevados a cabo hasta ahora no han sido capaces de identificar una asociación entre el momento de la endoscopia y la mortalidad. Un estudio danés<sup>13</sup> recogió prospectivamente la información de pacientes consecutivos ingresados por HDA en el período 2004-2013. Los pacientes fueron estratificados en 3 grupos: grupo 1, pacientes sin fracaso circulatorio; grupo 2, pacientes con fracaso circulatorio y hemorragia que respondieron a la terapia endoscópica, y grupo 3, pacientes con fracaso circulatorio y refractarios al tratamiento endoscópico. Se incluyó un total de 12.619 pacientes. El rendimiento de la endoscopia realizada en el período de 12 a 36 h tras el ingreso en el hospital se asoció con una menor mortalidad en pacientes sin fracaso circulatorio frente a la endoscopia realizada antes o después de este período (OR: 0,65; IC del 95%, 0,48-0,86). En pacientes con fracaso circulatorio y hemorragia que respondió a la terapia endoscópica, el rendimiento de la endoscopia en el período de 6 a 24 h tras el ingreso se asoció con una menor mortalidad (OR: 0,67; IC del 95%, 0,47-0,96). Finalmente, en pacientes con insuficiencia circulatoria y hemorragia grave que no responde a la terapia endoscópica se encontró que el rendimiento de la endoscopia dentro de

1 h tras el ingreso se asoció con una clara tendencia hacia una menor mortalidad (OR: 0,45; IC del 95%, 0,18-1,09). Los datos sugieren que la decisión de efectuar la endoscopia en el momento óptimo se asocia con una menor mortalidad en HDA en pacientes con fracaso circulatorio, pero no así en pacientes sin hemorragia grave. El estudio es de gran interés por su potencial impacto en el manejo del paciente, pero no se debe olvidar que hay factores de confusión que pueden afectar al resultado como la existencia de una reanimación inadecuada, un tratamiento subóptimo de la anemia, la descoagulación o la presencia de comorbilidad y mayor riesgo de aspiración de las vías respiratorias.

Este tema se ha abordado también por el grupo de J. Sung en Hong-Kong<sup>14</sup>, en pacientes con HDA y una puntuación  $\geq 12$  en la escala de Glasgow-Blatchford a los que se aleatorizó a endoscopia precoz (dentro de las 6 h después de la presentación de la HDA) frente a endoscopia temprana (dentro de las 24 h después de la presentación). Las UP con estigmas de alto riesgo se trataron con una combinación de inyección de adrenalina, hemoclips o termocoagulación. La hemorragia por varices esofágicas se trató mediante ligadura con bandas, mientras que las varices gástricas se inyectaron con pegamento de cianoacrilato. La variable primaria del estudio se definió como la hemorragia tras la endoscopia inicial que requirió endoscopia, radiología o intervención quirúrgica, o hemorragia asociada a muerte. El análisis intermedio fue llevado a cabo con 118 pacientes, de los cuales 60 fueron aleatorizados para recibir endoscopia urgente, frente a 58 pacientes asignados a la endoscopia temprana. La UP era la causa predominante de la HDA en ambos grupos (el 63% en endoscopia urgente frente al 71% en endoscopia temprana; p = 0,47). Ocho de 60 (13%) en el grupo de endoscopia urgente y 3/58 (5%) en el grupo de endoscopia temprana se asociaron a la variable primaria (p = 0,11). Significativamente, los pacientes con endoscopia «urgente» requirieron tratamiento en comparación con la endoscopia «temprana» (el 63 frente al 33%; OR: 3,5; IC del 95%, 1,07-7,06; p = 0,001). No hubo diferencias en las unidades de las transfusiones de sangre recibidas (media 3,0 unidades en endoscopia urgente frente a 3,7 unidades en la endoscopia temprana; p = 0,67), duración de la hospitalización (media 6,7 días en endoscopia urgente frente a 7,4 días en endoscopia temprana; p = 0,54) o en la mortalidad a los 30 días (ambos 5%; p = 0,64). Las conclusiones del estudio, basadas en estos datos preliminares, sugieren que los pacientes con HDA, alto riesgo y graves, que recibieron endoscopia precoz, requieren más tratamiento endoscópico que los pacientes que recibieron endoscopia temprana. Está por ver si los datos al final del estudio señalan que esta mayor acción endoscópica se asocia a menor mortalidad y menor recidiva hemorrágica.

Otro debate abierto está centrado en el riesgo de presentar una HDA durante el fin de semana, debido a que en la mayoría de los hospitales la atención urgente está reducida por libranzas del personal y/o reducción de la plantilla. Este fue el objetivo de análisis de otro estudio<sup>15</sup>, que evaluó los resultados del manejo de la HDA tras estratificar la cohorte de estudio entre los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) frente a no ingresados en UCI y el momento de la admisión en fin de semana o días laborables. Se identificaron 1.564.277 pacientes con un

diagnóstico primario de HDA. Las admisiones de fin de semana representaron el 24%. El porcentaje global de mortalidad por HDA en día laborable fue del 3% frente al 4% en fin de semana ( $p < 0,001$ ). Los ingresos en UCI representaron el 12% en el fin de semana y el 11% en día laborable ( $p < 0,0001$ ). Entre los casos no ingresados en UCI, la mortalidad en ingreso de fin de semana fue mayor comparada con la del ingreso en día laborable (OR: 1,27; IC del 95%, 1,08-1,49;  $p = 0,0043$ ). Los pacientes ingresados en fin de semana eran más propensos a tener retraso en la endoscopia en comparación con los de día laborable (OR: 2,22; IC del 95%, 2,08-2,37;  $p < 0,0001$ ). No hubo diferencias en la mortalidad entre ingresados en UCI durante el fin de semana o día laborable (OR: 0,96; IC del 95%, 0,86-1,13;  $p = 0,835$ ). Tampoco hubo retraso en la endoscopia entre los pacientes ingresados en UCI (OR: 1,12; IC del 95%, 0,865-1,46;  $p = 0,38$ ). El estudio permite concluir que la admisión hospitalaria estándar (no UCI) en fin de semana de pacientes con HDA tiene una mortalidad significativamente mayor y se asocia a retraso en endoscopia cuando se compara con el ingreso en día laborable. Estas diferencias no se dan si el paciente ingresa en UCI. Contrariamente a lo observado en estos estudios del mundo occidental, en Japón la calidad de la atención en la HDA no parece diferir entre día laborable o fin de semana, mientras que las características de los pacientes y el tiempo de espera para la endoscopia sí que se correlacionaron con el riesgo de la mortalidad hospitalaria<sup>16</sup>. En otro estudio llevado a cabo en población asiática se observó una relación significativa entre el volumen hospitalario de atención a pacientes con HDA y los resultados en los pacientes, y recomendaba la remisión de los pacientes a hospitales que tengan al menos un volumen de sangrantes superior a 60 casos anuales<sup>17</sup>.

El mayor riesgo de resangrado en la HDA por UP tras terapia endoscópica se da en lesiones con hemorragia arterial. Un ensayo clínico<sup>18</sup> aleatorizado evaluó las tasas de resangrado de lesiones gastroduodenales para los pacientes tratados con terapia endoscópica estándar guiada con eco-Doppler frente a terapia estándar sola. El tratamiento estándar incluía hemoclips y/o electrocoagulación multipolar asociados a inyección de adrenalina, que en una de las ramas fue guiada por eco-Doppler. Hubo diferencias significativas en las tasas de resangrado (un 15,2% superior) en el grupo estándar frente al grupo eco-Doppler ( $p = 0,0214$ ), al igual que en la necesidad de cirugía (4/76 frente a 0/72;  $p = 0,0484$ ) (tabla 1). Este ensayo permite señalar que en pacientes con HDA grave, el uso de una sonda Doppler como

guía para la hemostasia endoscópica reduce significativamente las tasas de resangrado y cirugía en comparación con el tratamiento estándar. En otro estudio de diseño similar<sup>19</sup>, 35 pacientes fueron asignados al grupo de eco-Doppler y 25 al grupo estándar. La recurrencia hemorrágica se observó en 7/35 (20%) de los pacientes en el grupo de eco-Doppler y en 13/25 (52%) en el grupo estándar ( $p = 0,01$ ). Los pacientes del grupo eco-Doppler necesitaron también menos cirugía para tratar el resangrado (1/35 frente a 6/25;  $p = 0,012$ ) y tuvieron una menor mortalidad (1/7 frente a 6/8;  $p = 0,019$ ). Obviamente, las conclusiones fueron similares a las del estudio previo, señalando la necesidad de nuevos estudios que corroboren estos datos tan prometedores.

La necesidad de tratamiento endoscópico de pacientes con HDA por UP cubiertas por un coágulo (inyección de adrenalina + extirpación del coágulo + tratamiento con clips o termocoagulación) se discute por otros autores, que sugieren que dado el bajo riesgo de hemorragia, el tratamiento con altas dosis de IBP sin terapia endoscópica es suficiente. Un estudio<sup>20</sup> ha evaluado los resultados obtenidos en el control de estos pacientes mediante el uso de terapia guiada también por eco-Doppler. Sus conclusiones señalan que las HDA por UP en donde se observan coágulos adherentes son un grupo de alto riesgo de resangrado, ya que mediante eco-Doppler se detecta que hay una arteria subyacente en el 68,4% de los casos. En ellos, la hemostasia con inyección de adrenalina, guillotinado frío y *hemocliping* o electrocoagulación resulta en una reducción del porcentaje de pacientes con flujo de sangre hasta solo el 18,8% de los casos de HDA. Por el contrario, el guiado de la terapia mediante eco-Doppler fue más seguro y eficaz, con un 0% de recurrencia hemorrágica en un análisis preliminar de los datos. Habrá que esperar a los datos definitivos y a nuevos estudios para evaluar la necesidad de implantar esta técnica dentro de nuestro arsenal terapéutico, ya que solo se podría llevar a cabo en una proporción limitada de centros y en horario donde exista la posibilidad de personal entrenado en esta técnica.

Otro tema que sigue despertando interés es el de la magnitud del número de transfusiones en la hemorragia GI y la mortalidad por esta. Hoy en día, parece que se acepta que la limitación de transfusiones de unidades de sangre a los pacientes con  $Hb < 7$  salva vidas en la HDA<sup>21</sup>. La recomendación se ha basado, según un estudio<sup>22</sup> presentado este año 2015 en el congreso americano, en ensayos con criterios de exclusión importantes y otras limitaciones que limitan su generalización, entre ellas que la tasa de morta-

**Tabla 1** Resultados de recurrencia hemorrágica a los 30 días tras hemostasia obtenida con terapia endoscópica guiada o no por eco-Doppler en pacientes con hemorragia digestiva alta y estigmas endoscópicos de alto riesgo

Estigma endoscópico	Terapia estándar	Terapia estándar guiada por Doppler
Hemorragia arterial	5/10 (50%)	4/14 (28,6%)
Vaso visible	7/27 (25,9%)	4/26 (15,4%)
Coágulo adherido	4/16 (25%)	0/13 (0%)
Lesiones planas	3/15 (20%)	0/16 (0%)
Hemorragia babeante	1/7 (14,3%)	0/4 (0%)
Total	20/75 (26,7%)	8/73 (10,9%)

**Tabla 2** Riesgo de muerte a los 30 días tras el episodio de hemorragia digestiva alta (HDA) ajustado en análisis multivariante de acuerdo al número de transfusiones antes de la endoscopia o durante todo el período de ingreso

Grupo	n	Antes de la endoscopia, OR (IC del 95%)	Después de la endoscopia, OR (IC del 95%)
HDA no varicosa	1.185	0,52 (0,27-1,0)	0,68 (0,35-1,33)
HDA varicosa	619	0,86 (0,45-1,65)	1,88 (0,95-3,78)
Total	2.231	0,79 (0,51-1,21)	1,35 (0,88-2,09)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

El riesgo compara pacientes dentro del cuartil más alto frente a los del cuartil más bajo en número de transfusiones.

alidad fue significativamente mayor solo en el subgrupo de pacientes cirróticos con Child-Pugh de clase A o B, pero no en los subgrupos con hemorragia por UP o cirróticos con Child-Pugh C. En este nuevo estudio se incluyeron 2.231 pacientes consecutivos hospitalizados por HDA graves con recogida prospectiva de datos. El manejo de la HDA se hizo bajo los estándares de tratamiento médico y hemostasia endoscópica actuales. El umbral de transfusión antes de la endoscopia urgente para los pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio fue de una Hb < 8 g. Se realizaron análisis multivariados para evaluar la relación entre el número de unidades de glóbulos rojos transfundidos y el riesgo de muerte hasta 30 días después de la endoscopia. En la tabla 2 se muestran los resultados que señalan que en pacientes no seleccionados con HDA grave, el mayor número de unidades de sangre transfundidas no se asocia con una mayor tasa de muerte a los 30 días del episodio. Por el contrario, el subgrupo de pacientes con HDA no varicosa puede beneficiarse de más transfusiones frente a la ausencia de estas o a una política restrictiva. En otro estudio australiano, que evaluó más de 2.370 admisiones por HDA, multicéntrico, se observó que un incremento en el número de transfusiones precoces en pacientes con Hb > 90 g/dl se asociaba a una mayor tasa de recurrencia hemorrágica<sup>23</sup>. La discusión está servida y es evidente que en el futuro aparecerán nuevos estudios al respecto. En este sentido, se ha comunicado que un incremento progresivo de los valores de lactato en la HDA señala hipoperfusión tisular y su medición puede resultar útil para la toma de decisiones en la necesidad de transfusión hemática<sup>24</sup>.

### Manejo de la hemorragia digestiva baja

En el manejo de la hemorragia digestiva baja (HDB) aguda, la necesidad de colonoscopia urgente es un tema actual de debate. Una revisión sistemática que incluyó 748 estudios, de los que finalmente solo 9 proveían información en este sentido, concluyó que la colonoscopia precoz con adecuada hemostasia endoscópica puede llevarse a cabo en pacientes con HDB dentro de las primeras 24 h de presentación, con un nivel de resangrado de un 12,2%. Igualmente señaló que la colonoscopia temprana identifica más frecuentemente una causa definitiva de la hemorragia, pero no resulta en una disminución de recurrencia o mortalidad<sup>25</sup>. En este sentido, un estudio japonés señaló que la edad y una historia de hemorragia por divertículos de colon fueron factores de

riesgo independientes para presentar HDB recurrente por divertículos. La obtención de hemostasia endoscópica durante el episodio tendió a reducir el riesgo de recurrencia. Por ello señalan que los pacientes con antecedentes de HDB por divertículos se deben considerar para una colonoscopia urgente<sup>26</sup>.

La ligadura con banda endoscópica parece un tratamiento seguro y eficaz en la HDB por divertículos colónicos. Sin embargo, el resangrado precoz (dentro de los 30 días tras la ligadura inicial) no es infrecuente. El objetivo de un estudio japonés fue determinar los factores de riesgo que determinan el resangrado tras ligadura de varices. Para ello analizaron retrospectivamente 101 casos con hemorragia diverticular colónica. El análisis multivariante señaló que la edad por debajo de los 50 años, la hemorragia activa y las lesiones del colon izquierdo fueron los factores de riesgo de resangrado precoz tras la ligadura<sup>27</sup>.

En esta misma línea, otro estudio japonés comparó los resultados a largo plazo de la HDA por divertículos colónicos tras ligadura con bandas frente a hemoclips. Se evaluaron 164 pacientes, que requirieron al menos 1 año de seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos ( $p = 0,3864$ ) ni hubo complicaciones, como perforación o formación de abscesos, en ninguno de los grupos durante los períodos de seguimiento<sup>28</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor ha recibido ayuda de Bayer para proyectos de investigación promovidos por iniciativa propia. Igualmente ha participado en simposios y *boards* organizados por Bayer Healthcare.

### Bibliografía

- Chan FKL, Ching J, Cheung C, Lam LYK, Au KWL, Ng SC, et al. Prevention of recurrent ulcer bleeding in arthritis patients with high cardiovascular and high gastrointestinal risks: a 18-month, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:814.
- Mizokami Y, Oda K, Saito K, Funao N, Nishimura A, Soen S, et al. A Phase 3, lansoprazole-controlled, long-term extension study to evaluate the safety and efficacy of vonoprazan (10 mg or 20 mg) for prevention of recurrent peptic ulcers during long-term therapy with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:412.

3. Shiotani A, Fujita M, Murao T, Kimura T, Fujimura Y, Sakakibara T, et al. Factors relating to GI bleeding induced by dual antiplatelet therapy (DAPT) in Japanese patients with percutaneous coronary intervention - Retrospective cohort and case control studies. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:409.
4. Cea Soriano L, Bueno H, Lanas A, García Rodríguez LA. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost*. 2013;110:1298-304.
5. Shimada Y, Nagahara A, Hojo M, Asaoka D, Sasaki H, Izumi K, et al. Upper gastrointestinal mucosal injury and symptoms in elderly low-dose aspirin users. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:410.
6. Hsu PI. Can famotidine prevent recurrent peptic ulcer in platelet ADP-receptor antagonist users? - A randomized-controlled, double-blind, and double-dummy trial. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:411.
7. Sostres C, Carrera P, Marcen B, Laredo V, Ruiz-Belmonte L, Camo P, et al. Risks of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:467.
8. Calo NC, Mahler MA, Duran S, González-Sueyo RC, González ML, et al. Risk of death and thromboembolism in patients that do not resume anticoagulation after an episode of peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:787.
9. González-Pérez A, Sáez ME, Johansson S, Nagy P, García Rodríguez LA. Mortality in patients who discontinue low-dose acetylsalicylic acid therapy after an upper gastrointestinal bleeding event. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Mo1159.
10. Taha AS, McCloskey C, Craigen T, Simpson AJ, Angerson WJ. Occult vs. overt upper gastrointestinal bleeding - Inverse relationship and the use of mucosal damaging and protective drugs. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:414.
11. Scarpignato C, Dolac W, Lanas A, Matznelter P, Fogli MV, Grimaldi M, et al. Rifaximin for prevention of NSAID-associated intestinal lesions in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, video-capsule study. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:307.
12. Sung JJ, Tang RS, Ching J, Lau JL, Rainer T. Capsule endoscopy in emergency room can reduce unnecessary admission for upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:472.
13. Laursen SB, Leontiadis GL, Stanley AJ, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Optimal timing of endoscopy is associated with lower mortality in peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:471.
14. Wong JC, Lau JY, Tang RS, Au KWL, Chan FKL, Sung JJ. Urgent versus early endoscopy for upper gastrointestinal bleeding with glasgow-blatchford score  $\geq 12$ . *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:785.
15. Serrao S, Babayan D, Juma D, Jackson CJ. A multi-year, population based, stratified analysis of outcomes associated with weekend and non-weekend admission of peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:468.
16. Kawanishi K, Toda N, Kawamura S, Hayata Y, Karasawa Y, Ito D, et al. Analysis of weekend admission on upper gastrointestinal bleeding; is weekend effect demonstrated in Japan? *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Sa1097.
17. Choi JW. Volume of hospital is important for the prognosis of high risk patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Mo1160.
18. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi KA, Machicado GA, Dulai GS, et al. Randomized controlled trial (RCT) of Doppler endoscopic probe (DEP) for blood flow detection in severe non-variceal UGI hemorrhage (NVUGIH). *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:910b.
19. Kantowski M, Schoepfer A, Settmacher U, Stallmach A, Schmidt C. Assessment of endoscopic Doppler to guide hemostasis in high risk peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:470.
20. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi KA, Lewis JR, Dulai G, et al. Reassessment of ulcer bleeds with adherent clots using arterial blood flow as a guide to definitive hemostasis. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:469.
21. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernández-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
22. Jensen DM, Markovic D, Jensen ME, Gornbein J. Red cell transfusions do not increase 30 day mortality rates for unselected patients with severe UGI hemorrhage. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:784.
23. Subramaniam K, Spilsbury K, Ayonrinde O, Latchmiah F, Mukhtar SA, Semmens J, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding but fresh frozen plasma with increased mortality in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Mo1164.
24. Dhaliwal AJ, Yaziji M, Singh H, Sivakumar H, Antonetti X, Ibrahim N, et al. Is increasing lactic acid level a predictor for sustained bleeding in patients with moderate gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Mo1166.
25. Afshar IR, Sadr MS, Martel M, Barkun AN. The role of colonoscopy within 24 hours of presentation for acute lower gastrointestinal bleeding (ALGIB) - a systematic review. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Su1659.
26. Sato M, Kato M, Suzuki M, Abe K, Takada Y, Hirata T, et al. Should all patients with colonic diverticular hemorrhage undergo urgent colonoscopy? *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Su1660.
27. Ikeya T, Ishii N, Fujita Y. risk factors of early rebleeding after endoscopic band ligation (EBL) for colonic diverticular hemorrhage. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Su1661.
28. Nakano K, Ishii N, Yi Fujita Y. Long-term outcomes of endoscopic band ligation versus endoscopic clipping for treatment of colonic diverticular hemorrhage. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:Su1662.