

Efectos del esomeprazol oral e intravenoso en la prevención de la recurrencia de sangrado de úlcera péptica posterior a terapia endoscópica

Constanza González G.¹, Catalina Hasbún Z.¹, María Ignacia Morales V.¹,
Javier Uribe M.¹, Camila Robles G.¹, Luis Antonio Díaz P.² y Francisco Barrera M.³

Effects of oral and intravenous esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding of peptic ulcers after endoscopic therapy

Pregunta clínica

En adultos con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica tratados con terapia endoscópica, ¿Es superior el esomeprazol intravenoso al omeprazol oral en altas dosis para prevenir el sangrado recurrente precoz post terapia endoscópica?

Para responder la pregunta clínica se analizó el siguiente artículo de investigación: Sung J, Suen BY, Wu J, Lau J, Ching J, Lee V, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005-10¹.

Contexto

Se denomina hemorragia digestiva alta (HDA) a todo aquel sangrado originado en el tubo digestivo proximal al ángulo de Treitz². En aproximadamente 50% de los casos, la causa de HDA aguda es el sangrado de una úlcera péptica (UP)³. La incidencia anual de sangrado de UP se ha estimado en 102 casos cada 100.000 habitantes en EE.UU.⁴. En 80% de los casos el sangrado es autolimitado, sin embargo, existen condiciones que aumentan el riesgo de presentar sangrado recurrente. De estas, destaca el uso de antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico, la infección por *Helicobacter pylori* y tamaño de la úlcera (> 1 cm), los que constituyen factores de riesgo independientes de complicaciones y sangrado recurrente^{5,6}.

La mortalidad por sangrado de UP se ha estimado en 8,6%⁶, identificándose como factores predictores la edad avanzada, la presencia de comorbilidades graves y bajos niveles de hemoglobina⁷.

La endoscopia es esencial para el diagnóstico de la causa de la hemorragia y su tratamiento, por lo que se recomienda realizar dentro de las primeras 24 h⁸. Las UP sangrantes se clasifican según su apariencia endoscópica de acuerdo al método de Forrest, que agrupa a las UP con sangrado activo (Forrest Ia, sangrado en *jet*; Forrest Ib, sangrado en napa), aquellas con signos o estigmas de sangrado reciente (Forrest IIa, vaso visible en fondo de úlcera; IIb, coágulo adherido; IIc, mácula plana) y las de fondo limpio (Forrest III)^{5,9}.

Los pilares del manejo de la hemorragia digestiva alta por UP son la reanimación con volumen y hemoderivados, la terapia endoscópica y la supresión de ácido con inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹⁰. Respecto al tratamiento endoscópico específico, la terapia de inyección con epinefrina diluida es el método endoscópico más ampliamente utilizado para la hemostasia, el cual se recomienda combinar con algún método térmico o mecánico, tales como la electrocoagulación o los hemoclips¹¹.

Posterior a una terapia endoscópica exitosa, la administración endovenosa (iv) de IBP en altas dosis es considerado el tratamiento estándar, ya que reduce el riesgo de sangrado recurrente a las 72 h y presenta beneficios clínicos por un período de hasta 30 días¹². Sin embargo, estudios previos han demostrado que los IBP orales tienen una eficacia similar a los IBP iv en aumentar el pH gástrico^{13,14}. Por este motivo, se desarrolló un estudio para evaluar la eficacia de los IBP orales en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

A continuación, se analiza un artículo que tiene como objetivo comparar la eficacia del esomeprazol oral contra el esomeprazol iv en la prevención del sangrado recurrente de UP posterior a hemostasia endoscópica.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.
²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.
³Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Recibido: 10 de agosto de 2015
Aceptado: 22 de agosto de 2015

Correspondencia a:
Dr. Francisco Barrera Martínez
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago de Chile.
Teléfono: [+56 2] 23543820
fjbarrer@gmail.com

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Métodos

Características generales

Pacientes y criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con síntomas y signos de HDA, confirmación endoscópica de sangrado por úlcera péptica Forrest Ia, Ib, IIa o IIb, hemostasia endoscópica lograda y capaces de firmar consentimiento informado. De 862 pacientes, 263 fueron elegibles y aleatorizados. 130 pacientes fueron asignados al grupo esomeprazol iv (grupo EIV) y 133 pacientes al grupo esomeprazol oral (grupo EOR).

La hemostasia endoscópica consistió en hemoclips o sonda de calor con o sin combinación de inyección de epinefrina (1:10.000).

Criterios de exclusión: Pacientes que no proporcionaran consentimiento informado, úlceras Forrest IIc o III (por bajo riesgo de resangrado), fracaso de terapia endoscópica o sangrado grave con requerimiento de cirugía de urgencia, pacientes en estado terminal donde no se considera tratamiento activo, politraumatizados, heridos graves, gran quemado, inconscientes o con necesidad de ventilación artificial continua, neoplasia de tracto gastrointestinal superior o diseminada, várices esofágicas, lesión tipo Mallory-Weiss, tratamiento con fenitoína o teofilina, uso de IBPs o antagonistas del receptor H2 de histamina en los 3 días previos al ingreso, cirugía gástrica previa, incapacidad de suspender agentes anti-plaquetarios, triple modalidad de terapia endoscópica y la participación en otros ensayos clínicos.

De los 130 pacientes asignados al grupo EIV, 2 se retiraron del estudio y no iniciaron tratamiento y 10 fueron excluidos post-randomización debido a confirmación histológica de cáncer gástrico, dejando 118 pacientes en este grupo. En el grupo EOR, 2 se retiraron antes de iniciar tratamiento por presentar síndrome coronario agudo y requerir doble antiagregación-plaquetaria. Cinco pacientes fueron excluidos post-randomización: 4 por confirmación de cáncer gástrico o linfoma y 1 por cáncer pulmonar con metástasis óseas, dejando 126 pacientes en el grupo EOR.

Intervención: Aleatorización en los siguientes grupos:

1. Esomeprazol en bolo iv de 80 mg más infusión de 8 mg/h por 72 h y placebo oral cada 12 h (grupo EIV).
2. Placebo en bolo iv más infusión por 72 h y esomeprazol oral de 40 mg cada 12 h (grupo EOR).

Posteriormente, ambos grupos recibieron 40 mg diarios de esomeprazol oral desde el día 4 hasta el término del seguimiento (día 30).

Resultados (outcomes)

Primario: Sangrado recurrente en un período de 30 días post-randomización. Esto se definió como: (i) hematemesis recurrente y/o melena fresca después de deposiciones normales; (ii) hipotensión (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg) o taquicardia (mayor a 100 latidos/min) y melena fresca; (iii) disminución de hemoglobina mayor de 2 g/dl (o de hematocrito > 10%) durante cualquier período de 24 h, o un incremento de hemoglobina menor de 1 g/dl (o de hematocrito menor de 3%) posterior a transfusión de al menos 4 unidades de sangre en 48 h.

Pacientes con sangrado recurrente fueron confirmados endoscópicamente con sangre fresca en el estómago o sangrado activo de vaso sanguíneo en la base de la úlcera.

Secundarios: Duración de estadía hospitalaria, admisión a unidad de cuidados intensivos, transfusiones de sangre después de la randomización, endoscopias reiteradas con terapia endoscópica, embolización angiográfica y cirugía por sangrado recurrente incontrolable.

Evaluación de la validez interna del estudio

Diseño: Estudio clínico randomizado controlado, doble ciego y doble simulación (*double dummy*). ClinicalTrials.gov, número: NCT01142245.

Randomización: Sí (secuencia generada por sistema computacional). Se ocultó la secuencia de randomización (medicamentos utilizados se colocaron en paquetes sellados y consecutivamente numerados).

Grupos de estudio: Ambos grupos eran comparables en cuanto a demografía, características de la úlcera, gravedad de la hemorragia al ingreso y estigmas de hemorragia al inicio del estudio.

Ciego: Fueron ciegos los pacientes, cuidadores, investigadores y el evaluador de resultados (*outcomes assessor*).

Seguimiento: 90,8% de los pacientes asignados al grupo IEIV y 96,9% del grupo EOR permanecieron en el estudio.

Escenario: Hospital Prince of Wales, Hong Kong, China.

Tipo de análisis: Por protocolo.

Tiempo de seguimiento: 30 días.

Interrupción precoz: Sí, debido a dificultades en el reclutamiento de pacientes.

Tabla 1. Tasas de hemorragia recurrente a las 72 h, 7 días y 30 días posterior a terapia endoscópica, según grupo EIV y EOR

Outcome primario: tasa de hemorragia recurrente	Grupo EIV n = 118	Grupo EOR n = 126	RR	RRA (IC 95%)	Valor p
72 h	5,1%	2,4%	0,47	2,7% (-10,1-15,5)	0,26
7 días	6,8%	5,6%	0,82	1,2% (-4,8-7,2)	0,68
30 días	7,7%	6,4%	0,83	1,3% (-5,1-7,7)	0,68

EIV: esomeprazol intravenoso; EOR: esomeprazol oral; RR: riesgo relativo; RRA: reducción del riesgo absoluto.

Tabla 2. Incidencia de los outcomes secundarios en los grupos EIV y EOR, respectivamente

Outcomes secundarios	Grupo EIV n = 118	Grupo EOR n = 126	Valor p
Duración de estadía hospitalaria, promedio de días (rango)	4 (1-17)	4 (3-16)	0,80
Admisión a unidad de cuidados intensivos, n (%)	1 (0,85)	1 (0,79)	1,00
Transfusiones de sangre post-randomización, promedio de unidades (rango)	2 (0-12)	1 (0-13)	0,65
Endoscopias no programadas con terapia endoscópica, n (%)	2 (1,7)	3 (2,4)	1,00
Embolización angiográfica, n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	1,00
Cirugía por sangrado recurrente incontrolable, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	0,48

EIV: esomeprazol intravenoso. EOR: esomeprazol oral.

Principales resultados

Las Tablas 1 y 2 resumen los principales resultados de este estudio. El grupo EIV corresponde al grupo control y el grupo EOR, al experimental.

Comentarios

General: Respecto al outcome primario, los resultados del estudio muestran que no hubo diferencias significativas en la tasa de hemorragia recurrente entre el grupo IVP y el grupo ORP a las 72 h, 7 días y 30 días (valor p = 0,26, 0,68 y 0,68, respectivamente) (Tabla 1). Tampoco se registraron diferencias significativas en los outcomes secundarios estudiados (Tabla 2).

Los investigadores realizaron un subanálisis excluyendo a pacientes con úlcera Forrest Ib, argumentando que este grupo tendría menor riesgo de resangrado. Cabe destacar que a diferencia de lo referido por los autores, los pacientes con úlceras Forrest Ib se consideran como pacientes con alto riesgo de resangrado, por lo que este análisis no parece pertinente⁵. En este subanálisis tampoco se encontraron diferencias significativas en resangrado.

Riesgo de sesgo: Este corresponde a un estudio randomizado, con ocultamiento de secuencia de randomización, doble ciego y doble simulación, lo que contribuye en disminuir el sesgo del estudio. Adicionalmente, el seguimiento fue mayor a 90% y el análisis se realizó por protocolo.

Aunque los grupos fueron homogéneos en cuanto a características demográficas y cuadro clínico, una importante limitación metodológica es que el protocolo de hemostasia endoscópica no fue el mismo para todos los pacientes. Debido a que no se controló dicha variable, algunos pacientes fueron tratados con hemoclips y otros con sonda de calor, lo que no se consideró al momento de realizar la randomización. En relación a esto, evidencia actual muestra que la termocoagulación con sonda de calor confiere una ventaja por sobre el hemoclip en el control de la hemorragia¹⁵. Por ello, los pacientes tratados con termocoagulación podrían encontrarse en una situación más favorable previo a la aplicación de la intervención estudiada, lo que podría alterar los resultados.

Por otro lado, existió un grupo de pacientes que recibió terapia combinada, es decir, tratamiento mecánico o térmico al que se le adicionó inyección de epinefrina. Esto tampoco se consideró al momento de la randomización, y los pacientes con terapia combi-

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

nada podrían presentar un menor riesgo de resangrado que aquellos con sólo un tratamiento endoscópico.

También es importante destacar que éste fue un estudio diseñado para demostrar superioridad de la terapia iv por sobre la oral. El tamaño muestral calculado para detectar una diferencia de 2,5 veces más sangrado en sujetos con terapia oral comparado con iv con una potencia de 80% y error tipo I de 0,05 fue de 203 sujetos por rama. Sin embargo, sólo se reclutaron 118 sujetos en rama iv y 126 sujetos en rama oral, y el estudio fue concluido precozmente por dificultades en reclutamiento. Más aún, para responder adecuadamente a nuestra pregunta, sería necesario realizar un estudio con diseño de no inferioridad, el cual requeriría un tamaño muestral casi 10 veces mayor que el reclutado para este estudio.

Relevancia de los datos: Los datos obtenidos a partir del estudio son interesantes, puesto que nos incentivan a continuar investigando en intervenciones sencillas y de bajo costo que disminuyan la mortalidad en pacientes con HDA por UP. La vía oral presenta algunas ventajas por sobre la vía iv (no requiere uso de vía venosa, menores costos para el paciente y el centro de salud, entre otros) y en estudios previos ha demostrado lograr un aumento similar del pH gástrico^{13,14}.

Validez externa: La nueva intervención estudiada podría ser una alternativa de bajo costo y fácil implementación, lo que la haría aplicable en nuestro medio. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que las poblaciones asiáticas tienen una mayor respuesta a IBPs¹, siendo dicha población la intervenida en este estudio. Esto implica que existe una limitación

en la aplicabilidad de los resultados a otros grupos poblacionales.

Otra limitación es que no se considera a usuarios regulares de IBP. Dado que éste corresponde al tratamiento sintomático de primera elección indicado por médicos generales y de urgencias en pacientes con UP, se estaría excluyendo a un grupo poblacional importante.

También existe exclusión de pacientes usuarios de anti-plaquetarios (tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares) y adultos mayores con comorbilidades de alto riesgo, lo que implica que el grupo estudiado no es representativo de la población total de pacientes que presentan HDA por UP.

Finalmente, debido a los sesgos metodológicos en relación al diseño metodológico y el tamaño muestral, se requiere realizar estudios de mejor calidad y particularmente de mayor tamaño muestral para responder a nuestra interrogante, antes de aplicar estos datos a la práctica clínica diaria.

Conclusiones

En pacientes con úlcera péptica tratados con terapia endoscópica, el esomeprazol oral en altas dosis podría tener una eficacia comparable al esomeprazol iv en altas dosis en la prevención del sangrado recurrente. Sin embargo, se requieren estudios de mejor calidad metodológica y mayor tamaño muestral para demostrar la no inferioridad de esomeprazol oral en altas dosis comparado con esomeprazol iv.

Referencias

- Sung J, Suen BY, Wu J, Lau J, Ching J, Lee V, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005-10.
- Biecker E, Heller J, Schmitz V, Lammert F, Sauerbruch T. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 85-94.
- Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209-24.
- Pavez C, Padilla O, Araya R. Evaluación de la Clasificación de Rockall como predictor de mortalidad en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen no variceal. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 476-84.
- Cortés P. Clasificación de Forrest. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 59-62.
- Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84: 102-13.
- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1639-47.
- Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, Leeson S. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 425-9.
- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-7.
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013, 381: 2033-43.
- Kim JS, Park SM, Kim BW. Endoscopic

- management of peptic ulcer bleeding. Clin Endosc 2015; 48: 106-11.
- 12.- Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 455-64.
- 13.- Laine L, Shah A, Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. Gastroenterology 2008; 134: 1836-41.
- 14.- Sung JJ, Chan FK, Chen M, Ching JY, Ho KY, Kachintorn U, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gut 2011; 60: 1170-7.
- 15.- Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip *versus* heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2250-4.