

Doble dosis oral de esomeprazol disminuye el riesgo de recurrencia de sangrado por úlcera péptica en pacientes de alto riesgo: Un estudio clínico randomizado

Felipe Moya C.¹, Mauricio Rivera M.¹, Annette Madison R.¹, Gonzalo Muñoz A.¹, Cristián Ruz L.¹, Danisa Ivanovic-Zuvic S.¹ y Roberto Candia B.²

Double dose of esomeprazol reduces the risk of peptic ulcer rebleeding in patients at high risk: A randomized clinical trial

Pregunta clínica

En pacientes con alto riesgo de resangrado luego de una hemorragia digestiva alta (HDA) por úlcera péptica (UP), ¿es útil el uso de doble dosis de esomeprazol para prevenir el resangrado tras una infusión de 3 días de esomeprazol endovenoso, en comparación a la dosis estándar? Para responder la pregunta clínica se presenta el análisis del siguiente artículo: Cheng HC, Wu CT, Chang WL, Cheng WC, Chen WY, Sheu BS. Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomized controlled study. *Gut* 2014; 63: 1864-72¹.

Contexto

La HDA es una emergencia médica frecuente, con una incidencia de 50-150 por 100.000 adultos, cuya causa principal es el sangrado por UP (50% de la prevalencia anual en EE. UU.). La HDA de origen péptico tiene una importante tasa de morbilidad y mortalidad, lo que se asocia a grandes costos para los sistemas de salud^{2,3}.

Para el adecuado manejo del sangrado digestivo por UP y su prevención secundaria se han creado múltiples clasificaciones para determinar el riesgo de resangrado y mortalidad. Una de éstas es el *Score* de Rockall, el cual evalúa tanto variables clínicas como endoscópicas a las cuales asigna puntajes, llegando a un máximo de 11 puntos. A mayor puntaje mayor riesgo de resangrado⁴.

La mayoría de los episodios de resangrado en pacientes con UP sometidos a terapia endoscópica ocurren durante las primeras 72 h. La administración endovenosa de inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante este período ha demostrado disminuir el riesgo de esta complicación^{5,6}. A pesar de lo ante-

rior, la tasa de resangrado posterior a las 72 h no es nula, por lo que se recomienda la utilización de IBP al menos una vez al día vía oral una vez completado el tratamiento endovenoso⁶. Desafortunadamente, existe evidencia fisiopatológica que muestra que el uso de IBP en dosis única no inhibe la secreción ácida gástrica durante las 24 h del día, lo que podría explicar los episodios tardíos de resangrado, especialmente en los pacientes de alto riesgo⁷. La administración de una doble dosis diaria podría solucionar esta situación.

A continuación se presenta el análisis de un estudio clínico randomizado en el cual se compara el uso de esomeprazol en dosis única *versus* doble dosis luego del uso de esomeprazol endovenoso por 72 h para la reducción de riesgo de resangrado tardío en sujetos con HDA por UP y alto riesgo de resangrado.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se evaluaron 322 sujetos mayores de 18 años que fueron sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) por melena, hematoquezia o hematemesis debido a hemorragia por UP con lesiones Forrest Ia, Ib, Ila o Iib. Todos los pacientes fueron tratados con una o más terapias endoscópicas. Los que recibieron sólo una inyección local de epinefrina, se sometieron a una segunda endoscopia para confirmar hemostasia.

Se excluyeron 43 pacientes en total con tumor sangrante o úlcera sangrante debido a la presencia de una lesión de Dieulafoy o factores mecánicos, uso de warfarina o clopidogrel, uso de IBP una semana previa al enrolamiento, terapia endoscópica frustra, hipersensibilidad al esomeprazol o algún componente de su formulación o resangrado en las primeras 72 h. 279 sujetos cumplieron los requisitos del estudio.

Intervención: Todos los pacientes recibieron una infusión de 80 mg de esomeprazol endovenoso

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 09 de agosto de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a: Dr. Roberto Candia Balboa

Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad de Chile.

Marcoleta 367, Santiago, Chile.

Teléfono:

[+56 2] 2354 3820
roberto.candia@gmail.com

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

inmediatamente después de alcanzar la hemostasia por EDA, seguido de 72 h una infusión continua de esomeprazol en altas dosis (8 mg/h). Luego, se categorizaron dos grupos: Un grupo de bajo riesgo (*score* de Rockall < 6 puntos) no randomizado (n = 89) que se utilizó como referencia y un grupo de alto riesgo (*score* de Rockall < 6 puntos) (n = 187) que fue randomizado en una proporción 1:1 para dosis simple o doble de esomeprazol.

Sujetos de alto riesgo (n = 187) (grupo randomizado):

- **DR6/Doble dosis:** (n = 93). Esomeprazol 40 mg oral dos veces al día durante 11 días.
- **SR6/Dosis estándar:** (n = 94). Esomeprazol 40 mg oral una vez al día durante 11 días.

Sujetos de bajo riesgo (n = 89) (grupo no randomizado, de referencia):

- **SR6** (n = 89): Esomeprazol 40 mg oral una vez al día durante 11 días.

Luego de terminado el tratamiento descrito para cada grupo, se les dio a todos los sujetos, tanto al grupo no randomizado de bajo riesgo y el grupo randomizado de alto riesgo, una dosis diaria de 40 mg de esomeprazol oral hasta completar los 28 días del período de estudio.

Outcomes

Primario: Resangrado tardío, correspondiente a la recurrencia de sangrado derivado de UP entre 72 h y 28 días posterior a EDA, definida como melena, hematoquezia, aspirados sanguinolentos desde sonda nasogástrica e inestabilidad hemodinámica -definida como una presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm o una caída en el nivel de hemoglobina plasmática mayor de 2 g/dL)- durante el período de estudio.

Secundarios: Eventos adversos graves que requieran cirugía o embolización transarterial, duración de hospitalización, unidades de sangre transfundidas durante los 28 días posteriores a la admisión en la sala de urgencias, mortalidad de todas las causas definidas como cualquier causa de muerte tras EDA durante los 28 días del estudio, incluyendo muertes en el hospital o luego de traslado a otro hospital.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico prospectivo controlado, categorizado en un grupo referencia de bajo riesgo no aleatorizado y un grupo de alto riesgo aleatorizado, único centro (Tainan, Taiwan).

Aleatorización: Sí. En el grupo de alto riesgo se realizó una secuencia de aleatorización en proporción 1:1 de acuerdo a tablas de números aleatorios. Hubo ocultamiento de la secuencia de randomización, sin

embargo, no se detalla cómo se logró el ocultamiento.

Grupos similares en variables conocidas: Existen diferencias presumibles entre las características de pacientes con *score* de Rockall bajo 6 *versus score* de Rockall mayor o igual a 6.

No hubo diferencias significativas entre las características demográficas, clínicas o endoscópicas, terapia endoscópica, clasificación de Forrest y *Score* de Rockall entre los grupos DR6 y SR6.

Ciego: Sí. Los adjudicadores de *outcome* eran ciegos a la asignación de grupos. No se describe si los pacientes o médicos tratantes eran ciegos.

Seguimiento: Del grupo DR6 se siguió al 100%, del grupo SR6 al 98,9% y del grupo Sr6 al 94,4% por 28 días, ya que a 0, 1 y 5 sujetos por cada grupo, respectivamente, se les perdió seguimiento.

Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Interrumpido precozmente por beneficio: No. El cálculo del tamaño muestral fue apropiado, utilizando un porcentaje estimado de resangrado tardío acorde con lo descrito en la literatura y con la intención de detectar una reducción del 50%. Se obtuvo el tamaño muestral calculado.

Cointervenciones: No se describen.

Resultados

Los principales resultados de los grupos aleatorizados se muestran en las Tablas 1 y 2. Adicionalmente, en la Tabla 3 se muestran los resultados de la cohorte de bajo riesgo no randomizada en comparación con el grupo de alto riesgo que fue randomizado para dosis simple de esomeprazol.

Comentarios

General: El presente trabajo corresponde a un estudio categorizado en pacientes con HDA por UP de bajo riesgo de resangrado, y pacientes con HDA por UP de alto riesgo (*Score* de Rockall ≥ 6), siendo estos últimos aleatorizados para recibir dosis doble o única de esomeprazol. Se demuestra que la administración de doble dosis oral diaria de esomeprazol en pacientes de alto riesgo de resangrado presentan una menor tasa de resangrado comparado con pacientes que reciben una dosis oral diaria del mismo fármaco. Sin embargo, el uso de doble dosis de IBP no demostró disminuir mortalidad por todas las causas, mortalidad asociada a resangrado, días de hospitalización ni uso de hemoderivados.

Riesgo de sesgo: Los grupos fueron similares en cuanto a sus características clínicas o demográficas de base. Quienes adjudicaron los eventos fueron

Tabla 1. Tasa de resangrado grupo DR6 versus SR6

Resultado primario: tasa de resangrado de UP	Grupo DR6	Grupo SR6	RR ajustado (IC 95%)	Valor de p (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Análisis ITT (4°-28° día)	10,8% (10/93)	28,7% (27/94)	0,45 (0,22-0,92)	0,024	17,97% (6,87-29,07)	6 (3-15)
Análisis PP (4°-28° día)	5,7% (5/88)	17,3% (14/81)	0,30 (0,09-1,08)	> 0,05	11,6% (2-21,2)	9 (5-50)

El análisis ITT muestra que el RR de resangrado, ajustado por clasificación de Forrest, fue significativamente menor en el grupo DR6 que en el grupo SR6. El análisis PP muestra la misma tendencia, pero sin resultados significativos. RR= Riesgo relativo, RRA= reducción del riesgo relativo, NNT= número necesario de tratar.

Tabla 2. Descripción de resultados secundarios

Resultados secundario	Grupo DR6	Grupo SR6	Valor de p
Cirugía o embolización transarterial (n)	3,2% (3)	2,1% (2)	0,68
Mortalidad asociada a sangrado recurrente (n)	0	1,1% (1)	1,0
Mortalidad de cualquier causa (n)	3,2% (3)	8,5% (8)	0,13
Mediana de días de hospitalización (25-75% IQR)	6 (4-10)	6 (4-13)	0,75
Mediana de unidades de sangre transfundida (25-75% IQR)	4 (2,0-6,5)	6 (2-8)	0,16

No hubo diferencias significativas entre DR6 y SR6 en ninguno de los resultados secundarios estudiados. IQR= Rango intercuartil.

Tabla 3. Tasa de resangrado grupo SR6 versus Sr6

Resultado primario: tasa de resangrado de UP	Grupo SR6	Grupo Sr6	RR (IC 95%)	Valor de p (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Valor de p (IC 95%)
Análisis ITT (4°-28° día)	28,7% (27/94)	6,7% (6/89)	4,26 (1,85-9,83)	< 0,001	4,81 (1,72-13,47)	0,001
Análisis PP (4°-28° día)	17,3% (14/81)	0% (0/83)	-	< 0,001	-	0,001

El análisis ITT muestra que el RR de resangrado, ajustado por clasificación de Forrest, fue significativamente mayor en el grupo SR6 que en el grupo Sr6. RR=Riesgo relativo.

ciegos a los grupos asignados, y se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización, sin embargo, no se describe que método se ocupó para llevar esto a cabo, lo cual aumenta el riesgo de sesgo. Además, no se utilizó placebo, por lo que tanto los pacientes como médicos tratantes posiblemente no fueron ciegos a la intervención. No se describen el uso de cointervenciones, lo cual también aumenta el riesgo de sesgo del estudio.

Relevancia de los resultados: En pacientes de alto riesgo de resangrado, el uso de doble dosis de esomeprazol disminuyó de manera significativa el resangrado tardío, tanto en términos absolutos como relativos, comparado con sujetos que recibieron la dosis estándar. Esto es relevante dado que la HDA por UP es una

patología frecuente y el resangrado determina un peor pronóstico en la evolución de los pacientes. Además, los costos económicos y humanos del manejo del resangrado de una UP son considerablemente mayores al costo del uso de IBP en altas dosis. Sin embargo, la intervención no logró demostrar una reducción estadísticamente significativa en outcomes tales como mortalidad por todas las causas, mortalidad asociado a resangrado, días de hospitalización o uso de hemoderivados. A pesar de esto, la disminución del resangrado de una UP es un *outcome* clínicamente importante, por lo que los resultados de este estudio son altamente relevantes en nuestra práctica profesional.

Validez externa: Existen factores étnicos que im-

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

piden extrapolar los resultados de este estudio a la población local. La población estudiada posee una alta prevalencia de CYP2C19, un metabolizador lento del citocromo P450⁸. Junto con esto, presentan una menor masa parietal en el estómago, lo que podría significar una respuesta distinta al tratamiento propuesto, lo que conllevaría a una evolución distinta de los pacientes en similares condiciones⁹. Estas consideraciones son expuestas por los mismos autores, los cuales recomiendan realizar nuevos estudios en otras poblaciones, sobre todo occidentales. Por otro lado, el uso de esomeprazol oral doble dosis tiene bajas tasas de efectos adversos y es fácilmente aplicable en hospitales de baja y alta complejidad. Es importante destacar que este estudio se realizó con esomeprazol

y no omeprazol, siendo este último el más disponible en los hospitales públicos de nuestro país.

Conclusiones

Este estudio demuestra que el uso de doble dosis de esomeprazol reduce el riesgo de resangrado tardío por UP en comparación a la dosis estándar, en pacientes con alto riesgo de resangrado, siendo un *outcome* clínicamente relevante para el manejo de estos pacientes. Sin embargo, no demostró disminución significativa en mortalidad, días de hospitalización o uso de hemoderivados. Es necesario el estudio y aplicación de este mismo protocolo en poblaciones occidentales para poder extrapolar los resultados a nuestra población.

Referencias

- 1.- Cheng HC, Wu CT, Chang WL, Cheng WC, Chen WY, Sheu BS. Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomized controlled study. *Gut* 2014; 63: 1864-72.
- 2.- Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 589-605.
- 3.- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
- 4.- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
- 5.- Leontiadis G, Martin J, Sharma V, Howden C. T1942 Proton pump inhibitor (PPI) treatment for peptic ulcer (PU) bleeding: an updated Cochrane metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gastroenterology* 2009; 136: A-605.
- 6.- 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.
- 7.- Gan KH, Geus WP, Lamers CB, Heijerman HGM. Effect of omeprazole 40 mg once daily on intraduodenal and intragastric pH in *H. pylori*-negative healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2304-9.
- 8.- Bertilsson L. Geographic/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1990; 29: 192-209.
- 9.- Lam SK, Hasan M, Sircus W, Wong J, Ong GB, Prescott RJ. Comparison of maximal acid output and gastrin response to meals in Chinese and Scottish normal and duodenal ulcer subjects. *Gut* 1980; 21: 324-8.