



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hemorragia gastrointestinal

Hemorragia digestiva no variceal

Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia

Gastroenterólogo. Hospital Ángeles del Pedregal. México, D. F.

El tratamiento de la hemorragia digestiva alta no variceal (HDANV) ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años. Con anterioridad era en todos los casos una complicación quirúrgica; hoy día sólo lo es en muy raras ocasiones, incluso ante la recurrencia de la hemorragia.^{1,2} Un consenso internacional realizado a fines del año 2008³ ha emitido las siguientes recomendaciones:

1. Realizar una gradación oportuna de la magnitud de la hemorragia mediante escalas clínicas reconocidas.
2. Efectuar una valoración endoscópica durante las primeras 24 horas.
3. Instituir tratamiento hemostático endoscópico de las lesiones de alto riesgo, como hemorragia activa en chorro (Forrest F1a), arteria visible (F2a) o remoción de coágulo adherido (F2b) y tratamiento del hallazgo subyacente. Para ello debe aplicarse termocoagulación o electrocoagulación, broches, o una combinación de éstos, con o sin inyección de epinefrina al 1:10 000, aunque éstas no son medidas suficientes.
4. Una endoscopia de control a las 24 horas puede ser útil en pacientes de alto riesgo, aunque no en forma sistemática.
5. El tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) basado en protocolos establecidos de administración en bolo e infusión continua, cuando se administran antes de la endoscopia inicial, reduce la gravedad de la lesión; si se emplea durante 72 horas se reduce el riesgo de recurrencia y mortalidad hospitalaria.

6. Algunos pacientes seleccionados, sin alteraciones hemodinámicas y lecho limpio, pueden tratarse de forma ambulatoria. La mayoría debe permanecer tres días en el hospital.

7. Los enfermos que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben tratarse con IBP y antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

8. Los pacientes que requieren profilaxis secundaria de enfermedad cardiovascular, por infartos del miocardio (IAM) o accidentes vasculares cerebrales deben reiniciar el ácido acetilsalicílico profiláctico tan pronto como sea posible y siempre durante la primera semana, una vez detenida la hemorragia, con adición de IBP. El clopidogrel no disminuye por sí solo la recurrencia de la hemorragia.

Son escasas las nuevas evidencias presentadas durante la Semana Americana de Enfermedades Digestivas este año y sólo han modificado en discreta media los enunciados prevalecientes. En primer término, en noviembre de 2008 surgieron las primeras preocupaciones en relación con la interacción de los IBP capaces de interferir con la activación del clopidogrel, una posibilidad que aún es muy controversial y que al parecer es más un sesgo que un hecho real. Sin embargo, esto ha suscitado el interés en el estudio no sólo de esa interacción en particular, sino en la población de pacientes con enfermedad cardiovascular y HDANV en general. Sobre este punto, a continuación se describen de manera sinóptica cinco trabajos presentados durante el congreso en forma oral y en carteles. Aparte de esto, tal vez lo más sobresaliente es el cuestionamiento sobre el

verdadero factor pronóstico de la HDANV F2a o hemorragia en capa. Durante la sesión plenaria de la *American Gastroenterological Association*, el grupo de Jensen hizo un uso inteligente de la información generada por los grupos placebo de individuos con HDANV, incluidos en protocolos multicéntricos e internacionales de esomeprazol, para calcular la recurrencia de hemorragia en personas tratadas de forma endoscópica y publicó cifras de recurrencia de hemorragia postratamiento endoscópico para cada uno de los estadios de la clasificación de Forrest.

Por sus efectos antitrombóticos, el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel se emplean en forma protocolaria durante la colocación de *stents* coronarios y en síndromes coronarios agudos (SCA), lo que representa 8.6% a 14% de hemorragias digestivas. El lansoprazol o el esomeprazol disminuyen éstas a menos del 0.5%.

De manera inversa a lo que sucede con los IBP, la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450 activa al clopidogrel; los individuos con polimorfismos CYP2C19*1 (EM) tienen mayores niveles de metabolito activo circulante y mayor antiagregación plaquetaria, además de una mayor actividad antitrombótica. Se ha documentado mayor morbimortalidad en SCA y oclusión de *stents* coronarios en portadores de polimorfismos CYP2C19*2 y *3. Un estudio experimental de preparaciones *in vitro* sugiere menor actividad antiplaquetaria del clopidogrel en presencia de omeprazol. Sin embargo, las evidencias clínicas son sólo retrospectivas o procedentes de análisis *post hoc* confusos, en los cuales los IBP incrementan de modo marginal el riesgo trombogénico durante los episodios coronarios o la colocación de *stents*. El consenso de las tres asociaciones de cardiología de Estados Unidos recomienda el uso concomitante de IBP y clopidogrel cuando es necesario en poblaciones de alto riesgo de HDANV.³⁻⁵ A pesar de ello la, *Food and Drug Administration* ha requerido una notificación precautoria en los envases del clopidogrel.

En la DDW 2010, un grupo holandés reportó un estudio de esta naturaleza, retrospectivo y epidemiológico, en el que se analizó la evolución de 18 239 pacientes hospitalizados por SCA entre enero del 2006 y diciembre del 2007. Los individuos recibieron clopidogrel por primera vez y de ellos 32% inició de manera concomitante el empleo de IBP. La frecuencia de un nuevo episodio coronario fue casi del doble en el grupo que recibió IBP (OR,

1.75), como también de recurrencia del infarto (OR, 1.96), aunque también se registró una mayor frecuencia de úlcera péptica (UP) (OR, 4.76). Los autores concluyeron, en forma semejante a lo ya comentado, que el perfil clínico pretratamiento del grupo que recibió IBP fue claramente peor y no puede descartarse el sesgo propio de esa mayor morbimortalidad en el grupo que recibió IBP. Tampoco se identificó una diferencia de riesgo entre diversos IBP.⁶

Varios estudios muestran que la prescripción de IBP es una buena opción para prevenir HDANV en general, si bien en menor medida en el grupo de pacientes que recibirán clopidogrel, en el que se prescribe sólo en una proporción de 30% a 70%. En un estudio también retrospectivo del banco de información de los hospitales de veteranos en Estados Unidos, en el periodo de 2001 a 2007, un total de 3 220 pacientes recibió clopidogrel por primera ocasión y de ellos 94 (2.9%) presentaron HDANV. De estos últimos, el grupo que tuvo la hemorragia era en promedio mayor en edad (66 vs. 61 años) y en forma indudable la frecuencia fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática concomitante (6.5% vs. 2%), una afección con mayor prevalencia en los veteranos que en la población general. Sólo 35% de los pacientes había recibido profilaxis con IBP.⁷

En un estudio prospectivo y aleatorizado en 154 pacientes que recibían clopidogrel y tenían antecedentes de UP, no activa al momento de la inclusión (endoscopia normal), los individuos se asignaron a recibir esomeprazol (20 mg) o placebo sin suspender el clopidogrel durante seis meses. Se realizaron endoscopias de control al final del estudio o bien antes por dispepsia o hemorragia digestiva. Cuando se identificó, se erradicó *Helicobacter pylori* (Hp). La frecuencia de UP fue significativamente mayor en quienes recibieron placebo (20% vs. 13% gástrica y 5% vs. 0% duodenal). No hubo en ese lapso una mayor frecuencia de episodios vasculares, coronarios o cerebrovasculares en los sujetos que recibieron esomeprazol (7.6% vs. 6.7%). Como inconvenientes, este estudio no se realizó en pacientes que habían iniciado en fecha reciente la antiagregación plaquetaria, precisamente los individuos que tienen mayor riesgo de recurrencia de la afección coronaria, ni tampoco tuvo un seguimiento prolongado. Pese a ello, el protocolo sugiere la necesidad de una administración combinada en pacientes coronarios que han padecido UP.⁸

En Japón, donde la prevalencia de Hp es alta y también la incidencia de gastritis atrófica e hipoclorhidria, se analizó la frecuencia de HDANV en pacientes sometidos a implante de una prótesis coronaria del tipo *drug-eluting stent*: los 296 hombres participantes con edad promedio de 69 años seguidos durante 22 meses en promedio recibieron ácido acetilsalicílico a dosis cardioprotectora, clopidogrel y 9% anticoagulantes cumarínicos. La prescripción de IBP la indicaron los cardiólogos a cargo, sin protocolo alguno: 224 (56%) recibieron tratamiento, 30% de ellos con IBP y el resto con bloqueadores H2. El 12% tenía antecedentes de UP y de ellos 70% se sometió a tratamiento profiláctico, la mitad de ese grupo con IBP. Cinco pacientes tuvieron HDANV por UP gástrica relacionada con infección por Hp para una incidencia de 4/1000 pacientes-año. Al parecer, es importante erradicar el Hp en esta población anciana infectada, pero es necesario demostrar que esto reduce la incidencia de HDANV. Si bien no hubo hemorragia alguna por UP duodenal, la interrupción de los antiseoretos podría aumentar su incidencia.⁹

Por último, un estudio descriptivo de 256 pacientes con HDANV con enfermedad cardiovascular que consumían clopidogrel, ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos y seguidos durante cinco años, valoró la intensidad de la hemorragia (y factores relacionados) secundaria a UP gástrica (35%), UP duodenal (17%), esofagitis (6%) y síndrome de Mallory-Weiss (6%) e hipertensión portal o tumores (proporción restante). La edad promedio fue mayor para el grupo que recibía fármacos (71% vs. 62 años). La magnitud de la hemorragia evaluada en función del volumen de transfusiones fue mayor en el grupo con medicamentos (968 vs. 681 mL) y, aunque el éxito hemostático (70%) fue semejante, la recurrencia fue mayor en el grupo con fármacos (32% vs. 24%). Asimismo, las úlceras múltiples fueron más frecuentes (33% vs. 12%). Sin embargo, el empleo profiláctico de IBP fue semejante (30% en ambos grupos). En este estudio se insiste en la necesidad de suministrar antiseoretos profilácticos en los pacientes con mayores factores de riesgo de hemorragia.¹⁰

En un interesante análisis retrospectivo presentado en cartel, se valoró el riesgo de la realización de endoscopia en pacientes con infarto del miocardio. Un total de 123 sujetos se atendió en dos hospitales universitarios de Brooklyn entre 2001 y 2007 con diagnóstico de IAM y HDANV. La

mortalidad fue significativamente mayor en aquellos que tuvieron hemorragia clínicamente aparente, respecto de los que tenían sangre oculta (21% vs. 2%). Los sujetos con hemorragia macroscópica y clínicamente significativa, sometidos a endoscopia, tuvieron una menor mortalidad en comparación con los individuos no sometidos a este procedimiento (12% vs. 24%; OR, 2.3). No se identificó ninguna diferencia en mortalidad en cuanto a la presentación inicial del IAM o la HDANV. Las personas que tomaban IBP antes de la hospitalización sí registraron una mayor mortalidad (33% vs. 13%).¹¹

En un análisis *post hoc* de un estudio multicéntrico internacional para el tratamiento médico de la HDANV,^{12,13} en el cual se comparó la utilidad del esomeprazol y placebo después del tratamiento endoscópico, se estudió al grupo que recibió placebo para determinar la frecuencia de recurrencia posterior al tratamiento endoscópico. De un total de 388 pacientes tratados por medios endoscópicos con detención de la hemorragia, 40 con Forrest Ia (hemorragia en chorro) sufrieron recurrencia del 22.5%, 17.7% para aquellos que mostraban coágulo adherido (Forrest Iib, $n = 39$) y 11.3% para quienes tenían arteria visible (Forrest Ia, $n = 151$). Sin embargo, en los sujetos con hemorragia en capa (*oozing*, Forrest Ib, $n = 163$) la recurrencia sólo se presentó en 4.9%. El riesgo relativo de recurrencia hemorrágica fue mucho menor con este signo endoscópico en comparación con cualquiera de los otros (OR, 6.7 vs. Forrest Ia; OR, 2.6 vs. Forrest Ia; y OR, 4.1 vs. Forrest Iib). Los hallazgos son tan sorprendentes que obligan a reclasificar los estigmas endoscópicos de riesgo de recurrencia de hemorragia o la reconocida clasificación de Forrest.^{14,15}

Permanecen algunas dudas que requieren estudios prospectivos y aleatorizados, como la utilidad de los IBP orales o a menores dosis y en bolos respecto de la infusión continua a dosis elevadas, que es la forma más útil hasta ahora. Es difícil documentar un mejor método endoscópico para la detención de la hemorragia, dado que ya existe un alto grado de éxito y pareciera depender más del huésped que de la naturaleza anatómico-mecánica de la hemorragia. La confusión que produce la interacción de IBP y clopidogrel parece originarse en un sesgo, pero se necesita un estudio clínico bien aleatorizado ajustado a los factores de riesgo cardiovascular y de HDANV para despejar la

duda farmacocinética documentada. Por último, los pacientes con hemorragia en capa tienen menor riesgo de recurrencia de la HDANV del que se pensaba.

Referencias

1. Loperfido S, Valdo B, Piovesana E, et al. Changing trends in upper GI bleeding. A population based study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:212-14.
2. Lau JYW, Sung JY, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
3. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
4. Mega JL, Close SL, Wiviott N, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. **Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events.** *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
6. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-21.
7. Van Boxel OS, Van Oijen MG, Hagens MP, et al. New clopidogrel users on PPIs are at an increased risk of cardiovascular and gastrointestinal complications - results of a large dutch cohort study. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA.107.
8. Cuschieri JR, Draws P, Galck-Ytter Y, et al. Risk factors for acute GI bleeding following myocardial infarction in patients who are prescribed clopidogrel. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA.108.
9. Hsu PI, Lai KH. Esomeprazole prevents recurrent peptic ulcers in clopidogrel users with ulcer history. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA.109.
10. Toyokawa T, Inaba T, Ishikawa S, et al. **The investigation of upper gastrointestinal bleeding after impantation of drug-eluting stents; prospective cohort study.** Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA.W1556.
11. Takada J, Araki H, Onogi F, et al. A study on emergency endoscopic hemostasis of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving anti platelet, anti thrombosis, or non-steroidal anti-inflammatory medications. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. W1572.
12. O'Brien D, Butnariu M, Gress FG, et al. **The role of endoscopy in acute myocardial infarction and gastrointestinal bleeding in a predominantly African-American inner city population.** Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. W1559.
13. Sung JY, A Barkun, E Kuipers, et al. **Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding a randomized trial.** *Ann Int Medicine* 2009;150:455-464.
14. Sung JY, Barkun AN, Kuipers EJ, et al. Effect of type of endoscopic hemostasis and adjuvant intravenous esomeprazole on peptic ulcer rebleeding. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. 617.
15. Jensen DM, Ahlbom H, Eklund S, et al. Rebleeding risk for oozing peptic ulcer bleeding (PUB) in a large international study- A reassessment based upon a multivariate analysis. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. 356.