

## Tratamiento endoscópico de la úlcera hemorrágica: ¿todo dicho, todo hecho?

X. Calvet, M. Vergara y E. Brullet

Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

### RESUMEN

El tratamiento endoscópico reduce la recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía y la mortalidad en pacientes con úlcera hemorrágica. Sin embargo, el tratamiento endoscópico fracasa en un 10 a un 15% de los pacientes, lo que comporta una alta morbilidad y mortalidad. Las medidas terapéuticas que han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de recidiva hemorrágica y sus complicaciones son el tratamiento endoscópico combinado (adrenalina más una segunda intervención hemostática) y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. También parecen útiles, aunque con una evidencia menor, la resucitación inmediata y la realización de una segunda endoscopia. Algunos estudios señalan que la infusión de factor VII activado recombinante o la embolización arterial supraselectiva pueden ser útiles en hemorragias incoercibles. Serán necesarios estudios adicionales para determinar cuál es el tratamiento óptimo en función de las características de cada paciente.

### ENDOSCOPIC TREATMENT OF BLEEDING ULCERS: HAS EVERYTHING BEEN SAID AND DONE?

Endoscopic treatment reduces bleeding recurrence, the need for surgery and mortality in patients with bleeding ulcers. However endoscopic treatment fails in 10-15% of patients, leading to high morbidity and mortality. The therapeutic measures with demonstrated effectiveness in reducing the risk of hemorrhagic recurrence and its complications are combined endoscopic treatment (adrenaline plus a second hemostatic intervention) and proton pump inhibitors. Also

useful, although there is less evidence, are immediate resuscitation and «second look» endoscopy. Some studies suggest that activated recombinant factor VII infusion or supra-selective arterial embolization can be useful in severe hemorrhage. Further studies are required to determine optimal treatment according to the characteristics of each patient.

### INTRODUCCIÓN

La combinación de tratamiento endoscópico y farmacológico ha revolucionado el tratamiento de la hemorragia digestiva alta (HDA) no varicosa. La úlcera péptica es la causa más importante de HDA tanto por su mayor prevalencia como por ser la responsable de la mayoría de los casos de hemorragia grave. Hasta la década de los setenta la cirugía fue la única opción terapéutica eficaz para reducir la mortalidad secundaria a la que era una complicación grave y frecuente de la úlcera péptica. En 1974 Papp<sup>1</sup> publica en *JAMA* los primeros resultados del tratamiento mediante electrocoagulación. Tres años después, Soehendra y Werner<sup>2</sup> presentaron los primeros 2 pacientes tratados mediante inyección endoscópica de etoxisesclerol utilizando una aguja de fabricación artesanal. En la actualidad, el tratamiento endoscópico ha sustituido a la cirugía, que se emplea como técnica de rescate y es necesaria únicamente en un 5 a un 10% de los pacientes con úlcera hemorrágica.

A pesar de la indudable eficacia del tratamiento endoscópico para reducir la recidiva, la necesidad de cirugía y la mortalidad de la HDA por úlcera péptica, aproximadamente un 15% de los pacientes presenta una recidiva hemorrágica y un 5-10% requiere cirugía. La mortalidad de la hemorragia sigue siendo considerablemente alta, alrededor de un 10%<sup>3,4</sup>. Por tanto, puede responderse negativamente a la pregunta que da título al presente artículo: no está todo dicho respecto del tratamiento endoscópico. Resulta imprescindible identificar y tratar de manera agresiva al grupo de pacientes de riesgo alto en los que incluso pequeños avances en la eficacia del tratamiento

Financiado en parte por una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Correspondencia: Dr. X. Calvet.  
 Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell.  
 Institut Universitari Parc Taulí, UAB.  
 Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
 Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

Recibido el 13-10-2004; aceptado para su publicación el 14-10-2004.

TABLA I. Niveles de evidencia científica

1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o múltiples ensayos clínicos con resultados homogéneos
1b	Ensayo clínico aleatorizado individual
1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes que presenten homogeneidad
2b	Estudios de cohortes individuales y ensayos clínicos de baja calidad
2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad
3b	Estudios individuales de casos y controles
4	Serie de casos y estudios de cohortes o de casos y controles de baja calidad
5	Opinión de expertos

pueden tener un notable impacto en la morbilidad y mortalidad de la HDA no varicosa.

Finalmente, el tratamiento de la HDA requiere un abordaje multifactorial. No puede plantearse el tratamiento endoscópico aislado, sino que debe utilizarse en el contexto de una estrategia global de abordaje inicial, diagnóstico y tratamiento, asociado a otras modalidades terapéuticas, en especial al tratamiento farmacológico. La combinación de las herramientas terapéuticas en función del riesgo del paciente es un elemento clave para mejorar el pronóstico de la HDA no varicosa.

## MÉTODO DE LA REVISIÓN

Se ha realizado una revisión sistemática hasta agosto de 2004, con búsquedas en MEDLINE y en la ISI Web of Science, con la estrategia de búsqueda: (*peptic ulcer OR gastric ulcer OR duodenal ulcer*) AND (*bleeding OR haemorrhage OR hemorrhage*) AND (*sclerotherapy OR sclerosis OR injection*). Se examinaron los resúmenes obtenidos y se seleccionaron los artículos adecuados para la revisión. Se realizó también una búsqueda manual en los resúmenes de la Digestive Disease Week desde 1980 a 2004. Se revisaron, asimismo, las bases de datos personales de los autores y las referencias de las revisiones publicadas recientemente sobre el tema. Se realizaron búsquedas adicionales en MEDLINE sobre epidemiología de la hemorragia por úlcera péptica (estrategia: *ulcer AND (peptic OR stomach OR gastric OR duodenal)*) AND (*bleeding OR haemorrhage OR hemorrhage*) AND (*epidemiology OR incidence OR prevalence*) AND (*outcomes OR prognosis OR survival*) AND (*therapy OR treatment*) AND (*management OR guidelines*) AND (*meta-analysis OR systematic review*) AND (*meta-analysis OR systematic review*).

ding OR hemorrhage OR haemorrhage) AND epidemiology\*[ti]), tratamiento de la úlcera con coágulo adherido (*adherent AND clot\* AND endoscop\**) o papel del segundo tratamiento (*second look AND endoscop\* AND bleeding OR hemorrhage OR haemorrhage*).

Los resultados de la revisión sistemática se presentan mostrando el grado de evidencia científica que sustenta las distintas afirmaciones. Para ello se ha utilizado la clasificación que se emplea en las guías de práctica clínica recientemente editadas conjuntamente por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Colaboración Cochrane<sup>5</sup>. En resumen, el nivel de evidencia va desde el grado 1 (refrendado por múltiples ensayos clínicos con resultados homogéneos o metaanálisis) al 5 (basado únicamente en la opinión de expertos en el tema o por estudios de dudosa fiabilidad) (tabla I). Puede encontrarse una descripción más detallada del grado de evidencia en la página web de las guías de práctica clínica previamente mencionadas<sup>5</sup>. Siempre que ha sido posible se ha calculado el número necesario de pacientes a tratar (NNT). El NNT se define como el número de pacientes que hemos de tratar con una determinada técnica para obtener una curación adicional o evitar una complicación con respecto del grupo control, y da una idea muy gráfica de la eficacia de un determinado tratamiento. Así, por ejemplo, si un determinado tratamiento reduce la tasa de recidiva hemorrágica del 50 al 25%, tendremos que tratar a 4 pacientes (NNT = 4) para obtener una curación adicional. Por el contrario, si la reducción es del 5 al 2,5%, tendremos que tratar a 40 pacientes para obtener una curación adicional (NNT = 40).

## RESULTADOS

A continuación se enumeran los resultados de la revisión, estableciendo el grado de evidencia científica que sustenta cada una de las recomendaciones terapéuticas. Los resultados principales se resumen en la tabla II.

### Tratamiento endoscópico

Todas las guías de práctica clínica recomiendan la realización temprana de una endoscopia (inmediata en caso de

TABLA II. Resultados de la revisión y niveles de evidencia científica para cada resultado

Conclusión	Nivel de evidencia
El tratamiento endoscópico de los pacientes con úlcera péptica hemorrágica reduce la recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía y la mortalidad	1a
El tratamiento endoscópico es eficaz en los casos de úlceras con hemorragia activa o vaso visible no hemorrágico	1a
El tratamiento endoscópico es eficaz en los casos de úlceras con coágulo adherido	1b
Comparado con la utilización de un único método endoscópico aislado, el tratamiento combinado que asocia inyección de adrenalina y un segundo tratamiento hemostático reduce la tasa de recidiva de cirugía y la mortalidad de la hemorragia digestiva	1a
El <i>second look</i> endoscópico en pacientes seleccionados puede reducir la tasa de recidiva hemorrágica	5
En los pacientes que presentan una recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico inicial, un segundo tratamiento endoscópico es tan eficaz como la cirugía y se asocia a una reducción de las complicaciones	1b
La resuscitación hemodinámica agresiva y el manejo por grupos especializados reduce la mortalidad por hemorragia digestiva alta no varicosa	2b
El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas reduce la tasa de recidiva hemorrágica	1a

hemorragia grave o dentro de las primeras 24 h en caso de pacientes sin urgencia vital)<sup>3,6,7</sup>. La endoscopia permite la estratificación pronóstica y el tratamiento endoscópico, 2 elementos clave en el manejo de HDA. A continuación se revisa la evidencia presente sobre cómo, cuándo y a quién debe realizarse el tratamiento endoscópico.

***El tratamiento endoscópico de los pacientes con úlcera péptica hemorrágica reduce la recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía y la mortalidad (nivel de evidencia 1a)***

Dos metaanálisis han demostrado claramente la eficacia del tratamiento endoscópico<sup>8,9</sup>. En 1990, Sacks et al<sup>8</sup> analizaron 25 estudios y observaron que el tratamiento endoscópico reducía la tasa de persistencia o recurrencia de la hemorragia del 39 al 12% (tasa de reducción del 27 ± 15%). La reducción en la tasa de cirugía urgente fue del 16% y la mortalidad bajó del 10 al 7%. Posteriormente Cook et al<sup>9</sup> confirmaron estos resultados. De los 30 estudios evaluados en su metaanálisis, 27 mostraban un beneficio del tratamiento endoscópico. Comparado con el tratamiento médico, el endoscópico se asoció con una reducción significativa de las tasas de recidiva hemorrágica (*odds ratio*: [OR] 0,38 intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,32-0,45), cirugía (OR, 0,36; IC del 95%, 0,28-0,45) y mortalidad (OR, 0,55; IC del 95%, 0,40-0,76).

***El tratamiento endoscópico es eficaz en los casos de úlceras con hemorragia activa o vaso visible no hemorrágico (tipos I y IIa de la clasificación de Forrest) (nivel de evidencia 1a)***

Resulta evidente que, cuanto mayores son la gravedad y el riesgo de recidiva hemorrágica, mayor es el beneficio esperable del tratamiento endoscópico. En este sentido, tanto Sacks et al<sup>8</sup> como Cook et al<sup>9</sup> demostraron en sus respectivos metaanálisis que el tratamiento endoscópico era especialmente beneficioso en los pacientes con estígmas endoscópicos de alto riesgo, como son la hemorragia activa o la presencia de un vaso visible no hemorrágico. Por el contrario, no lograron demostrar un beneficio claro del tratamiento endoscópico en pacientes con otros estígmas de hemorragia como la presencia de un coágulo adherido o de manchas de hematina, aunque el número de pacientes fue limitado<sup>9</sup>.

***El tratamiento endoscópico es eficaz en los casos de úlceras con coágulo adherido (nivel de evidencia 1b)***

Existe un claro consenso acerca de que las úlceras sin estígmas de riesgo y las que presentan únicamente manchas de hematina en su superficie no se benefician del tratamiento endoscópico. Sin embargo, el tema de las úlceras con un coágulo adherido sigue siendo motivo de debate. Inicialmente, el metaanálisis de Cook et al<sup>9</sup> no observó que el tratamiento endoscópico redujera la recidiva hemorrágica en pacientes con hemorragia digestiva y úlcera con un coágulo adherido. Posteriormente, Laine et al<sup>10</sup>

demonstraron que la tasa de recidiva hemorrágica en pacientes con coágulo adherido resistente a la irrigación que recibieron un adecuado tratamiento médico era muy baja. Dos estudios aleatorizados recientes han demostrado, sin embargo, que el tratamiento endoscópico reduce la tasa de recidiva hemorrágica también en este grupo de pacientes. Bleau et al<sup>11</sup> aleatorizaron a 56 pacientes con úlcera hemorrágica y coágulo adherido a tratamiento médico o endoscópico con esclerosis con adrenalina de la base del coágulo, seguida de movilización mecánica de éste y tratamiento térmico de los estígmas endoscópicos cuando quedaban al descubierto. La tasa de recidiva hemorrágica fue del 34% en el grupo que recibió tratamiento médico y del 5% en el grupo que recibió tratamiento endoscópico. Jensen et al<sup>12</sup> aleatorizaron a 32 pacientes con hemorragia grave y un coágulo adherido que no se desprendió con lavado de tratamiento médico o adrenalina, movilización del coágulo y coagulación. La tasa de recidiva fue del 35% en el grupo de tratamiento médico y del 0% en el grupo de tratamiento endoscópico. Aunque un reciente estudio retrospectivo en condiciones de práctica clínica parece también confirmar estos resultados<sup>13</sup>, no todos los autores están de acuerdo en la eficacia del tratamiento endoscópico en la úlceras hemorrágicas con un coágulo adherido<sup>14</sup>. Sin embargo, el tratamiento endoscópico agresivo parece la opción más razonable en pacientes con úlcera hemorrágica y coágulo adherido dado que: *a*) es un tratamiento con muy pocas complicaciones; *b*) muchos de los pacientes presentan un vaso visible bajo el coágulo<sup>15</sup> y, por último, *c*) existe una evidencia razonable de la eficacia de dicho abordaje agresivo.

***Comparado con la utilización de un único método endoscópico aislado, el tratamiento combinado asociando inyección de adrenalina a un segundo tratamiento hemostático reduce la tasa de recidiva hemorrágica, de cirugía y la mortalidad de la hemorragia digestiva (nivel de evidencia 1a)***

Los estudios iniciales que compararon básicamente la inyección endoscópica de sustancias esclerosantes o vasoconstrictoras con los tratamientos térmicos o con láser no encontraron diferencias entre los distintos métodos endoscópicos<sup>9</sup>. Una serie de metaanálisis realizados para un reciente consenso internacional sobre hemorragia digestiva confirman estos resultados<sup>7</sup>. Con los años, muchas de las unidades de endoscopia adoptaron tratamiento endoscópico combinado. Así, la combinación de adrenalina y un segundo esclerosante es muy popular en nuestro medio, mientras que en Estados Unidos y en Japón se utiliza más a menudo la combinación de inyección de adrenalina y un método térmico. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento combinado es ampliamente utilizado, su eficacia ha sido motivo de debate. Incluso en reuniones de consenso recientes no se recomendaba el tratamiento combinado o incluso se señalaba que éste no es superior a la inyección de adrenalina aislada y que su aplicación podría aumentar la tasa de complicaciones<sup>3,6</sup>. Ante esta situación, y tras las discusiones de la conferencia de consenso

celebrada por las sociedades catalanas de cirugía, endoscopia y digestología<sup>3</sup>, nuestro grupo se propuso valorar si la evidencia científica favorecía el uso del tratamiento combinado mediante un metaanálisis<sup>16</sup>. Los resultados, que incluían 16 estudios y más de 1.600 pacientes<sup>17-32</sup>, demostraron claramente que el tratamiento combinado reduce el riesgo de recidiva hemorrágica del 18,4 al 10,6% (OR, 0,53; IC del 95%, 0,40-0,69; NNT = 13), la necesidad de cirugía urgente del 11,3 al 7,6% (OR, 0,64; IC del 95%, 0,46-0,90; NNT = 27) y la mortalidad del 5,1 al 2,6% (OR, 0,51; IC del 95%, 0,31-0,84; NNT = 40). Un subanálisis mostró que la reducción de la recidiva hemorrágica y de la mortalidad se observaba independientemente de si el tratamiento asociado a la adrenalina era la inyección endoscópica de cualquier otra sustancia, un método térmico o un método mecánico (hemoclip). Se observó una reducción del riesgo de hemorragia más acentuada en pacientes con signos de alto riesgo endoscópico o cuando no se empleaba sistemáticamente un *second look* endoscópico, aunque la reducción fue significativa para todos los grupos. Finalmente, la tasa de complicaciones fue extremadamente baja y similar para la inyección de adrenalina aislada que para el tratamiento combinado.

Existen pocos estudios que hayan comparado la inyección de un esclerosante, un método térmico aislado o la colocación de un hemoclip con el mismo tratamiento asociado a inyección de adrenalina. Los resultados de estos estudios apuntan también a que el tratamiento combinado obtiene mejores tasas de hemostasia<sup>7,27,33</sup>.

*El second look endoscópico en pacientes seleccionados puede reducir la tasa de recidiva hemorrágica (nivel de evidencia 5)*

Se han publicado 2 metaanálisis con resultados aparentemente discordantes con respecto de la eficacia del *second look* (realización de una nueva endoscopia programada y tratamiento endoscópico en caso de que persistan estígmas de riesgo alto) para reducir la recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico<sup>34,35</sup>. El primero de ellos observa una discreta pero significativa reducción del riesgo de recidiva hemorrágica, sin que disminuyan la tasa de cirugía ni la mortalidad<sup>34</sup>. El segundo metaanálisis pone en duda la eficacia del *second look* endoscópico<sup>35</sup>. Sin embargo, el *second look* endoscópico se ha mostrado eficaz en grupos de pacientes seleccionados de riesgo muy alto<sup>36</sup>, y un ensayo clínico amplio y bien diseñado, publicado recientemente y no incluido en los metaanálisis previos, parece confirmar su utilidad<sup>37</sup>. Además, la ventaja del tratamiento endoscópico combinado sobre la inyección de adrenalina aislada es menor en los estudios que realizan sistemáticamente una segunda endoscopia programada, lo que indirectamente sugiere que el *second look* ejerce un cierto efecto terapéutico<sup>16</sup>. Ante estos datos, la mayoría de los autores está de acuerdo en no recomendar una segunda endoscopia sistemática en los pacientes que han recibido tratamiento endoscópico. Sin embargo, el *second look* podría ser útil en pacientes con

criterios de muy alto riesgo (p. ej., aquellos con hipotensión o shock, hematemesis o sangre roja por sonda nasogástrica, hemorragia arterial en la endoscopia, o aquellos en los que por la localización de la úlcera o por la presencia de restos hemáticos el tratamiento inicial no resulta totalmente satisfactorio). Un reciente análisis económico indica que un enfoque de estas características podría resultar coste-efectivo<sup>38</sup>.

*En los pacientes que presentan una recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico inicial, un segundo tratamiento endoscópico es tan eficaz como la cirugía y se asocia a una reducción de las complicaciones (nivel de evidencia 1b)*

La mayoría de los estudios de cohortes sobre tratamiento endoscópico indican que la realización de un segundo tratamiento endoscópico en caso de recidiva hemorrágica tras la esclerosis consigue la hemostasia en alrededor del 50% de los casos, sin un aumento apreciable del número de complicaciones<sup>39,40</sup>. Un único ensayo clínico aleatorizado compara el retratamiento con la cirugía tras el fracaso de un primer tratamiento endoscópico. Lau et al<sup>41</sup> observaron que los pacientes en quienes se realizó un segundo tratamiento endoscópico presentaron un número significativamente menor de complicaciones y una reducción no significativa de la mortalidad, en comparación con aquellos que fueron aleatorizados a tratamiento quirúrgico. Por otro lado, tras 2 fracasos del tratamiento endoscópico el tratamiento de elección es la cirugía.

## Estrategias de manejo y tratamiento farmacológico

Dos aspectos importantes que pueden reducir la tasa de recidiva, las complicaciones y la mortalidad son el manejo adecuado de la hemorragia por úlcera péptica –incluida la reanimación temprana– y el tratamiento farmacológico mediante inhibidores de la bomba de protones.

*La resucitación hemodinámica agresiva y el manejo por grupos especializados reduce la mortalidad por hemorragia digestiva alta no varicosa (nivel de evidencia 2b)*

La atención al paciente con HDA por un equipo especialmente dedicado y con experiencia en el tema se ha considerado clásicamente un aspecto importante para mejorar el pronóstico del paciente. Sin embargo, escasea la evidencia científica que confirme esta opinión. Dos estudios de cohortes señalan que el manejo de estos pacientes por gastroenterólogos reduce la estancia y el coste de la asistencia<sup>42,43</sup>. Otros 2 estudios más recientes aportan una cierta evidencia sobre la utilidad de la reanimación temprana: en el primero, Barandarian et al<sup>44</sup> estudiaron a 2 cohortes consecutivas de pacientes con HDA. En el primer grupo, un facultativo específicamente entrenado actuaba tan sólo como observador y, en el segundo, colaboraba de forma activa en la reanimación del paciente,

haciendo especial hincapié en un resuscitación temprana e intensiva dirigida a obtener una estabilización hemodinámica. En el grupo que recibió tratamiento agresivo se registró una tasa inferior de complicaciones, en especial menos infartos de miocardio, y una mortalidad significativamente menor (del 3 frente al 11% en el grupo de no intervención). Un segundo estudio muestra que la mortalidad de la hemorragia digestiva en una unidad de hemorragias inglesa era notablemente menor que la observada en el registro nacional de hemorragias digestivas<sup>45</sup>.

*El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas reduce la tasa de recidiva hemorrágica (nivel de evidencia 1a)*

En un reciente metaanálisis Gisbert et al<sup>46</sup> confirmaron que la utilización de inhibidores de la bomba de protones a dosis altas es superior a los inhibidores H<sub>2</sub> y al placebo a la hora de reducir las tasas de recidiva hemorrágica y que su eficacia es mayor en pacientes con estigmas de riesgo endoscópico. Sin embargo, los estudios sobre el tema presentan una gran heterogeneidad, tanto desde el punto de vista del tratamiento asociado (en algunos de los estudios los pacientes recibían tratamiento endoscópico y en otros no) como desde el de las dosis y vías de administración (oral frente a intravenosa). A partir de estudios fisiopatológicos sabemos que las actividades proteolíticas y antieagregantes del jugo gástrico desaparece cuando el pH aumenta por encima de 6. Se ha postulado que la inhibición de la fibrinólisis resultante puede favorecer la estabilidad del coágulo y reducir la tasa de recidiva hemorrágica. Por este motivo, el objetivo del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con hemorragia digestiva ha sido mantener un pH intragástrico por encima de 6. Diversos estudios han demostrado que la pauta que más se aproxima a este grado de inhibición ácida ideal es la infusión de un bolo de 80 mg seguido por la infusión intravenosa de 8 mg/h tanto de omeprazol como de pantoprazol<sup>47-49</sup>. La duración recomendada de este tratamiento es de 72 h<sup>3,7</sup>. Barkun et al<sup>50</sup> presentaron en 2004 los resultados de un estudio multinacional en que se comparaba la infusión de pantoprazol intravenoso con la ranitidina para prevenir la recidiva hemorrágica tras la realización de tratamiento endoscópico. Aunque no se demuestra una reducción global de la tasa de recidiva hemorrágica, la infusión de pantoprazol disminuyó notablemente la tasa de recidiva en los pacientes con hemorragia arterial en la endoscopia (el 11 frente al 35%; p < 0,01).

**Perspectivas de futuro. ¿Qué necesitamos saber?**

A pesar de los notables avances en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica, quedan aún aspectos del tratamiento por resolver. Los más importantes se refieren a varias cuestiones del tratamiento de la úlcera hemorrágica.

En primer lugar, disponemos de tratamientos eficaces, pero queda por determinar claramente qué pacientes se

beneficiarán de tratamientos agresivos. Así, sabemos que los pacientes sin estigmas endoscópicos de riesgo presentan una recidiva hemorrágica prácticamente nula, por lo que es probable que la utilización de inhibidores de la bomba de protones en perfusión o de una segunda endoscopia no sólo no resulte beneficiosa, sino que probablemente aumente el riesgo de complicaciones<sup>3,7</sup>. Algo parecido sucede con los pacientes con vaso visible no hemorrágico sin hipotensión ni restos hemáticos en el estómago a quienes se realiza tratamiento endoscópico. Estos pacientes pueden incluso recibir tratamiento ambulatorio<sup>51</sup>. Queda por definir, por tanto, qué criterios utilizaremos para estratificar a los pacientes. Los índices de Rockall<sup>52</sup> o de Baylor<sup>53</sup> son las clasificaciones más utilizadas y podrían ser una herramienta importante, pero queda por definir si su capacidad de discriminación es suficiente y, en caso afirmativo, cuál será el punto de corte adecuado para discriminar qué pacientes requerirán un tratamiento agresivo<sup>54,55</sup>.

En segundo lugar, quedaría por dilucidar el tratamiento de los pacientes con hemorragia masiva en quienes la hemorragia es una urgencia vital y el tratamiento endoscópico no resulta posible, ya sea por la ocupación de la luz gastroduodenal por restos hemáticos o por la imposibilidad de estabilizarlos hemodinámicamente. Estos pacientes presentan una elevada mortalidad perquirúrgica y no disponemos de tratamiento eficaces hasta el momento. Hace poco se ha descrito la elevada eficacia hemostática del factor VII activado recombinante en pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas o con trastornos de la coagulación<sup>56</sup>. Por su mecanismo de acción, induce un rápido incremento de la formación del coágulo selectivamente en el punto de la hemorragia, por lo que podría ser una herramienta útil en el manejo de estos pacientes<sup>57</sup>. La potencial utilidad de este nuevo tratamiento está todavía por explorar.

Un tercer punto de incertidumbre es el tratamiento de la recidiva hemorrágica en pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico. Sabemos que la cirugía comporta una morbilidad y una mortalidad elevadas. La embolización transarterial se ha venido utilizando durante años como una alternativa en los pacientes cuyo riesgo quirúrgico no permitía la intervención, que inicialmente presentaba un número importante de complicaciones<sup>58</sup>. Sin embargo, en los últimos años el tratamiento transarterial ha refinado su técnica y es posible realizar embolizaciones supraselectivas con una morbilidad y mortalidad que podrían ser inferiores a los riesgos de la cirugía<sup>59-61</sup>. La comparación entre cirugía y embolización en el fracaso del tratamiento endoscópico requerirá futuros estudios.

Finalmente, dentro del tratamiento endoscópico, el estado del conocimiento actual no permite identificar si existe algún tratamiento asociado a la adrenalina que sea superior a otro. La comparación de diversos métodos, como la inyección de un esclerosante o trombina, los distintos métodos térmicos o mecánicos o algunos nuevos métodos endoscópicos que han presentado resultados prometedores en estudios preliminares, tales como la coagulación monopolar con pinza de *hot biopsy*<sup>62</sup>, requerirá nuevos es-

tudios. Sin embargo, una dificultad técnica para la realización de estos estudios es que, con unas tasas de curación de aproximadamente el 90%, la máxima diferencia esperable entre tratamientos será de alrededor del 5-10%. Esto significa que los estudios para comparar nuevas técnicas tendrían que incluir a un mínimo de 300 a 650 pacientes, una muestra relativamente amplia que requerirá un esfuerzo de colaboración entre centros.

## CONCLUSIONES

El tratamiento endoscópico, y en especial el tratamiento que combina la inyección de adrenalina y un segundo método endoscópico, es el tratamiento de referencia en los pacientes con úlcera hemorrágica. El tratamiento endoscópico es eficaz en pacientes con hemorragia activa, vaso visible y también en aquéllos con un coágulo adherido. El tratamiento con perfusión intravenosa de un inhibidor de la bomba de protones reduce la tasa de recidiva hemorrágica y está indicado en los casos de riesgo moderado o alto de recidiva. En estos casos, y en pacientes seleccionados, el *second look* endoscópico con tratamiento repetido si persisten los estigmas de alto riesgo puede reducir aún más el riesgo de hemorragia. Todos estos tratamientos parecen más eficaces si se acompañan de una estabilización hemodinámica temprana y de una atención por parte de personal experimentado en el manejo de estos pacientes. Serán necesarios nuevos estudios para determinar qué pacientes se beneficiarán de un tratamiento más agresivo y quiénes no lo requieren, y cuál es el tratamiento más eficaz asociado a la inyección inicial de adrenalina. También son necesarios nuevos avances en el tratamiento de la hemorragia masiva y de los fracasos del tratamiento endoscópico, que en estos momentos son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad asociadas a la HDA no varicosa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Papp JP. Endoscopic electrocoagulation in upper gastrointestinal hemorrhage. A preliminary report. JAMA. 1974;230:1172-3.
- Soehendra N, Werner B. New technique for endoscopic treatment of bleeding gastric ulcer. Endoscopy. 1977;8:85-7.
- Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:70-85.
- Exon DJ, Chung SC. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:77-98.
- Mascort JJ, Marzo M, Alonso-Coello P, Barenys M, Carballo F, Fernández M, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:571-613.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut. 2002;51 Suppl 4:1-6.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2003;139:843-57.
- Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. JAMA. 1990;264:494-9.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. Gastroenterology. 1992;102:139-48.
- Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. Gastrointest Endosc. 1996;43:107-10.
- Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. Gastrointest Endosc. 2002;56:1-6.
- Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. Gastroenterology. 2002;123:407-13.
- Bini EJ, Cohen J. Endoscopic treatment compared with medical therapy for the prevention of recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. Gastrointest Endosc. 2003;58:707-14.
- Laine L. Treatment of nonvariceal upper GI hemorrhage: what's happening in the real world. Am J Gastroenterol. 2004;99:1247-9.
- Freeman ML, Cass OW, Peine CJ, Onstad GR. The non-bleeding visible vessel versus the sentinel clot: natural history and risk of rebleeding. Gastrointest Endosc. 1993;39:359-66.
- Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. Gastroenterology. 2004;126:441-50.
- Balanzo J, Villanueva C, Sainz S, Espinés JC, Méndez C, Guarner C, et al. Injection therapy of bleeding peptic ulcer. A prospective, randomized trial using epinephrine and thrombin. Endoscopy. 1990;22:157-9.
- Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. Gut. 1994;35:608-10.
- Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc. 1999;49:13-8.
- Chung SC, Leung JW, Leong HT, Lo KK, Li AK. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers: a randomized trial. Gastrointest Endosc. 1993;39:611-5.
- Chung SC, Leong HT, Chan AC, Lau JY, Yung MY, Leung JW, et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc. 1996;43:591-5.
- Chung SS, Lau JY, Sung JJ, Chan AC, Lai CW, Ng EK, et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. BMJ. 1997;314:1307-11.
- Garrido A, Guerrero FJ, Perianes C, Arenas FJ, Palomo S. Inyección local terapéutica en la úlcera gastroduodenal sanguinante; estudio comparativo de adrenalina frente adrenalina más agente esclerosante. Rev Esp Enferm Dig. 2002;94:395-400.
- Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. Gastroenterology. 1996;111:623-8.
- Lee MH, Jung HY, Yang SK, Kim HR, Homg WS, Min YI. Epinephrine alone versus epinephrine plus ethanol for injection therapy of bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc. 1997;45:A283.
- Lin HJ, Perng CL, Lee SD. Is sclerosant injection mandatory after an epinephrine injection for arrest of peptic ulcer haemorrhage? A prospective, randomised, comparative study. Gut. 1993;34:1182-5.
- Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. Gut. 1999;44:715-9.
- Loizou LA, Bown SG. Endoscopic treatment for bleeding peptic ulcers: randomised comparison of adrenaline injection and

- adrenaline injection + Nd:YAG laser photocoagulation. *Gut*. 1991;32:1100-3.
29. Pescatore P, Jornod P, Borovicka J, Pantoflickova D, Suter W, Meyenberger C, et al. Epinephrine *versus* epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:348-53.
  30. Sollano JD, Ang VN, Moreno JA. Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers: 1:10000 adrenalin injection *versus* 1:10000 adrenalin + 1% aethoxysclerol injection *versus* heater probe. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26 Suppl 3:83-5.
  31. Villanueva C, Balanzó J, Espinós JC, Fábregas E, Sainz S, González D, et al. Endoscopic injection therapy of bleeding ulcer: a prospective and randomized comparison of adrenaline alone or with polidocanol. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17:195-200.
  32. Villanueva C, Balanzé J, Sabat M, Gallego A, Ortiz G, Soriano G, et al. Injection therapy alone or with endoscopic hemoclip for bleeding peptic ulcer. Preliminary results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 1996;50:A281.
  33. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14:391-410.
  34. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:62-7.
  35. Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18:401-4.
  36. Saeed ZA, Cole RA, Ramírez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy*. 1996;28:288-94.
  37. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut*. 2003; 52:1403-7.
  38. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:86-97.
  39. Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo DJ. Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut*. 1996;39:155-8.
  40. Brullet E, Calvet X, Campo R, Rue M, Catot L, Donoso L. Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:111-6.
  41. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, 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.
  42. Pardo A, Durández R, Hernández M, Pizarro A, Hombrados M, Jiménez A, et al. Impact of physician specialty on the cost of nonvariceal upper GI bleeding care. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1535-42.
  43. Quirk DM, Barry MJ, Aserkoff B, Podolsky DK. Physician specialty and variations in the cost of treating patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1997;113: 1443-8.
  44. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczyllas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:619-22.
  45. Sanders DS, Perry MJ, Jones SG, McFarlane E, Johnson AG, Gleeson DC, et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:487-94.
  46. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors *versus* H<sub>2</sub>-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:917-26.
  47. Hasselgren G, Keelan M, Kirdeikis P, Lee J, Rohss K, Sinclair P, et al. Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric pH-metry study with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:601-6.
  48. Huggins RM, Scates AC, Latour JK. Intravenous proton-pump inhibitors *versus* H-2-antagonists for treatment of GI bleeding. *Ann Pharmacother*. 2003;37:433-7.
  49. Van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Luhmann R, et al. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2635-41.
  50. Barkun A, Racz I, Van Rensburg C, Beglinger C, Kupcinskas L, Schaefer-Preuss S, et al. Prevention of peptic ulcer rebleeding using continuous infusion of pantoprazole *versus* ranitidine: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-group comparison. *Gastroenterology*. 2004;126:A78.
  51. Brullet E, Campo R, Calvet X, Guell M, García-Monforte N, Cabrol J. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;60:15-21.
  52. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
  53. Saeed ZA, Ramírez FC, Hepps KS, Cole RA, Graham DY. Prospective validation of the Baylor Bleeding Score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic-ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995;41:561-5.
  54. Shah VH, Stevens PD, Milkes DE, Onime GD, Bozworth B, Factor S, et al. Validation of the Rockall and Baylor Bleeding team scores in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:AB169.
  55. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2004;36:271-7.
  56. Thabut D, De Franchis R, Bendtsen F, D'Amico G, Albillas A, Abraldes JG, et al. Efficacy of activated recombinant factor VII (rFVIIa; Novoseven (R)) in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. *Gastroenterology*. 2003;124:A697.
  57. Paramo JA, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Pharmacological alternatives to blood transfusion: what is new about? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
  58. Hartemann E, Lyonnet D, Rousson A, Rigal D, Valla S. Ulcerative digestive hemorrhage treated by arterial embolization in a 10-year-old child. *Pediatrie*. 1981;36:147-52.
  59. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg*. 2002;168:384-90.
  60. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolization can often substitute surgery in bleeding ulcer. When endoscopic hemostasis is not successful an alternative emergency treatment is needed. *Lakartidningen*. 2004;101:768-72.
  61. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, Menchen P, Catalina MV, Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15:447-50.
  62. Soon MS, Wu SS, Chen YY, Fan CS, Lin OS. Monopolar coagulation *versus* conventional endoscopic treatment for high-risk peptic ulcer bleeding: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:323-9.