

Eritromicina preendoscópica en la hemorragia digestiva alta

JOSÉ RAMÓN FORUNY OLCINA^a Y AGUSTÍN ALBILLOS MARTÍNEZ^b

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. España.

^bServicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. España.

La endoscopia urgente es una herramienta esencial en el manejo de los pacientes con hemorragia digestiva alta¹. Cuando la hemorragia es grave, la presencia de sangre y coágulos en la cavidad gástrica con frecuencia interfiere la evaluación endoscópica, dificulta la aplicación de técnicas hemostáticas e incrementa el riesgo de aspiración bronquial^{2,3}. El lavado del estómago utilizando suero salino o agua a través de una sonda nasogástrica suele emplearse para reducir el contenido hemático presente en la cavidad gástrica, aunque es una medida ineficaz en más de la mitad de los pacientes⁴. En los últimos años, se han publicado varios trabajos que han estudiado la eficacia de la administración intravenosa de un potente procinético, como es la eritromicina, antes de la endoscopia urgente para mejorar la visualización de la cavidad gástrica e incrementar la precisión diagnóstica⁵⁻¹¹.

Puntos clave

- La presencia de sangre y coágulos en la cavidad gástrica interfiere la evaluación endoscópica de los pacientes con hemorragia digestiva alta, dificulta la aplicación de las técnicas hemostáticas e incrementa el riesgo de aspiración bronquial.
- La administración intravenosa de eritromicina (125-250 mg) 15-30 min antes de la endoscopia urgente acelera el vaciamiento gástrico y aclara el contenido hemático de la cavidad gástrica, lo que mejora la calidad de la endoscopia y disminuye la necesidad de segunda endoscopia.
- La mejora de la visión endoscópica asociada al uso de eritromicina no se traduce en una reducción significativa en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad de los pacientes con hemorragia digestiva.
- El perfil de seguridad de la eritromicina administrada por vía intravenosa minutos antes de la endoscopia es excelente.
- La administración de eritromicina a pacientes con hemorragia digestiva antes de la endoscopia oral es una medida con una excelente relación coste-beneficio, y su uso es recomendable en los pacientes con hemorragia digestiva activa y grave en los que es previsible encontrar sangre abundante en la cavidad gástrica.

Propiedades y efectos adversos de la eritromicina

La eritromicina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, que además actúa como agonista del receptor de la motilina, lo que le confiere propiedades gastrocinéticas. Pocos minutos después de la inyección intravenosa de eritromicina, se producen contracciones de la musculatura gástrica que aceleran el vaciamiento del estómago^{12,13}.

A diferencia de lo que ocurre con otros antibióticos, la incidencia de reacciones alérgicas graves por eritromicina es baja. En menos del 2% de los casos en que se administra por vía intravenosa, pueden aparecer en la piel reacciones exantemáticas de tipo urticariforme de carácter leve. Los efectos secundarios gastrointestinales asociados a la eritromicina (dolor abdominal, vómitos, diarrea) son más frecuentes cuando se administra por vía oral¹⁴. Únicamente debe evitarse su administración en pacientes con hipopotasemia, con intervalo QT prolongado o en tratamiento con determinados fármacos que podrían prolongar el QT (disopiramida, quinidina, astemizol, terfenadina), por riesgo de taquicardias ventriculares. Para minimizar la aparición de reacciones adversas, cuando se administra por vía intravenosa, se recomienda diluir el fármaco como mínimo en 100 ml de suero salino al 0,9%, emplear concentraciones de 1-5 mg/ml y realizar la infusión en un periodo > 20 min¹⁵. La aparición de resistencias bacterianas asociadas a la administración de una sola dosis de eritromicina antes de la endoscopia es poco probable, entre otras cosas, por su corta vida media en sangre (3,5 h)¹⁴.

Eritromicina en pacientes con hemorragia digestiva alta

La utilidad de los fármacos procinéticos (eritromicina y metoclopramida) antes de la endoscopia en el paciente con hemorragia digestiva ha sido evaluada en un reciente metaanálisis, en el cual se concluye que su administración intravenosa disminuye significativamente el número de segundas endoscopias¹⁶. No obstante, los resultados respecto a la metoclopramida deben interpretarse con cautela, debido a que el número de pacientes tratados con este fármaco incluidos en el metaanálisis es muy reducido (n = 28) y proceden de dos trabajos publicados sólo en forma de resumen^{11,17}.

Respecto a la eritromicina, existen cuatro ensayos clínicos controlados que incluyen a un total de 365 pacientes con hemorragia digestiva activa (hematemesis, sangre en el lavado gástrico, inestabilidad hemodinámica, hemoglobina < 11 g/dl), cuyos resultados se resumen en la tabla 1⁸⁻¹¹. Las dosis de eritromicina empleadas oscilan entre 125 y 250 mg, que se administran entre 20 y 120 min antes del procedimiento. El análisis global de los resultados de dichos trabajos muestra que la administración de eritromicina reduce significativamente la necesidad de segunda endoscopia para identificar el origen de la hemorragia (*odds ratio* = 0,55; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,94). Por el contrario, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en otras variables analizadas, como la duración de la endoscopia, la estancia hospitalaria, el número de concentrados de hemáties transfundidos, la necesidad de cirugía y la mortalidad¹⁶ (tabla 1). Por otro lado, cabe destacar el excelente perfil de seguridad mostrado por la eritromicina en estos ensayos, donde se registraron tasas de efectos adversos similares a las observadas con el placebo, y no se produjeron efectos secundarios graves⁸⁻¹¹. Esta forma de administración de la eritromicina es una medida coste-efectiva en el manejo de los pacientes con hemorragia digestiva alta, debido a que reduce significativamente una variable objetiva relacionada con la potencia diagnóstica de la endoscopia, como es el número de segundas endoscopias, apenas causa efectos adversos y su coste es escaso¹⁸.

Eritromicina en la hemorragia digestiva en la cirrosis

El empleo de eritromicina en los pacientes con hemorragia digestiva y cirrosis hepática genera cierta controversia. La mayoría de estos pacientes sangran por varices esofágicas y hay quienes consideran que la presencia de contenido hemático en la cavidad gástrica no debe interferir con el diagnóstico ni con la aplicación de terapéutica endoscópica^{19,20}. Además, según estos mismos autores, la eritromicina resulta poco efectiva para eliminar los restos hemáticos del *fundus* gástrico en aproximadamente una

cuarta parte de los pacientes y, por lo tanto, tampoco facilita el diagnóstico de varices fúndicas en este grupo de pacientes¹⁹. A pesar de estos argumentos, los resultados de los estudios controlados en que se evalúa el papel de la eritromicina preendoscópica en el paciente con cirrosis y hemorragia respaldan la utilización de este fármaco. Estos estudios se resumen en la tabla 2 e incluyen un subgrupo de pacientes con cirrosis pertenecientes a un ensayo realizado en pacientes con hemorragia digestiva de diferentes causas⁹ y pacientes de otro ensayo específicamente diseñado en enfermos con cirrosis y hemorragia digestiva²¹. Este último es un ensayo a doble ciego en el que se aleatorizó a 102 pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta a recibir eritromicina (125 mg) o placebo antes de la endoscopia. El grupo tratado con eritromicina presentó con más frecuencia un estómago completamente limpio en el momento de la endoscopia (el 46,8 frente al 23,3%; $p < 0,05$), por lo que no es de extrañar que en este grupo la endoscopia durase menos (19 frente a 26 min; $p < 0,01$) y hubiera menor necesidad de segunda endoscopia (el 4 frente al 9%), aunque en este estudio las diferencias en esta variable no fueron significativas. Es de destacar que en este ensayo la administración de eritromicina se asoció a una menor tasa de neumonía aspirativa (0 frente al 4,7%, diferencia no significativa) e incluso de estancia hospitalaria (3,5 frente a 5,1 días; $p < 0,01$)²¹.

Conclusiones

La administración intravenosa de eritromicina (125-250 mg, 3 mg/kg) 15-30 min antes de realizar una endoscopia oral en un paciente con hemorragia digestiva alta es una medida eficaz para limpiar la cavidad gástrica de restos de sangre y mejorar la capacidad diagnóstica de la endoscopia urgente, con lo que se reduce la necesidad de segunda endoscopia. Los pacientes que probablemente van a obtener mayor beneficio de este tratamiento son los que presentan una hemorragia digestiva activa y grave, como los que muestran hematemesis, sangre en el aspirado por sonda nasogástrica o inestabilidad hemodinámica. Este beneficio de la eritromicina es extensible a los pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva.

Tabla 1. Estudios controlados y aleatorizados que comparan la eritromicina con el placebo antes de la endoscopia urgente en la hemorragia digestiva

Autor	Tipo de estudio	Dosis de eritromicina	Pacientes, n	Necesidad de segunda endoscopia, n/N (%)		Estómago vacío, n/N (%)		Estancia hospitalaria (días)	
				Eritromicina	Control	Eritromicina	Control	Eritromicina	Control
Coffin, 2002 ⁸	ECA, abierto, eritromicina frente a sin tratamiento	3 mg/kg i.v. 30-60 min antes de la endoscopia	41	3/19	10/22	19/19	20/22	6	7
Frossard, 2002 ⁹	ECA, doble ciego	250 mg i.v. 20 min antes de la endoscopia	105	6/51	17/54	42/51	18/54	10,2	12,2
Carbonell, 2006 ¹⁰	ECA, doble ciego	250 mg i.v. 15 min antes de la endoscopia	99	12/49	12/50	34/49	24/50	7,5	7,6
Habashi, 2007 ^{11*}	ECA, doble ciego	—	30	1/15	3/15	13/15	10/15	—	—
Total			275	22/134 (16)	42/141 (29)	108/134 (80)	72/141 (51)		

ECA: estudio controlado y aleatorizado.
*Publicaciones en forma de resumen.

Tabla 2. Estudios controlados que comparan la eritromicina con el placebo antes de la endoscopia urgente en la hemorragia digestiva de pacientes con cirrosis

Autor	Tipo de estudio	Dosis de eritromicina	Pacientes, n	Necesidad de segunda endoscopia, n/N (%)		Estómago vacío, n/N (%)		Estancia hospitalaria (días)	
				Eritromicina	Control	Eritromicina	Control	Eritromicina	Control
Frossard, 2002 ⁹	ECA, doble ciego	250 mg i.v. 20 min antes de la endoscopia	32	1/13	9/19	12/13	4/19	15,4	17.3
Altraif, 2009 ²¹	ECA, doble ciego	125 mg i.v. 30 min antes de la endoscopia	90	2/47	4/43	23/47	10/43	19	26
Total			122	3/60 (5)	13/62 (21)	35/60 (58)	14/62 (22)		

ECA: estudio controlado y aleatorizado.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis

1. 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.
2. Cheng CL, Lee CS, Liu NJ, Chen PC, Chiu CT, Wu CS. Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2002;34:527-30.
3. Chung YF, Wong WK, Soo KC. Diagnostic failures in endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg.* 2000;87:614-7.
4. Lee SD, Kearney DJ. A randomized controlled trial of gastric lavage prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:861-5.
5. Lawrence SP, McNally PR. Intravenous erythromycin to clear the stomach of obstructing clot. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:774-5.
6. Aubertin JM, Levoir D, Becheur H, Bloch F, Petite JP. Value of intravenous erythromycin before gastroscopy in the upper digestive hemorrhage. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995;19:645-6.
7. Nion I, Andant C, Jouet P, Lepout J, Soulé JC. Role of intravenous erythromycin in the preparation for endoscopy in case of upper digestive hemorrhage. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:554-5.
8. ● Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Lainé MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:174-9.
9. ●● Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2002;123:17-23.
10. ● Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1211-5.
11. Habashi SL, Lambiase LR, Kottoor R. Prokinetics infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind & placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:S526.
12. Catnach SM, Fairclough PD. Erythromycin and the gut. *Gut.* 1992;33:397-401.
13. Peeters TL. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology.* 1993;105:1886-99.
14. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf.* 1993;9:346-64.
15. Tschida SJ, Guay DR, Straka RJ, Hoey LL, Johanning R, Vance-Bryan K. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 1996;16:663-74.
16. ●● Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1138-45.
17. Sussman DA, Deshpande AR, Parra JL. Intravenous metoclopramide to increase mucosal visualization during endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB247.
18. Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1371-7.
19. Das A. Should erythromycin be administered before endoscopy for acute upper gastrointestinal hemorrhage? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:358-9.
20. 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.
21. ●● Altraif IH, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind trial, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:245-50.

Bibliografía recomendada

Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002;123:17-23.

Primer estudio prospectivo, controlado y aleatorizado con diseño a doble ciego donde se demuestra la mayor eficacia de la eritromicina preendoscópica frente a placebo para mejorar la visión endoscópica y reducir el número de revisiones endoscópicas frente a placebo en los pacientes con hemorragia digestiva.

Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1211-5.

Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado donde se cuestiona el beneficio clínico de la eritromicina en reducción de estancia hospitalaria y mortalidad, a pesar de constatar un beneficio claro en la visión endoscópica tras la administración del fármaco.

Altraif IH, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind trial, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:245-50.

Único ensayo prospectivo, aleatorizado y a doble ciego que incluyó exclusivamente a pacientes diagnosticados de cirrosis hepática con hemorragia digestiva en el que la eritromicina preendoscópica mostró claros beneficios respecto al grupo placebo.

Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1138-45.

Metaanálisis de los estudios controlados publicados sobre fármacos procinéticos en la hemorragia digestiva en el que se demuestra que la eritromicina reduce el número de revisiones endoscópicas tras la endoscopia urgente.