

## Endoclips vs adrenalina en pequeños o grandes volúmenes en sangrado recurrente por úlcera péptica

Felipe Recabarren H.<sup>1</sup>, Alex Vásquez A.<sup>1</sup>, Bernardita Elicer R.<sup>1</sup>, Fernanda Loyola L.<sup>1</sup>, Nicolás Quinteros M.<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz P.<sup>2</sup> y Ricardo Cruz U.<sup>3</sup>

### Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.  
<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 10 de mayo de 2016  
Aceptado: 29 de mayo de 2016

**Correspondencia a:**  
Dr. Ricardo Cruz Urrutia  
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta #367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56] 2-2354 3820  
rcruz@uc.cl

#### Pregunta Clínica

En pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) por úlcera péptica Forrest IIa ¿es más efectivo el uso de *endoclips* en comparación a la inyección endoscópica de adrenalina (epinefrina) en pequeños o grandes volúmenes para evitar la recurrencia de sangrado?

Para dar respuesta a la interrogante planteada se revisará el artículo: Ljubcic N., et al. *Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding*. World J Gastroenterol 2012; 18: 2219-24<sup>1</sup>.

#### Contexto

La hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a úlcera péptica es una condición médica frecuente, que se asocia a una importante morbilidad, mortalidad y altos costos en la atención de salud<sup>2,3</sup>. En efecto, la úlcera péptica constituye hasta 70% de los casos de HDA no variceal<sup>1</sup>. La incidencia de úlcera péptica (UP) y el sangrado asociado a ésta han disminuido debido al adecuado tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (HP) y el uso masificado de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Sin embargo, existen otros factores de riesgo como el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINÉs), estrés fisiológico, tabaquismo y malos hábitos higiénicos, cuya presencia han contribuido a mantener esta patología como un problema de salud prevalente en nuestra población<sup>4,5</sup>. De los factores previamente mencionados, la infección por HP constituye el principal factor de riesgo de UP. Se estima que en Chile 73% de la población asintomática se encuentra infectada por HP, de los cuales 15% desarrollará úlcera péptica y 10-15% de estos casos presentará una hemorragia digestiva alta<sup>6,7</sup>.

El 80% de las HDA no variceales presentarán un curso auto-limitado, sin re-sangrado tras el manejo médico. No obstante, el resto de los pacientes puede

evolucionar con sangrado masivo, persistente o recurrente, de no mediar con tratamiento endoscópico.

En las últimas décadas la terapia endoscópica ha incluido el uso de diferentes técnicas hemostáticas, entre las cuales destacan la inyectoterapia (ej. adrenalina), coagulación termal (ej. electrocoagulación bipolar) y la terapia mecánica (ej. *endoclips*)<sup>8</sup>. En cuanto a la elección de la técnica, la literatura internacional ha respaldado el tratamiento endoscópico doble como terapia estándar dado los mejores resultados comparados con monoterapias<sup>8-10</sup>.

El interés que suscita la elección del tratamiento endoscópico, ha llevado a la realización de diversos estudios para comparar la recurrencia de sangrado, estadía hospitalaria y mortalidad en pacientes con HDA por úlcera péptica. La presente revisión analiza un estudio reciente que comparó el tratamiento endoscópico con *endoclips vs* adrenalina en este escenario clínico.

#### Métodos

##### Características Generales

**Pacientes:** 150 pacientes adultos que presentaron hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica, entre enero de 2005 y diciembre de 2009. Se sospechaba HDA por hematemesis, melena o hematoquecia y se confirmaba mediante una endoscopia digestiva alta (EDA) realizada durante las primeras 6 h desde el ingreso. Se incluyeron aquellos que presentaban HDA no variceal con úlcera péptica con vaso visible (Forrest IIa)<sup>11</sup> y estigmas mayores de sangrado (material con aspecto de "café molido" o sangre fresca en estómago y/o duodeno). Se excluyeron todos los pacientes que tuviesen comorbilidades mayores o enfermedades terminales; pacientes sin capacidad de consentir o que negaran el consentimiento para el procedimiento endoscópico; cáncer gástrico y otros estigmas endoscópicos de sangrado por UP que no correspondieran a una lesión Forrest IIa.

**Intervención:** Aleatorización en tres grupos:

- *Grupo 1:* Pacientes tratados endoscópicamente con inyecciones de pequeños volúmenes de adrenalina (15-25 ml) en solución 1:10.000 alrededor del vaso visible (n = 50). Cada inyección de 2 a 4 ml fue realizada a 2-3 mm de distancia del vaso.
- *Grupo 2:* Pacientes tratados endoscópicamente con inyecciones de grandes volúmenes de adrenalina (30-40 ml) en solución 1:10.000, con aplicación similar a la mencionada en el grupo 1 (n = 50).
- *Grupo 3:* Pacientes tratados endoscópicamente con *endoclips* (n = 50).

#### Resultados

- El *outcome* primario fue la recurrencia del sangrado, definida como la presencia de alguno de los siguientes signos de sangrado activo: hematemesis de sangre fresca, melena, hematoquecia, aspiración de sangre por la sonda nasogástrica, inestabilidad en signos vitales y reducción mayor de 2 g/dL de hemoglobina (Hb) en un período de 24 h (recurrencia temprana) o más de 7 días (recurrencia tardía) posterior a la estabilización inicial de frecuencia cardíaca, presión arterial y concentración de Hb.
- Los *outcomes* secundarios fueron: la tasa de hemostasia definida como la ausencia de cualquier signo de hemorragia ocurrida dentro de los primeros 10 min tras el tratamiento endoscópico respectivo, la tasa de hemostasia permanente definida como la ausencia de sangrado recurrente dentro de los 30 días posteriores al tratamiento hemostático endoscópico, la necesidad de cirugía de urgencia, la mortalidad global a 30 días, la mortalidad relacionada al sangrado, los requerimientos de transfusión de hemoderivados (ml) y la estadía hospitalaria (días).

#### Evaluación de validez interna

*Diseño:* Ensayo clínico aleatorizado.

*Aleatorización:* Se realizaba al momento de la endoscopia, donde un individuo no involucrado con el procedimiento abría sobres sellados y numerados que contenían las asignaciones de tratamiento generadas por aleatorización. Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización, dado que fue generada de manera centralizada por programa computacional.

*Grupos similares en variables conocidas:* Sí, pues no hubo diferencias significativas entre los grupos analizados con respecto a edad, sexo, tamaño de úlcera, localización, infección confirmada por *H. pylori*, consumo de AINEs, consumo de alcohol, presencia de *shock*, estigmas de sangrado, historia de úlcera péptica previa, sangrado por úlcera péptica previa, comorbilidades o niveles de hemoglobina al ingreso.

*Ciego:* Una vez realizado el procedimiento, los médicos tratantes durante la hospitalización fueron ciegos respecto al tratamiento endoscópico practicado. Debido a la intervención realizada, el endoscopista no fue ciego. Sin embargo, éstos fueron informados respecto al grupo asignado a cada paciente en la sala de endoscopia. Se desconoce si los pacientes, adjudicadores de eventos y los analistas fueron ciegos durante el proceso.

*Seguimiento:* No fue descrito el porcentaje de seguimiento a 30 días del ingreso ni los métodos empleados con este fin.

*Escenario:* Fue desarrollado en sólo un centro; Hospital Universitario de Zagreb, Croacia.

*Tipo de análisis de resultados:* Por intención de tratar.

*Interrumpido precozmente por beneficio:* No.

#### Co-intervenciones:

- Todos los pacientes, en forma posterior al tratamiento y hemostasia inicial, fueron hospitalizados y tratados por un médico ciego respecto al tratamiento endoscópico recibido. Todos los pacientes recibieron terapia con IBP: Pantoprazol 80 mg intravenoso (IV) en bolo, y luego 40 mg IV cada 8 h por al menos 48 h, seguidos de 40 mg diarios por vía oral, o Esomeprazol 80 mg IV en bolo y luego 40 mg IV cada 8 h por al menos 48 h, seguidos de 20 mg una vez al día por vía oral.
- A todos los pacientes que presentaran sangrado recurrente se les aplicó *endoclips*.
- En caso de persistir el sangrado, se realizaron cirugías de urgencia para detener la hemorragia.

#### Resultados

Los principales resultados del estudio se muestran en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

#### Comentarios

*General:* Aunque estudios previos mostraron que la inyección de grandes volúmenes de adrenalina vs pequeños volúmenes disminuye la recurrencia del sangrado en HDA, este trabajo no obtuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos volúmenes<sup>12,13</sup>. Además, el uso de *endoclips* en este trabajo disminuyó significativamente el riesgo de re-sangrado al compararlo con inyectoterapia. No se observó diferencias significativas en cirugía de urgencia ni mortalidad.

*Riesgo de sesgo:* Desde el punto de vista metodológico, la aleatorización se realizó por un método computacional, con una asignación mediante sobres

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

**Tabla 1. Recurrencia de sangrado y estadía hospitalaria promedio en los tres grupos tratados**

	Pequeños vol. adrenalina (Grupo 1)	Grandes vol. adrenalina (Grupo 2)	Endoclips (Grupo 3)	Grupo 1 vs Grupo 2 (valor p)	Grupo 3 vs Grupo 1	Grupo 3 vs Grupo 1
Outcome primario (recurrencia de sangrado)	30% (15)	16% (8)	4% (2)	0,09	0,0005	0,045
Estadía hospitalaria promedio (días)	7,5	7,6	5,7	> 0,05	> 0,05	< 0,01

**Tabla 2. Eficacia en la disminución de la tasa de recurrencia de sangrado en los 3 grupos tratados (IC: 95%)**

Comparación	RRR (%)	NNT
Grupo 1 vs Grupo 2	46,6 (-11,2-75,0)	8,0 (37,7-3,3)
Grupo 1 vs Grupo 3	86,7 (51,7-96,5)	4,0 (2,5-8,1)
Grupo 2 vs Grupo 3	75,0 (9,0-23,0)	9,0 (4,0-476,0)

RRR = reducción de riesgo relativo. NNT = número necesario a tratar.

**Tabla 3. Hallazgos endoscópicos en pacientes con recurrencia de sangrado según intervención endoscópica realizada**

Estigma endoscópico	Pequeños vol. adrenalina (Grupo 1)*	Grandes vol. adrenalina (Grupo 2)*	Endoclips (Grupo 3)*
Forrest IA	26,7% (4)	12,5% (1)	50% (1)
Forrest IB	33,3% (5)	25% (2)	50% (1)
Forrest IIA	40% (6)	62,5% (5)	0

\*Sin diferencia significativas entre los grupos comparados p > 0,05

**Tabla 4. Outcomes secundarios obtenidos en los 3 grupos tratados**

Outcomes secundarios	Pequeños vol. adrenalina (Grupo 1)*	Grandes vol. adrenalina (Grupo 2)*	Endoclips (Grupo 3)*
Hemostasia inicial	100% (50)	100% (50)	100% (50)
Hemostasia permanente	88% (44)	92% (46)	96% (48)
Cirugía de urgencia	12% (6)	8% (4)	4% (2)
Mortalidad 30 días	6% (3)	0%	8% (4)

\*Sin diferencia significativas entre los grupos comparados p > 0,05.

numerados y sellados, lo que permite el adecuado ocultamiento de la secuencia de aleatorización. Los grupos fueron distribuidos de manera homogénea, sin diferencias significativas en los 3 grupos, por lo que la aleatorización aparenta ser óptima. Sin embargo, una importante limitación es que debido a la naturaleza del estudio, no fue posible el ciego de los endoscopistas ni de otros participantes (a excepción del médico tratante), lo que podría generar sesgo.

Otro aspecto importante a considerar fue que a todos los pacientes que presentaron re-sangrado se les trató posteriormente con *endoclips*. Esta intervención podría haber alterado la mortalidad en los grupos de adrenalina, la cual podría haber sido mayor a la obtenida como monoterapia de no contar con esta co-intervención.

*Relevancia de resultados:* Este estudio refleja la utilidad de los *endoclips* para el control del sangrado en úlcera péptica y la disminución en el riesgo de recurrencia. Esta ventaja sobre la adrenalina podría estar explicada por un mejor control hemostático mecánico. Además, mostró que tanto la inyectoterapia como los *endoclips* son técnicas seguras, con bajo riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento.

*Aplicabilidad externa:* La población de estudio corresponde a un grupo amplio de pacientes del Hospital Universitario en Croacia. Se consideró sólo a pacientes con evidencia de HDA y UP de categoría Forrest IIA. Se destaca la exclusión tanto de pacientes con sangrado activo a la endoscopia (Forrest Ia y Ib), como de pacientes de bajo riesgo (Forrest IIB, IIC y III).

El estudio no considera factores de riesgo asociados al uso de *endoclips* descritos en guías clínicas, en relación a la naturaleza de la lesión y características del paciente<sup>3</sup>. Además, dados los restrictivos criterios de inclusión, no se puede asegurar que los datos obtenidos sean aplicables de forma generalizada en el tratamiento de hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal.

Adicionalmente, la evidencia actual apoya el uso de terapias endoscópicas combinadas para disminuir la recurrencia del sangrado<sup>14</sup>. Por lo tanto, el uso de

*endoclips* debería ser acompañado posteriormente por el uso de inyectoterapia con adrenalina. Futuros estudios deberán ser realizados comparar esquemas de tratamiento endoscópicos bi-asociados.

Finalmente, cabe mencionar que la prevalencia de infección por HP en población croata y chilena es de 68 y 75%, respectivamente<sup>15,16</sup>. Por lo tanto, los resultados de este estudio podrían ser aplicables a nuestra realidad local. La implementación de esta técnica en Chile requiere contar con la disponibilidad de equipos de endoscopia y personal entrenado para cubrir la demanda a nivel nacional. Aunque los *endoclips* tienen un costo mayor a la adrenalina, la incorporación de

éstos en el tratamiento de la UP podría disminuir la estadía hospitalaria y, por ende, los costos asociados a la atención de salud. Se deben realizar nuevos estudios de costo-efectividad para objetivar el impacto real del uso de los *endoclips*.

### Conclusión

El uso de *endoclips* disminuye las recurrencias de sangrado en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica Forrest IIa, al compararlo con inyectoterapia de adrenalina (volúmenes grandes y pequeños).

### Referencias

- 1.- Ljubic N, Budimir I, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D, et al. *Endoclips* vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2219-24.
- 2.- Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 706-12.
- 3.- Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am. J. Gastroenterol* 1997; 92: 614-20.
- 4.- Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 909-16.
- 5.- Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Clinical approach for the patient requiring non-steroid antiinflammatory agents: role of COX-2 inhibitors. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 22-36.
- 6.- Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chile* 2010; 138: 529-35.
- 7.- Hunt RH, Xiao SD, Megraud FF, Leon-Barrúa R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 165-81.
- 8.- Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33-47.
- 9.- Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping *versus* injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364-73.
- 10.- Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy *versus* monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279-89.
- 11.- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2 (7877): 394-7.
- 12.- Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large-*versus* small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 615-9.
- 13.- Park CH, Lee SJ, Park JH, Park JH, Lee WS, Joo YE, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 875-80.
- 14.- Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection *versus* epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005584.
- 15.- Strnad M, Presecki V, Babus V, Turek S, Dominis M, Kalenić S, et al. [Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection]. *Lijec Vjesn* 2002; 124 (S1): 5-9.
- 16.- Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J. *Helicobacter pylori* infection in Chile. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 983-9.