

Estrategias transfusionales para hemorragia digestiva alta aguda

Paula Rey G.¹ y Carlos Benítez G.²

Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding

Pregunta clínica

En pacientes con hemorragia digestiva alta aguda (HDA-a), ¿Cuál es la mejor estrategia transfusional?

Para responder la pregunta clínica se analiza el siguiente artículo de investigación:

Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernández-Gea V, Aracil C, Graupera I, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11-21¹.

Contexto

La HDA es una emergencia médica asociada a significativa morbi-mortalidad, con tasas anuales de 60/100.000 habitantes en EE.UU. de las cuales cerca del 50% tiene origen péptico².

La transfusión de glóbulos rojos (GR) es uno de los pilares del tratamiento y puede salvar la vida de pacientes con hemorragias exanguinantes. En la mayoría de los casos, sin embargo, la magnitud del evento es menor y considerando que esta intervención se asocia a eventos adversos diversos, entre los cuales se incluyen mayores tasas de resangrado y mortalidad³⁻⁶, la estrategia transfusional más efectiva y segura es controversial.

En el curso de los años, han existido distintas recomendaciones con respecto al umbral transfusional. Hasta mediados de la década pasada se preconizaba un límite de 10 g/dL⁵, sin embargo, evidencia posterior ha avalado estrategias más restrictivas^{6,7}. En un estudio que incluyó pacientes críticos, una estrategia restrictiva se asoció a una supervivencia similar a la liberal e incluso superior en pacientes con *score* APACHE II menor de 20 o menores de 55 años⁸. En una revisión sistemática reciente⁹ que incluyó el estudio previamente mencionado, una estrategia transfusional restrictiva redujo la tasa de transfusiones en 39%, así como también la mortalidad intrahospitalaria. Una deficiencia de esta revisión es que las estrategias y umbrales transfusionales usados fueron heterogéneos y que no se incluyeron pacientes con síndromes coronarios agudos.

Cabe destacar que en la mayoría de estos estudios los pacientes con HDA-a son excluidos y por lo tanto, las recomendaciones vigentes podrían no ser extrapolables a ellos.

A continuación se analiza un ensayo recientemente publicado que compara dos estrategias transfusionales en el escenario de pacientes con HDA-a.

Métodos

Características generales

Pacientes/criterios de inclusión: Mayores de 18 años ingresados por presentar hematemesis, melena o ambas. De 1.610 pacientes evaluados, 962 cumplieron con los criterios para ser elegibles y de éstos 41 declinaron participar. Finalmente, 921 fueron aleatorizados.

Todos fueron sometidos a una endoscopia digestiva alta dentro de las primeras 6 h, recibiendo el tratamiento recomendado por las guías vigentes.

Criterios de exclusión: Negación a recibir transfusión, sangrado masivo exanguinante, síndrome coronario agudo, vasculopatía periférica sintomática, accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria, transfusión durante los 90 días previos, cirugía o traumatismo reciente, hemorragia digestiva baja, decisión previa del médico tratante de evitar terapias específicas, valor 0 en *score* de Rockall clínico con hemoglobina plasmática mayor a 12 g/dL.

Intervención: Aleatorización en dos grupos:

- estrategia restrictiva: El umbral para transfusión fue una hemoglobina plasmática de 7 g/dL, con objetivo post-transfusional de 7 a 9 g/dL.
- estrategia liberal: El umbral para transfusión fue 9 g/dL, con objetivo post-transfusional de 9 a 11 g/dL.

En ambos grupos se transfundió inicialmente 1 unidad GR con evaluación posterior del nivel de hemoglobina. Si este era aún inferior al nivel umbral determinado para el grupo, una unidad adicional fue transfundida. El protocolo se aplicó hasta el alta.

¹Residente de Gastroenterología, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Gastroenterólogo, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 15 de febrero de 2013
Aceptado: 20 de febrero de 2013

Correspondencia a:

Paula Rey G.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago.
Teléfono: 56-2-23543820
E-mail: pvrey@uc.cl

Resultados (outcomes) evaluados: Primario: tasa de mortalidad de cualquier causa a 45 días. Secundarios: tasa de resangrado y complicaciones intrahospitalarias (eventos que requirieran terapia activa o prolongación de la estadia).

Evaluación de validez interna:

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado. ClinicalTrials.gov, número: NCT00414713.

Aleatorización: Sí, mediante un sistema computacional. Estratificado de acuerdo a la presencia de cirrosis hepática.

Grupos similares en variables conocidas: Sí.

Ciego: No.

Seguimiento: 96,5% de los pacientes, debido a que tras la aleatorización, 17 pacientes de la rama de estrategia restrictiva y 15 de la estrategia liberal se retiraron o fueron retirados del estudio por los investigadores.

Escenario: Un centro único español.

Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar. Hubo infracción del protocolo transfusional en 39 pacientes (9%) en el grupo de estrategia restrictiva vs 15 pacientes en el de estrategia liberal (3%) ($p < 0,001$).

Interrumpido precozmente por beneficio: No.

Cointervenciones: Sí. Tratamiento local y sistémico para patología péptica y variceal, transfusiones de otros hemoderivados y volemicación con coloides y cristaloides. Todas las intervenciones fueron similares en ambos grupos.

Resultados: Los principales resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.

Comentarios

General: El presente es el primer ensayo aleatorizado controlado en el escenario de pacientes con HDA-a y demuestra que la estrategia de transfusión restrictiva es más beneficiosa que la liberal. La

Tabla 1

Outcome primario: tasa de mortalidad a 45 días	Grupo estrategia restrictiva	Grupo estrategia liberal	Hazard ratio (IC 95%)	RRR	RRA	NNT
Total	5%	9%	0,55 (0,33-0,92)	44,4%	4%	25
Subgrupos: Child A o B	4%	12%	0,3 (0,11-0,85)	66,6%	8%	12,5

Nota: Subgrupos de pacientes cirróticos en conjunto, Child C, sangrado variceal y sangrado por úlcera péptica: sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas estrategias.

Tabla 2

Outcomes secundarios:	Grupo estrategia restrictiva	Grupo estrategia liberal	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Resangrado				
Total	10%	16%	0,62 (0,43-0,91)	0,01
Subgrupos:				
Cirróticos	12%	22%	0,49 (0,27-0,90)	0,02
Child A o B	11%	21%	0,53 (0,27-0,94)	0,04
Sangrado variceal	11%	22%	0,50 (0,23-0,99)	0,05
Eventos adversos				
Total	40%	48%	0,73 (0,56-0,95)	0,02
Subgrupos:				
Complicaciones cardíacas [#]	11%	16%	0,64 (0,43-0,97)	0,04
Reacción transfusional	3%	9%	0,35 (0,19-0,65)	0,001
Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión*	< 1%	4%	0,06 (0,01-0,45)	0,001

Nota: Resangrado: Subgrupos Child C y sangrado por úlcera péptica, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas estrategias. Eventos adversos [#]incluye síndrome coronario agudo, edema pulmonar o arritmias. *único evento adverso que en forma aislada tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambas estrategias.

Medicina basada en la evidencia en Gastroenterología

estrategia restrictiva tuvo una menor mortalidad, debido principalmente a una disminución de la tasa de sangrado no controlado. También se asoció a una disminución significativa en las tasas de resangrado, reacciones transfusionales, eventos cardíacos y estadía hospitalaria.

Riesgo de sesgo: Los participantes fueron aleatorizados a través de un método computacional que no se describe en profundidad, sin embargo, ambos grupos parecen homogéneos. No se describe la presencia de enfermedad coronaria. Debido al diseño del estudio no existió enmascaramiento a la intervención. El objetivo principal, tasa de mortalidad a 45 días, es un dato duro y, por tanto, existe bajo riesgo de sesgo, sin embargo, sí pudieron haber diferencias en las intervenciones adicionales, incluyendo la monitorización de los pacientes. De hecho las violaciones de protocolo fueron significativamente mayores en el grupo de estrategia restrictiva. Adicionalmente, la asignación de eventos de los objetivos secundarios también pudiera estar expuesta a sesgo.

Relevancia de resultados: Creemos que permite apoyar la conducta de una estrategia restrictiva transfusional en pacientes con HDA-a.

Aplicabilidad externa: La población estudiada cumple con las características del grupo más amplio de pacientes que sufren HDA-a significativas y que pueden requerir terapia transfusional. Debe destacarse que fueron excluidos los pacientes de bajo riesgo y aquellos con hemorragias masivas. Otros subgrupos

relevantes a considerar son los pacientes cardiopatas coronarios y aquellos con hipotensión significativa y/o *shock* secundario al sangrado. En el primer caso, no se describe el antecedente de cardiopatía entre los pacientes estudiados, por tanto, no es evaluable la seguridad de la terapia restrictiva en este grupo. En el análisis multivariado (apéndice suplementario), la terapia restrictiva disminuyó el riesgo de resangrado, incluso tras el ajuste por la variable *shock* hipovolémico, sin embargo, en el análisis del objetivo primario, mortalidad a 45 días, no se describe ajuste por *shock* hipovolémico.

Conclusión

Este ensayo representa una contribución relevante en el manejo de los pacientes con HDA-a, entregando evidencia adicional acerca de la conveniencia de una estrategia transfusional restrictiva. Aunque no es un ensayo ciego, no parece plausible un diseño diferente dada la naturaleza de la intervención y debe asumirse el riesgo potencial de sesgos. El riesgo de resangrado, la necesidad de terapia de rescate y la tasa de complicaciones fueron menores y la tasa de supervivencia fue mayor con la estrategia restrictiva.

En relación a estos hallazgos se puede sugerir que en pacientes con HDA-a no masiva, el empleo de un nivel de hemoglobina plasmática de 7 g/dL como umbral transfusional es seguro y efectivo. Falta evidencia categórica para recomendar esta estrategia en subgrupos de pacientes de mayor riesgo como cardiopatas coronarios y pacientes con hipotensión significativa o *shock* hipovolémico.

Referencias

- 1.- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernández-Gea V, Aracil C, Graupera I, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11-21.
- 2.- Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1190-5.
- 3.- Maxwell M, Wilson M. Complications of blood transfusion. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006; 6: 225-9.
- 4.- Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare G. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107: 41-59.
- 5.- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (S4): iv1-iv6.
- 6.- 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.
- 7.- Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345-60.
- 8.- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
- 9.- Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD002042.