

Estudio clínico randomizado de embolización arterial suplementaria en sangrado por úlcera de alto riesgo

Felipe Morán G.¹, María José Poblete V.¹, Françoise Servanti R.¹, Loreto Heredia M.¹, José Ignacio Contreras C.¹, Rodrigo Mansilla V.² y Adolfo Parra B.³

Supplementary arterial embolization an option in high risk ulcer bleeding-a randomized study

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
³Digestive Diseases Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust. Nottingham, United Kingdom.

Pregunta clínica

En pacientes con úlceras de alto riesgo, posterior a una hemostasia endoscópica exitosa, ¿Mejora el pronóstico el uso de embolización arterial trans-cateteral suplementaria (supplementary transcatheter arterial embolization-*STAE*)?

Para responder la pregunta clínica se analiza la siguiente publicación: Borbjerg S, Moller J, Andersen PE, Schaffalitzky De Muckadell O. Supplementary arterial embolization an option in high risk ulcer bleeding-a randomized study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014; 49: 75-83¹.

Recibido: 16 de agosto de 2015
Aceptado: 22 de agosto de 2015

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Mansilla Vivar
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago de Chile.
Teléfono: +56 2 23543820
rmansillavivar@gmail.com

Contexto

La úlcera péptica es una patología relativamente frecuente, potencialmente letal y corresponde a la principal causa de hemorragia digestiva alta.

Las úlceras de alto riesgo (Forrest I-IIb) son aquellas que tienen un sangrado activo, un vaso visible o un coágulo adherido. Su manejo requiere tratamiento endoscópico usando una combinación de técnicas, entre ellas, la inyección de vasoconstrictores, métodos térmicos como el láser y/o hemoclips²⁻³.

Uno de los mayores riesgos tras el tratamiento endoscópico es la aparición de resangrado que se asocia a un importante aumento en la mortalidad.

La embolización arterial trans-cateteral (trans catheter arterial embolization-*TAE*) se introdujo en 1972 como terapia de rescate ante el resangrado y es una alternativa al tratamiento quirúrgico de esta complicación⁴. Se realiza posterior a una arteriografía de las ramas de la arteria celiaca y la arteria mesentérica superior y consiste en la inserción de un *coil* en el sitio de sangrado a través de un micro-catéter. En teoría, el resangrado se debe a la persistencia de un flujo residual en la arteria bajo la úlcera pese a una terapia endoscópica, por lo tanto, el *STAE* va orientado a detener ese flujo.

Estudios previos que evaluaron el papel de la TAE en la hemorragia recurrente^{5,6}. Si bien se ha demostrado que la TAE se asocia a una menor mortalidad⁷ y tasa de complicaciones que la cirugía⁸, existe poca información sobre su uso como prevención a la aparición del resangrado. El presente estudio evalúa la utilidad de la embolización arterial trans-cateteral como terapia complementaria al tratamiento estándar, para mejorar el pronóstico en pacientes con úlcera péptica de alto riesgo.

Métodos

Características generales

Criterios de inclusión: Todo paciente diagnosticado con hemorragia por úlcera péptica (peptic ulcer bleeding-*PUB*) de alto riesgo en el hospital universitario de Odense entre septiembre de 2009 y mayo de 2012. Se definió *PUB* como la presencia de hematemesis o melena asociada a una úlcera péptica diagnosticada por medio de endoscopia alta y *PUB* de alto riesgo como aquellas úlceras Forrest I-IIb. Los pacientes eran informados sobre el estudio post-endoscopia una vez que el efecto anestésico había cesado. Si aceptaban, eran randomizados de manera inmediata para recibir *STAE* o el tratamiento estándar dentro de las primeras 24 h tras la endoscopia primaria.

Criterios de exclusión: Ingreso durante fines de semana, incapacidad para dar consentimiento informado, sangrado precoz al consentimiento informado, etapa terminal de enfermedad renal u otras.

Durante el tiempo que duró el estudio (32 meses) 164 pacientes recibieron hemostasia endoscópica. De éstos, 105 fueron ingresados al estudio y 59 fueron o excluidos o decidieron no participar (n = 11). De los 105 participantes, 49 fueron asignados a *STAE*.

Procedimientos realizados: Ambos grupos fueron tratados según la guía nacional danesa para el tratamiento de la *PUB*. Se realizó una terapia endoscópica combinada (inyección de adrenalina diluida 1:10.000,

tratamiento con métodos térmicos y/o hemoclips) seguidos de una bomba de infusión continua con esomeprazol (80 mg en bolo seguido de infusión continua a 8 mg/h). Además, se instaló un hemoclip en el borde de la úlcera durante la endoscopia primaria para asegurar que la arteria relevante fuera identificada en pacientes que recibirían STAE. Los pacientes con hemoglobina < 9,7 g/dL recibieron transfusión sanguínea. Todos los pacientes fueron monitorizados por 3 días.

Grupo STAE: Fue sometido a una angiografía diagnóstica de las ramas de la arteria mesentérica superior y celiaca que fue seguida por la TAE. La arteria relacionada a la hemorragia se determinó mediante el hemoclip previamente instalado y la embolización se realizó a través de técnicas de microcaterismo y uso de *coils*. En casos de úlcera duodenal en las que el *clip* se soltó y que no había signos de sangrado activo se realizó una embolización ciega de la arteria gastroduodenal. Seguido a la embolización se realizó una angiografía mesentérica superior para asegurarse que no hubiese otras fuentes de sangrado en el sitio de la hemorragia, y de existir, se obliteraron mediante *coils*.

Los outcomes evaluados fueron:

- **Primarios:** *Outcome* compuesto basado en mortalidad, gravedad del resangrado y necesidad de una transfusión sanguínea. Con esto se definieron cinco grupos:
 - Grupo 1: Sin signos clínicos de resangrado y requerimiento de dos o menos transfusiones sanguíneas después de estabilización circulatoria y una hemoglobina $\geq 9,7$ g/dL.
 - Grupo 2: Sin signos clínicos de resangrado y requerimiento de más de dos transfusiones sanguíneas.
 - Grupo 3: Resangrado controlado vía endoscópica.
 - Grupo 4: Resangrado que requiere embolización angiográfica o hemostasis quirúrgica.
 - Grupo 5: Mortalidad relacionada a sangrado.
- **Secundarios:** Tasa de resangrado, necesidad de repetir terapia endoscópica, TAE o cirugía, mortalidad hospitalaria por sangrado, mortalidad hospitalaria general, mortalidad por resangrado en 30 días, mortalidad general dentro de 30 días, ingreso por *PUB* dentro de un mes desde el alta, duración de la hospitalización y número de transfusiones sanguíneas recibidas.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado controlado (ECC), con grupos paralelos y estratificados. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (identificación NCT01125852).

Ciego: No

Aleatorización: Las listas aleatorias fueron construidas por el investigador primario usando secuencias generadas por computador, que luego se guardaron en sobres opacos consecutivamente numerados, de lo que se desprende que existió ocultamiento de la aleatorización. La estratificación se hizo según estigma de la hemorragia reciente en úlceras Forrest I-IIa y úlceras Forrest IIB.

Grupos similares: Grupo STAE era levemente menor en promedio de edad al grupo control, pero comparables en cuanto a morbilidad, uso de medicamentos, estigma de hemorragia reciente, presencia de inestabilidad hemodinámica y variables de laboratorio.

Seguimiento: 100% de los pacientes que ingresaron al estudio fueron seguidos por 30 días después de la endoscopia primaria.

Escenario: Hospital Universitario de Odense, Dinamarca, en el período entre septiembre de 2009 a mayo de 2012.

Tipo de análisis: Por intención de tratar y análisis por protocolo. No hubo infracción del protocolo en el grupo control mientras que en el grupo STAE 18 pacientes no recibieron el tratamiento al que habían sido designados por falta de recursos radiológicos o imposibilidad de completar el STAE.

Interrupción precoz: El estudio fue interrumpido precozmente ya que los autores habían estimado que el tamaño muestral necesario basado en el *endpoint* primario era de 91 pacientes en cada grupo para obtener un poder (1-B) de 90% y un nivel de significancia (α) del 5%. Sin embargo, el grupo asignado a STAE fue de 49 individuos y el grupo control de 56, esto ocurrió debido a una insuficiente inclusión de otros tres centros.

Resultados

Con respecto al *outcome* primario, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados de los *outcomes* secundarios se resumen en la Tabla 1.

En la Tabla 1 se observa que la ocurrencia de resangrado y la mortalidad general a 30 días tienen diferencias cercanas a la significancia estadística, por lo que se calcula para ellos el RR (riesgo relativo), RRR (reducción del riesgo relativo), RRA (reducción del riesgo absoluto y NNT (número necesario a tratar).

Comentarios

Generales

Las fortalezas del estudio analizado son su diseño prospectivo, aleatorizado y estratificado y el

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**Tabla 1. Outcomes secundarios evaluados en ambos grupos**

Outcomes secundarios	Grupo STAE (n = 49)	Grupo Control (n = 56)	p
Re-sangrado	2 (4%)	8 (14%)	0,10
Repetieron terapia endoscópica, TAE rescate o cirugía	3 (6%)	7 (13%)	NS
Mortalidad hospitalaria general	2 (4%)	5 (9%)	NS
Mortalidad hospitalaria por sangrado	1 (2%)	1 (2%)	NS
Mortalidad general a 30 días	2 (4%)	8 (14%)	0,10
Mortalidad por sangrado a 30 días	1 (2%)	1 (2%)	NS
Readmisión por HDA < 30 días	1 (2%)	3 (6%)	NS
Promedio días de hospitalización (rango)	4 (3-17)	6 (3-47)	0,028
Promedio unidades de transfusión sanguínea (rango)	4,3 (0-12)	4,9 (0-19)	NS

Abreviaciones: TAE: *trans catheteral arterial embolization*. HDA: Hemorragia digestiva alta.

hecho de ser el primero en estudiar la embolización arterial trans-cateteral como terapia complementaria en pacientes con úlceras pépticas de alto riesgo. Se concluye que la intervención podría ser beneficiosa en reducir el re-sangrado y la mortalidad en general. Además, se observa una diferencia significativa en los días de hospitalización, que se reduce en 2 días para el grupo STAE ($p = 0,028$)⁹.

Es importante destacar que basado en este estudio la terapia STAE pareciera ser un procedimiento seguro en estos pacientes, ya que ninguno de quienes recibieron la terapia tuvo una complicación derivada de dicho procedimiento.

Riesgo de sesgo

Debido al diseño del estudio este fue realizado sin ciego, lo que aumenta la probabilidad de sesgo. Existió además, un análisis por intención de tratar, lo que evita el sesgo al incluir los pacientes seleccionados dentro del grupo STAE que finalmente no pudieron someterse al tratamiento por distintas razones. Dentro de los elementos criticables cabe destacar la pérdida de datos de algunos pacientes, que de alguna forma pudo haber influido en los resultados.

Relevancia de los resultados

Si bien los resultados parecieran ser favorables para el tratamiento STAE, no se logró el tamaño

muestral necesario por lo que presenta un bajo poder estadístico y poca aplicabilidad clínica.

Aplicabilidad externa

Las características de la población estudiada, distribución del tipo de úlcera y tasa de re-sangrado parecen ser similares a las reportadas por otros centros internacionales. Según esto el estudio tiene adecuada validez externa. Esto queda supeditado a centros que cuenten con endoscopia y radiología intervencional de urgencia. Conociendo la realidad nacional, son pocos los centros que en nuestro país pueden realizarlo.

Conclusión

El artículo analizado es pionero en el estudio de esta terapia, por lo cual representa un aporte importante en la comprensión de los posibles alcances terapéuticos de la TAE en pacientes con úlcera péptica de alto riesgo. Es una intervención que pareciera ser beneficiosa, sin embargo, dadas las limitaciones metodológicas que presenta el estudio, es necesario realizar trabajos que obtengan resultados significativos en cuanto a su utilidad. Además, si bien se estima que para evitar un re-sangrado es necesario tratar a 10 pacientes con TAE suplementaria¹⁰, sería importante estudiar los costos de este procedimiento para así poder evaluar su inclusión en el manejo recomendado para la úlcera péptica sangrante de alto riesgo.

Referencias

- 1.- Borbjerg S, Moller J, Andersen PE, Schaffalitzky De Muckadell O. Supplementary arterial embolization an option in high risk ulcer bleeding-a randomized study. *Scandinavian journal of Gastroenterology* 2014; 49: 75-83.
- 2.- Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ, Sung KF, Lee CS, Liu NJ, et al. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2577-83.
- 3.- Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. The Canadian registry on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding and endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238-46.
- 4.- Rösch J, Dotter CT, Brown MJ. Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology* 1972; 102: 303-6.
- 5.- Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, Menchén 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.
- 6.- Venclauskas L, Bratlie SO, Zachrisson K, Maleckas A, Pundzius J, Jönson C. Is transcatheter arterial embolization a safer alternative than surgery when endoscopic therapy fails in bleeding duodenal ulcer? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 299-304.
- 7.- Eriksson LG, Ljungdahl M, Sundbom M, Nyman R. Transcatheter arterial embolization *versus* surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1413-8.
- 8.- Wong TC, Wong KT, Chiu PW, Teoh AY, Yu SC, Au KW, et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 900-8.
- 9.- Capurro D, Gabrielli L, Letelier LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1557-60.
- 10.- Shah PB. Intention-to-treat and per-protocol analysis. *CMAJ* 2011; 183: 696.