



Volumen 7, Número 3, Octubre 2004

## Resúmenes SIIC

### ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO CLÍNICO DE LA HEMATEMESIS Y LA MELENA

Edinburgo, Reino Unido

La hemorragia digestiva alta es una emergencia médica frecuente; las causas más importantes son las úlceras pépticas y las várices gastroesofágicas.

Postgraduate Medical Journal 80(945):399-404, Jul 2004

*Autores:*

Palmer K

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Gastroenterology, Western General Hospital, Edinburgo, Reino Unido

*Título original:*

[Management of Haematemesis and Melaena]

*Título en castellano:*

Manejo de la hematemesis y de la melena

#### Introducción

La hemorragia digestiva alta causa aproximadamente 25 000 internaciones anuales en hospitales del Reino Unido. Su incidencia varía entre 50 y 150 casos por cada 100 000 por año y es más elevada en áreas carenciadas. La mortalidad de los pacientes internados por esta patología es de alrededor del 10% al 14%, cifra que no ha cambiado en más de 50 años. Casi todos los fallecidos por esta causa son pacientes de edad avanzada. Asimismo, hay una relación directa entre el número y la gravedad de las comorbilidades y la mortalidad; esto es particularmente aplicable en el período posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de urgencia.

#### Causas

La causa más importante de una hemorragia digestiva aguda que pone en peligro la vida es la úlcera péptica. La hemorragia se debe a la erosión de una arteria; la magnitud del sangrado está relacionada con el tamaño de la lesión arterial y el diámetro de la misma. De esta manera, el sangrado que se origina de una úlcera duodenal grande y posterior puede erosionar la arteria gastroduodenal. Las úlceras de la curvatura menor del estómago que involucran a ramas de la arteria gástrica izquierda pueden ser particularmente graves. La mayoría de los casos tienen antecedentes de consumo de aspirina o de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las várices gastroesofágicas constituyen una causa menos frecuente. Dado que el paciente tiene generalmente otras manifestaciones o características de cirrosis descompensada y debido a que el sangrado es, por lo general, de gran volumen, el impacto sobre los recursos hospitalarios es elevado. El pronóstico en estos casos está relacionado con la gravedad de la hepatopatía en vez de con la magnitud del sangrado. Los desgarros de Mallory-Weiss se asocian con frecuencia al alcoholismo; pero otras causas de vómitos, como drogas (quimioterapia, toxicidad por digoxina, etc.), insuficiencia renal o cáncer avanzado también pueden ser responsables. El sangrado generalmente remite en forma espontánea y la terapéutica endoscópica sólo es necesaria en casos graves. La esofagitis es un hallazgo común o frecuente en pacientes ancianos que presentan

hematemesis "en borra de café". El sangrado no pone en peligro la vida, y la terapéutica se basa en el manejo conservador de apoyo junto con el empleo de drogas que inhiben la bomba de protones. La gastritis, gastroduodenitis y las erosiones gastrointestinales están, por lo general, asociadas con el uso de AINE y con la infección por *Helicobacter pylori*. En estos casos se necesita del apoyo hemodinámico, la suspensión de las drogas y la erradicación de la bacteria. Existen diversas anomalías vasculares que pueden ser causantes. Las malformaciones arteriovenosas (MAV) grandes o múltiples habitualmente se presentan con deficiencia de hierro pero es infrecuente que provoquen una hemorragia aguda grave; la mayoría de estas malformaciones no tienen una causa aparente y afectan a personas ancianas, aunque en los más jóvenes a veces se deben a telangiectasias hemorrágicas hereditarias; en otros pacientes con enfermedad de las válvulas cardíacas y reemplazo con válvulas artificiales, el sangrado puede estar exacerbado por los fármacos anticoagulantes. La ectasia vascular del antro gástrico es una anomalía vascular infrecuente que se caracteriza por rayas rojas, sangrantes y lineales que se extienden desde el píloro hasta el antro gástrico; a veces se asocia con hepatopatía. La gastropatía portal hipertensiva se debe a la congestión venosa de la mucosa gástrica secundaria a hipertensión portal. La lesión de Dieulafoy es una causa inusual de sangrado grave y recurrente, en la cual una arteria submucosa superficial es erosionada por una úlcera pequeña; el sitio más frecuente es el fundus gástrico, aunque puede ocurrir en otras partes del estómago y en el duodeno. Otras causas de hemorragia digestiva alta incluyen los tumores esofagogástricos, las fístulas aortoduodenales y las enfermedades del intestino delgado o del colon derecho (las cuales se presentan más frecuentemente con melena y rara vez con hematemesis). **Evaluación del riesgo** La evaluación del riesgo se basa en la gravedad de la hemorragia y el estado general de salud del paciente. La mejor herramienta de análisis del riesgo es el puntaje de Rockall, desarrollado a partir de una gran revisión prospectiva de pacientes en Inglaterra. En este estudio, el análisis multivariado identificó a la edad, shock, comorbilidades, y a los hallazgos endoscópicos específicos como las variables independientes predictoras de resangrado y muerte. En otros trabajos se confirmó que el puntaje de Rockall predice con precisión la mortalidad, pero no es tan bueno como predictor de resangrado. Un problema en particular que plantea el empleo de este puntaje consiste en que depende del conocimiento de los hallazgos endoscópicos; un "puntaje modificado" que se basa en las observaciones restantes a veces es empleado en la práctica clínica, pero no ha sido convalidado. La endoscopia aporta información pronóstica muy importante. La presencia de sangre dentro del tracto gastrointestinal, la hemorragia activa a chorro o a borbotones y el "vaso visible no sangrante" son signos de pronóstico desfavorable. El sangrado ulceroso activo supone un riesgo del 80% al 90% de hemorragia continua o resangrado, mientras que el vaso visible (que representa un coágulo adherente o un pseudoaneurisma por encima de un defecto arterial) está asociado con un 50% de probabilidades de resangrado durante esa misma internación. Este resangrado está asociado con un aumento de 10 veces en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad de los pacientes con sangrado durante la internación debido a otras causas serias es particularmente elevada, cercana al 40% en las series publicadas, en tanto que es del 10% al 12% en los casos internados debido al sangrado gastrointestinal.

#### **Manejo: reposición de líquidos**

Se aplican los principios de "vía aérea, respiración y circulación". Los pacientes que presentan una hemorragia grave son, con frecuencia, ancianos y tienen patologías comórbidas cardiorrespiratorias, renales y cerebrovasculares importantes. Es fundamental que se reconozcan y que se realice el seguimiento de estas comorbilidades debido a que la mayoría de los fallecimientos se debe a la descompensación de enfermedades clínicas precipitadas por el sangrado en sí mismo o por complicaciones posoperatorias; estas últimas son mucho más probables cuando las comorbilidades médicas se hallan presentes. El monitoreo de la presión venosa central es útil en los ancianos y en aquellos que presentan cardiopatías debido a que contribuye a optimizar las decisiones con respecto al reemplazo de líquidos. Si no se emplea un acceso central, estos líquidos deberían infundirse a través de una vía de gran calibre. Los cristaloides (principalmente solución salina) se utilizan para normalizar la presión arterial y la diuresis; deben utilizarse con cuidado en pacientes con enfermedad hepática. Los coloides se emplean en casos de hipotensión severa. Las transfusiones de sangre se administran a pacientes en shock y con sangrado activo, y también cuando la concentración de la hemoglobina es menor de 100 g/l. El monitoreo adecuado incluye la medición del pulso, de la presión arterial, de la diuresis y de la presión venosa central. El sangrado activo y los pacientes en shock son tratados en un área de alta complejidad. La reposición óptima de líquidos debe realizarse antes de llevar a cabo la endoscopia, dado que ésta es peligrosa en

pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico o en los que se encuentran hipóxicos. Es necesario tener mucho cuidado con la sedación en los pacientes gravemente enfermos. Se maneja mejor a los pacientes inestables con la ayuda de un anestesista.

### Endoscopia

La endoscopia es la modalidad diagnóstica primaria y se lleva a cabo luego de haber alcanzado la reanimación óptima con fluidos. Tiene tres propósitos: el establecimiento de un diagnóstico preciso; información pronóstica, lo que determina la admisión del paciente en una sala general, internación en una unidad de cuidados intensivos, o en algunos casos de muy bajo riesgo, la externación y el seguimiento ambulatorio; y, como punto más importante, la terapéutica endoscópica se utiliza para detener el sangrado proveniente de trastornos específicos. Se efectúa mejor, en la gran mayoría de los casos, dentro de las 24 horas de internación. La endoscopia de emergencia "fuera de horario" sólo es necesaria en una pequeña minoría de los casos. El autor considera que en determinados pacientes en buen estado de salud con sangrados menores y pruebas de laboratorio normales no es necesaria la endoscopia en ninguna etapa; el manejo de estos pacientes puede ser ambulatorio. La endoscopia debería realizarse sólo por personal que tiene entrenamiento en aplicar terapéutica hemostática por esta vía.

### Terapia endoscópica

Al menos el 80% de los pacientes internados debido a una hemorragia aguda tienen un pronóstico excelente; el sangrado cede espontáneamente y todo lo que se necesita es la terapia de sostén circulatorio. La terapéutica endoscópica está indicada en las siguientes situaciones: várices esofágicas sangrantes; úlcera péptica con estigmas principales de hemorragia reciente (sangrado activo a chorro, vaso sangrante no visible o coágulo no adherente); MAV con sangrado activo; y, en escasas oportunidades, por un desgarro de Mallory-Weiss con sangrado activo. La inyección directa de líquidos dentro de la úlcera sangrante mediante agujas descartables es técnicamente sencilla. Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, aunque el mecanismo no es claro; el taponamiento, la vasoconstricción provocada por adrenalina, la endarteritis luego de la inyección de sustancias esclerosantes o de la inyección de alcohol y el efecto directo sobre la formación del coágulo, pueden ser importantes. La inyección más ampliamente utilizada es la de adrenalina 1:10 000, la cual detiene el sangrado activo en más del 90% de los casos, pero el resangrado puede aparecer en hasta el 20%. La adición de esclerosantes (polidocanol, etanolamina) o alcohol no reduce el riesgo de resangrado. La mezcla de trombina y fibrinógeno y la trombina humana son, probablemente, los materiales para inyección más eficaces y tienen pocas complicaciones. Los dispositivos con energía calórica o térmica se aplican directamente sobre el sitio de sangrado para provocar la trombosis y la coagulación. La sonda que aplica calor se empuja con firmeza sobre la lesión sangrante y libera pulsos definidos de energía calórica. Los ensayos clínicos han mostrado que el dispositivo es tan efectivo y seguro como la terapia con inyecciones de sustancias. La coagulación multipolar, en la cual se conduce la energía eléctrica a través de sondas múltiples sobre la punta de un catéter colocado por vía endoscópica, tiene una eficacia comparable. Los clips endovasculares ("endoclips") pueden ser aplicados en el vaso visible, pueden representar la mejor opción para las úlceras que provocan hemorragias severas. Se sabe que las alteraciones arteriales con un diámetro mayor de 1 mm generalmente no responden a las terapias con inyección o a las térmicas, mientras que un clip colocado en posición correcta puede detener el sangrado de arterias relativamente grandes. Aunque el mecanismo preciso de acción de estas terapéuticas endoscópicas es principalmente especulativo, queda claro que cada una puede lograr la hemostasia por mecanismos diferentes. Varios grupos de investigación han evaluado la hipótesis de que la combinación de diferentes modalidades endoscópicas es superior a las terapias individuales. Dos estudios han comparado el efecto hemostático de la terapia endoscópica combinada (energía calórica más inyección) con inyección sola. Ninguno pudo demostrar una ventaja significativa para el tratamiento combinado, aunque en uno de ellos se halló una tendencia que sugirió que la combinación era más efectiva en el subgrupo de pacientes tratados por úlceras sangrantes y activas graves. Las complicaciones de la terapéutica endoscópica son extraordinariamente infrecuentes. La preocupación mayor está relacionada con la neumonía aspirativa durante el retiro del endoscopio. Puede ocurrir perforación y fibrosis en el sitio tratado, en particular si las sustancias esclerosantes, el alcohol o la energía térmica son aplicados en exceso. Si bien la hemostasia primaria puede lograrse en la gran mayoría de los pacientes con úlceras sangrantes mediante el tratamiento endoscópico, el resangrado puede ocurrir en el 15% al 20% de los casos, por lo general dentro de las primeras 24 horas. Este resangrado se produce

habitualmente cuando el episodio de sangrado inicial fue grave; de esta manera, es más probable que ocurra nuevo sangrado en los pacientes que presentan shock debido a una hemorragia secundaria a una úlcera grande y activa a nivel duodenal. El manejo luego del sangrado es habitualmente dificultoso. Es fundamental la interconsulta entre endoscopistas y cirujanos. En la mayoría de los pacientes resulta apropiado repetir la endoscopia y tratar nuevamente la lesión sangrante. Si se logra una hemostasia adecuada mediante el retratamiento endoscópico, la conducta expectante es razonable; pero el sangrado adicional es una indicación absoluta de intervención quirúrgica.

### Terapia farmacológica

Se han utilizado tres grupos de drogas en el intento por reducir el riesgo de sangrado adicional en pacientes con riesgo elevado: las drogas que suprimen la secreción ácida; la somatostatina y su análogo, la octreotida; y el ácido tranexámico. La estabilidad del coágulo sanguíneo es baja en un microambiente ácido; las drogas capaces de suprimir la secreción ácida tienen el potencial de optimizar la formación del coágulo, disminuyendo en consecuencia el riesgo de resangrado. De importancia fundamental es que el pH gástrico no descienda por debajo de 6; la única manera práctica de lograrlo es mediante la infusión continua de inhibidores de la bomba de protones. Sólo los pacientes con alto riesgo de resangrado deberían recibir estos inhibidores, dado que el pronóstico en los restantes casos (que son la mayoría) es bueno sin su empleo. Los ensayos clínicos han informado que un bolo de 80 mg de omeprazol seguido de una infusión de 8 mg/hora durante 72 horas reduce significativamente el riesgo de resangrado y la necesidad de cirugía de urgencia. También se observó una mayor tendencia a la reducción de la mortalidad, cuyo valor estuvo cercano a lograr significación de tipo estadístico. Las infusiones de dosis intravenosas elevadas de inhibidores de la bomba de protones están indicadas luego de la aplicación de terapéutica endoscópica sobre úlceras con estigmas mayores de sangrado. Esto no se indica en pacientes que no presentan estos hallazgos endoscópicos. La somatostatina y su análogo la octreotida reducen el flujo arterial mesentérico y suprimen la secreción ácida gástrica. Un metaanálisis mostró una reducción significativa en el resangrado y en la necesidad de cirugía de urgencia en pacientes con úlceras sangrantes tratados con infusiones de somatostatina en comparación con aquellos tratados con placebo. La calidad de algunos de los ensayos es relativamente baja y la octreotida parece ser ineficaz. La eficacia de la somatostatina en pacientes tratados por vía endoscópica no ha sido evaluada; esta droga no se utiliza ampliamente en la práctica clínica. El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que tiene el potencial de mejorar la estabilidad del coágulo. No obstante, no es utilizado de forma rutinaria, posiblemente debido a que su empleo podría provocar trombosis venosa.

### Intervención quirúrgica

La cirugía de urgencia se realiza cuando la combinación de la terapéutica endoscópica y farmacológica han fracasado en el objetivo de lograr una hemostasia permanente. Puede haber: sangrado activo incontrolable mediante tratamiento endoscópico, ya sea porque la hemorragia de tipo masiva oscurece el punto sangrante, o porque el sangrado activo continúa a pesar de la aplicación exitosa de la endoscopia terapéutica; y resangrado luego de un procedimiento endoscópico terapéutico exitoso. Como se ha comentado, es razonable repetir la terapia endoscópica en una oportunidad luego del resangrado, siempre que estén disponibles la habilidad y la pericia técnica y sólo después de la interconsulta entre el endoscopista y el cirujano. El tipo de cirugía a realizar depende del sitio de sangrado; por ejemplo, en las úlceras gástricas se efectúa gastrectomía parcial. La vagotomía ya no se utiliza, debido a que los inhibidores de la bomba de protones suprimen la secreción ácida. Luego de haber conseguido la hemostasia es importante prevenir el sangrado recurrente tardío. La erradicación de *Helicobacter pylori* suprime casi por completo el riesgo de resangrado tardío. Cuando un paciente necesita continuar tratamiento con AINE por alguna causa deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: utilizar el AINE menos tóxico capaz de controlar los síntomas artríticos; prescribir inhibidores de la bomba de protones junto con las AINE; considerar el empleo de una droga antiinflamatoria específica inhibidora de la ciclooxigenasa 2.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la hematemesis y la melena?

- A. En casos de sangrado activo, es preferible realizar primero la endoscopia para determinar el sitio de sangrado y luego la reposición de fluidos, principalmente con soluciones cristaloides.**
- B. El pronóstico en pacientes con sangrado por várices esofágicas depende fundamentalmente de la magnitud del sangrado, y no tanto de la hepatopatía de base.**
- C. Los pacientes con riesgo elevado de resangrado deben recibir infusión endovenosa de dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones.**
- D. La endoscopia digestiva no aporta información pronóstica de importancia.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Liège, Bélgica.

Este metaanálisis describe los aspectos relacionados con cada fármaco antiinflamatorio en particular, el tiempo de exposición y su asociación con la toxicidad gastrointestinal.

Annals of the Rheumatic Diseases 63(7):759-766, Jul 2004

*Autores:*

Richy F, Bruyere O, Ethgen O y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Lieja, Bélgica

*Título original:*

[Time Dependent Risk of Gastrointestinal Complications Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use: A Consensus Statement Using a Meta-Analytic Approach]

*Título en castellano:*

Riesgo Dependiente del Tiempo en las Complicaciones Gastrointestinales Inducidas por los Antiinflamatorios no Esteroides: Conclusiones basadas en un Metaanálisis

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE) son muy utilizadas para el tratamiento del dolor, fiebre e inflamación. Se calcula que el mercado mundial para estos fármacos, que incluye a usuarios crónicos y ocasionales, es de 60 millones de personas; algunos AINE, como la aspirina, naproxeno e ibuprofeno, se encuentran entre las drogas de venta libre más difundidas. El tratamiento crónico con AINE reduce eficazmente los síntomas de muchos síndromes artríticos, pero induce complicaciones gastrointestinales (GI) adversas, desde trastornos abdominales leves hasta úlceras gastrointestinales que pueden poner en peligro la vida del paciente, con sangrado y perforación. Debido a que inhiben de manera no específica ambas isoformas de la ciclooxigenasa, provocando daño gastrointestinal, los AINE convencionales y la aspirina son ahora considerados la causa principal de patología yatrogénica. Estas complicaciones afectan al 25-50% de los pacientes que consumen AINE crónicamente, y limitan el tratamiento a largo plazo de las patologías que los requieran, lo que incrementa significativamente los costos del sistema de salud. A fines de la década de los 80 y en los 90 las reacciones adversas relacionadas con los AINE fueron evaluadas en estudios epidemiológicos, la mayoría de ellos cruzados y con control de casos. Los resultados fueron agrupados en varias revisiones sistemáticas cuantitativas. Las conclusiones refieren que la

exposición a los AINE triplicó el riesgo de perforación, úlceras o hemorragias respecto del no consumo de AINE. Los factores de riesgo adicionales fueron la edad mayor de 60 años, historia previa de eventos GI, tratamiento concomitante con corticosteroides o anticoagulantes y la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, si bien estas revisiones sistemáticas cuantitativas presentan un elevado complejo de análisis, quizás no constituyan el mejor nivel de evidencia. Algunos investigadores han señalado que la mayor parte de los metaanálisis se basaron en ensayos cruzados retrospectivos; se ha demostrado que estos diseños sobrestiman los resultados si se los compara con los ensayos controlados aleatorizados (*randomised controlled trials* [RCT]) y los estudios de cohorte longitudinales controlados. En realidad, los RCT ofrecen una manera más adecuada para controlar los factores de confusión y el sesgo, y el *odds ratio* (OR), en este aspecto, es un estimador menos conservador que el riesgo relativo (RR). Un metaanálisis de RCT de alta calidad es, par a la *Cochrane Collaboration*, la mejor fuente de evidencia médica. El objetivo de este estudio es actualizar con exactitud la asociación existente entre las complicaciones GI y el uso de la los AINE no selectivos, caracterizando la asociación entre la duración de la exposición y el riesgo relativo de las complicaciones GI.

### Métodos

Se evaluaron los RCT y los estudios de cohortes controlados que estudiaron la asociación entre la exposición a los AINE y los eventos adversos GI. Fueron estudiados individualmente 7 AINE: indometacina, naproxeno, diclofenac, piroxicam, tenoxicam, meloxicam e ibuprofeno. Otros compuestos, como etodolac, nabumetona, flurbiprofeno, lornoxicam, oxaprozina, tenidap y ximoprofeno, fueron considerados como factores de comparación debido a que los datos disponibles para cada fármaco resultaron muy escasos. Los AINE tenían que haber sido comparados con controles inactivos (placebo o grupo no expuesto), administrados por vía oral, en los RCT ambos grupos debían ser comparables al momento de la inclusión por edad, sexo y la historia de eventos GI. La duración de los tratamientos debía haber sido de por lo menos 5 días. Estos estudios fueron proyectados para ensayos de seguridad, trastornos osteoarticulares o de prevención de la osificación heterotópica tras cirugía ortopédica mayor. La calidad de los estudios fue evaluada según el puntaje Jadad para los RCT; para los estudios longitudinales se utilizó un puntaje de calidad a partir de un algoritmo previamente definido. Los valores de los análisis de intención de tratar fueron utilizados sistemáticamente cuando fue posible; de lo contrario se consideraron los resultados por protocolo. Los procesos de metarregresión fueron llevados a cabo en varias etapas. Primero, todos los RCT se combinaron para obtener una estimación resumida y luego se realizó una subdivisión para cada droga. Por último, las estimaciones individuales fueron comparadas regresivamente contra las respectivas duraciones de los estudios. Los análisis de sensibilidad fueron ajustados para explorar los efectos de los factores de confusión, tales como edad (> 60 vs. < 60 años), objetivo del estudio (enfermedades reumáticas vs. osificación heterotópica vs. tolerabilidad), dosis y resultados, los cuales fueron categorizados en dos clases. Los eventos GI menores incluyeron dolor abdominal, náuseas, constipación, diarrea y dispepsia. Los eventos mayores abarcaron cualquier úlcera duodenal, gástrica o intestinal, hemorragia, perforación, hospitalización y muerte relacionada.

### Resultados

Al final de la búsqueda bibliográfica se encontraron 1 983 publicaciones, de las cuales fueron seleccionadas 527 para la evaluación de la calidad metodológica requerida. Después de excluir los estudios que no brindaron datos suficientes para la realización de un metaanálisis, se incluyeron 32 RCT y 13 estudios mayores de cohortes. La duración de los RCT fue de 5 a 1 825 días; entre éstos, 15 estudios investigaron las propiedades antiinflamatorias de las drogas en enfermedades reumáticas, 10 se centraron en la prevención de la osificación heterotópica tras cirugía ortopédica mayor, 5 fueron estudios de seguridad gastrointestinal, 1 evaluó el tratamiento del cólico renal recurrente, y otro, el efecto del diclofenac sobre la proteinuria en las enfermedades glomerulares. En total, en los RCT 5 325 pacientes recibieron droga activa y 3 453, placebo. Los estudios fueron de buena calidad según la clasificación de Jadad, con un puntaje promedio del 70% (20-100). La mayoría de los estudios de cohorte se correspondieron en cuanto a edad y sexo para aumentar la comparabilidad entre los grupos, mientras que casi todos los RCT evaluaron la homogeneidad entre los grupos al momento de la inclusión para las variables de confusión principales. Las dosis diarias promedio fueron: ibuprofeno 1 200 mg, naproxeno 875 mg, flurbiprofeno 200 mg, ximoprofeno 30 mg, oxaprozina 1 200 mg, diclofenac 150 mg, etodolac 800 mg, indometacina 75 mg, tenidap 120 mg, meloxicam 15 mg, tenoxicam 20 mg y piroxicam 20 mg. *Resumen de efectos*. Entre los 7

AINE estudiados, el riesgo de complicaciones GI respecto de los controles fue de 1.54 (1.4; 1.7), con un tiempo de exposición promedio de 28 días en los RCT. Los estudios de cohorte proveyeron un riesgo relativo global de 2.2 (1.7; 2.9), con un tiempo de exposición de 365 días. *Análisis por subgrupos.* La indometacina presentó un riesgo significativamente alto de complicaciones GI: RR = 2.25 (1.01; 5.07); seguida por el naproxeno: RR = 1.83 (1.25; 2.68); diclofenac: RR = 1.73 (1.21; 2.46); piroxicam: RR = 1.66 (1.14; 2.44); tenoxicam: RR = 1.43 (0.40; 5.14); meloxicam: RR = 1.24 (0.98; 1.56); e ibuprofeno: RR = 1.19 (0.93; 1.54). Los otros AINE –etodolac, flurbiprofeno, lornoxicam, nabumetona, oxaprozina, tenidap y ximoprofeno– mostraron un RR = 1.64 (1.2; 2.26). La proporción de eventos GI mayores y menores fue significativamente homogénea para los 7 AINE investigados (chi;sup>2 de Pearson,  $p > 0.05$ ). La metarregresión para los AINE diferentes de la indometacina, agrupados, mostró una duración de tratamiento de 84 días como umbral para efectos de riesgo GI significativos. A los 7 días de exposición, la indometacina en dosis de 150 mg diarios aumentó el riesgo de manera significativa. Ambas categorías de compuestos exhibieron una respuesta no lineal de riesgos informados en función de la duración del estudio. *Análisis de sensibilidad.* La edad promedio de los pacientes incluidos en estos estudios no influyó significativamente en los RR informados. Los RR para las complicaciones GI estuvieron afectados significativamente por el incremento de la dosis diaria de indometacina (prueba t de Kendall,  $p < 0.05$ ), mientras que esta covariante no fue significativa para los otros compuestos. Los estudios de cohorte mostraron valores levemente mayores: RR = 2.17 (1.76; 2.67) para 1 año y RR = 1.45 (1.19; 1.75) para estudios entre 2 y 3 años. Cuatro estudios evaluaron la seguridad gastrointestinal de los AINE en cohortes durante más de 3 años y mostraron un RR = 2.87 (1.4; 5.9). En este análisis, tanto la intravariabilidad como la intervariabilidad fue elevada (Q de Cochrane,  $p < 0.01$ ), lo que reflejó el bajo nivel de selección de pacientes y del control del sesgo. Los diagramas en embudo parecieron ser asimétricos para los RCT de AINE. En este sentido se recibieron más estudios de muestras pequeñas que informaron un efecto deletéreo pronunciado comparados con estudios que no informaron menos efectos adversos (razón = 1.29). El método estadístico confirmó esta inspección preliminar ( $p < 0.05$ ). Esto significa que, en realidad, se llevó a cabo una mayor proporción de ensayos que demostraron riesgos menores de efectos adversos de los AINE que la fracción de estudios publicados que demostraron efectos marcados.

## Resultados

Los AINE son reconocidos actualmente como la principal causa de patología yatrogénica; se ha estimado que provocan alrededor de 16 500 muertes al año en los EE.UU. Estas drogas presentan una amplia gama de acciones que resultan de mecanismos locales y sistémicos, o la combinación de ambos, lo cual contribuye a su toxicidad global. La magnitud del riesgo mostrada por los resultados de esta revisión parece ser menos alarmante que la previamente publicada. Esto se explica, en parte, por el planteo conservador que utilizaron los autores para realizar el metaanálisis, dado que, por ejemplo, se utilizaron los riesgos relativos para establecer la causalidad en lugar de utilizar los *odds ratios*. Se han publicado resultados conflictivos en lo que se refiere a la relación entre la duración de la exposición a los AINE y el grado de riesgo de complicaciones GI. Muchos estudios epidemiológicos mostraron que el riesgo de estas complicaciones es mayor con tratamientos a largo plazo; los resultados de este metaanálisis son congruentes en este sentido. Los inhibidores selectivos de la isoenzima II de la ciclooxigenasa se expenden en la actualidad en los EE.UU. y Europa para el tratamiento sintomático de la osteoartritis y la artritis reumatoidea. Estos compuestos han demostrado que inducen menos efectos adversos GI que los AINE convencionales. Además, otros estudios mostraron que disminuye la toxicidad de los AINE cuando se los combina con análogos de las prostaglandinas como el misoprostol. Sin embargo, estas moléculas son significativamente más caras que los AINE convencionales y no se encuentran todavía disponibles para cada paciente que requiera un tratamiento, lo que hace que el uso de los AINE no selectivos sea elevado y creciente.

## Conclusión

Este metaanálisis demostró que los AINE deben ser administrados con precaución en los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo para el manejo de enfermedades crónicas. La razón riesgo/beneficio de estos fármacos debe ser establecida de manera individual y cuidadosa.

## Autoevaluación de Lectura

---

El AINE convencional relacionado con el mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales es:

- A. Naproxeno.
- B. Piroxicam.
- C. Indometacina.
- D. Diclofenac.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES HEPATICAS NO TUMORALES

Japón

La mayoría de las lesiones no tumorales que captan contraste en forma precoz en la resonancia magnética pueden diferenciarse de la recurrencia del carcinoma hepatocelular a partir de su forma, patrón de captación de contraste e intensidad de señal en las imágenes no contrastadas.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 20(1):66-74, Jul 2004

*Autores:*

Goshima S, Kanematsu M, Matsuo M y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Radiology, Gifu University School of Medicine, Gifu; Department of Radiology Services, Gifu University Hospital, Gifu; Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Chou-ku, Tokio; Japón

*Título original:*

[Early-Enhancing Nonneoplastic Lesions on Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Liver Following Partial Hepatectomy]

*Título en castellano:*

Lesiones Hepáticas No Neoplásicas de Tinción Precoz en las Imágenes de Resonancia Magnética Contrastadas con Gadolinio Luego de la Hepatectomía Parcial

### Introducción

Las imágenes de resonancia magnética (RM) del hígado con gradiente de eco multifásico reforzado (GRE) contrastadas con gadolinio sirven para la detección de tumores hepáticos malignos, estadificación tumoral prequirúrgica, evaluación de la viabilidad tumoral luego de la quimioembolización o ablación y estudios de seguimiento posoperatorio. Es frecuente que se efectúe hepatectomía parcial con intenciones curativas en el tratamiento de tumores hepáticos malignos. Algunos de estos pacientes presentan luego imágenes de lesiones no tumorales que captan contraste (NTC) en forma precoz en la RM. El objetivo de este estudio fue evaluar retrospectivamente la secuencia, las imágenes y el significado de las lesiones NTC en la RM con gadolinio en el hígado remanente luego de la hepatectomía parcial, en correlación con imágenes de RM T1 y T2 no contrastadas.

### Métodos

Se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes sometidos a RM contrastada con gadolinio antes



y después de una hepatectomía parcial. Todos los pacientes tenían carcinoma hepatocelular (CHC); además, 2 presentaban hepatitis crónica; 10, cirrosis leve; 13, cirrosis moderada; 4, metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; y 1, tenía hiperplasia focal nodular. A cada una de las lesiones que captaban contraste precozmente se les asignó uno de tres niveles de confianza de probabilidad: tumor probablemente maligno (nivel 1), tumor posiblemente maligno (nivel 2) y lesión probablemente no neoplásica (nivel 3). Correspondió el nivel 1 cuando la lesión era bien definida, de forma redonda u oval, localizada por fuera del borde hepático, identificable también en las imágenes no contrastadas, hipointensas en las imágenes de fase de equilibrio o de vena porta, con demora en la captación de contraste en la cápsula tumoral, o una combinación de estas características. El nivel 3 correspondió a la lesión de escasa definición, irregular, con forma de cuña, o serpiginosa, localizada a lo largo del borde hepático, no visible en imágenes no contrastadas, no hipointensas en las imágenes de fase de equilibrio o de vena porta, o una combinación de estas características. Las lesiones con características intermedias fueron asignadas al nivel 2. Las imágenes posoperatorias de RM de lesiones NTC se correlacionaron retrospectivamente con las imágenes preoperatorias no contrastadas en T1 y T2, y con las contrastadas con gadolinio.

### Resultados

De los 30 pacientes, 17 tenían lesiones sólo NTC, 8 tenían sólo CHC recurrente, 2 presentaban lesiones NTC y CHC recurrente, y 3 tenían lesiones que no captaban contraste temprano en la primera RM posoperatoria. De los 19 pacientes con lesiones NTC, 10 presentaban 1 lesión NTC, 4 tenían 2 lesiones, 2 tenían 3 lesiones, 1 tenía 4 lesiones, 1 tenía 5 lesiones, y 1 tenía 6 lesiones. De los 10 pacientes con CHC recurrente, 3 presentaban 1 CHC recurrente, y 7 tenían 2 CHC recurrentes. Todas las lesiones NTC aparecieron después de la hepatectomía parcial. En la primera RM posoperatoria no hubo condiciones patológicas hipervasculares no neoplásicas, como metástasis recurrentes, hiperplasia nodular focal, nódulo displásico en cirrosis, o pseudotumor inflamatorio. La forma de las lesiones NTC fue circular en 11 casos (28%), oval en 3 (8%), irregular en 11 (28%), en cuña en 5 (13%), y serpiginosa en 9 (23%). La forma de los CHC recurrentes fue circular en 13 casos (76%) y oval en 4 (24%). La frecuencia de formas irregulares, en cuña o serpiginosas, que sugerían pseudolesión, fue significativamente mayor en las lesiones NTC que en los CHC recurrentes. Entre las lesiones NTC, 13 (33%) se localizaron a lo largo del borde hepático y 20 (51%) a lo largo del área reseca da. No se observó diferencia significativa en la distribución de la localización de las lesiones entre las lesiones NTC y los CHC recurrentes. Las lesiones NTC no mostraron nunca hipointensidad en las fases de equilibrio o de vena porta, mientras que 14 (82%) de los CHC recurrentes mostraron hipointensidad en estas fases. En total, 14 (36%) lesiones NTC y 12 (71%) CHC recurrentes mostraron leve hiperintensidad en las imágenes T2. Entre las lesiones NTC, la frecuencia de hiperintensidad en T2 fue significativamente superior en aquellas que mostraron hiperintensidad en las imágenes de la fase venosa portal que las que mostraron isointensidad en esta fase. De las 39 lesiones NTC, 35 (90%) fueron consideradas de nivel 3, 4 (10%) de nivel 2, y ninguna (0%) de nivel 1. Todos los CHC recurrentes fueron categorizados como de nivel 1. Los niveles de confianza de probabilidad de malignidad fueron significativamente inferiores con las lesiones NTC respecto de los CHC recurrentes. De los 19 pacientes con lesiones NTC, 17 fueron sometidos a una segunda RM; de las 31 lesiones que presentaban, 10 (33%) disminuyeron su tamaño, mientras que las restantes 21 (67%) desaparecieron.

### Discusión

La frecuencia de pacientes con lesiones NTC (63%) en esta serie fue alta en comparación con otros estudios, lo que se debería al procedimiento quirúrgico, dado que todas las lesiones aparecieron después de éste. Es posible que luego de una hepatectomía parcial ocurra daño tisular o trastornos circulatorios. Puede haber daño local en la vasculatura intrahepática, el cual, junto con maniobras de exploración, movilización, oclusión vascular temporaria, incisión, disección, o hemostasis con electrocauterio, pueden producir obstrucciones de la vena hepática o porta, o comunicaciones arteriovenosas. Además, la reparación tisular posterior a la hepatectomía, o las complicaciones causadas por trauma, isquemia o infecciones hepáticas asociadas con la hepatectomía pueden causar oclusión venosa o comunicación arteriovenosa. Las lesiones NTC pueden imitar al CHC recurrente que suele ser hipervasculares, a diferencia de las metástasis colorrectales, que suelen ser hipovasculares. En esta serie, la forma de la lesión fue muy útil en la diferenciación de lesiones NTC de CHC recurrente: el 64% de las lesiones NTC tuvieron formas

irregulares, en cuña o serpiginosas, no observadas en el CHC recurrente. En cambio, la localización no contribuyó a la diferenciación. El reconocimiento de los patrones de captación de contraste fue muy útil en la diferenciación de lesiones: las lesiones NTC nunca fueron hipointensas en las fases de equilibrio o de vena porta, mientras que el 82% de los CHC recurrentes mostraron hipointensidad en la fase de equilibrio. Hubo una superposición en el patrón de captación de contraste (hiperintensidad en la fase arterial hepática e isointensidad en las fases de equilibrio y portal) entre lesiones NTC (49%) y CHC recurrente (18%), pero todos los CHC recurrentes mostraron hiperintensidad en las imágenes en T2, a diferencia de sólo 5 (26%) de las lesiones NTC, lo que facilita la distinción. Algunos autores informaron recientemente cierta hiperintensidad en T2 en lesiones NTC. Es probable que esto ocurra por dos razones. En primer lugar, cuando hay obstrucción de una rama periférica de la vena porta puede producirse un infarto de Zahn, conocido actualmente como congestión sinusoidal con posterior atrofia hepatocelular, con prolongación del tiempo de relajación en T2. En segundo lugar, el aumento de la presión sinusoidal debido a obstrucción prolongada de la vena hepática o a comunicación arterioportal puede aumentar el contenido tisular de agua por extravasación de plasma al espacio perisinusoidal de Disse. En las lesiones NTC, la frecuencia de hiperintensidad en T2 fue significativamente mayor en las lesiones NTC que mostraban hiperintensidad en la fase portal que en las isointensas. Esto puede reflejar que la hiperintensidad en T2 se asocia con congestión sinusoidal debida a obstrucción de la vena porta o a comunicación arteriovenosa. La obstrucción venosa hepática causada por la hepatectomía parcial puede producir lesiones NTC con realce o sin realce prolongado o hiperintensidad en T2, lo que depende de la gravedad de la obstrucción. Cuatro de las lesiones NTC incluidas en este estudio fueron difíciles de diagnosticar con suficiente confianza. Las 4 tenían forma circular u ovalada, estaban localizadas a lo largo de la zona reseca, eran levemente hipointensas en T1 y levemente hiperintensas en T2, hiperintensas en la fase arterial hepática, e isointensas en las fases de equilibrio y venosa portal contrastadas. Las RM de seguimiento pueden contribuir a establecer el diagnóstico, dado que se observó que un tercio de estas lesiones disminuyen su tamaño, mientras que el resto desaparece, lo que ocurrió con estas lesiones.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de estas características presenta una lesión de carcinoma hepatocelular recurrente en la resonancia magnética no contrastada?

- A. Hiperintensidad en T2.**
- B. Hipointensidad en T2.**
- C. Isointensidad en T2.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

## EL TRATAMIENTO PARA ERRADICAR *HELICOBACTER PYLORI* NO TIENE EFECTO BENEFICIOSO SOBRE LA PIROSIS Y LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

Bristol, Reino Unido

El tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* no tuvo efecto neto sobre la pirosis o los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. La infección por esta bacteria se asocia con una prevalencia ligeramente incrementada de pirosis pero no de reflujo.

BMJ 328(7453):1417-0, Jun 2004

### Autores:

Harvey RF, Lane JA, Murray LJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Frenchay Hospital, North Bristol NHS Trust, Bristol; Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, Reino Unido

### Título original:

[Randomised Controlled Trial of Effects of *Helicobacter pylori* Infection and its Eradication on Heartburn and Gastro-Oesophageal Reflux: Bristol Helicobacter Project]

### Título en castellano:

Ensayo Controlado y Aleatorizado de los Efectos de la Infección por *Helicobacter pylori* y su Erradicación sobre la Pirosis y el Reflujo Gastroesofágico: el *Bristol Helicobacter Project*

## Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* causa generalmente gastritis antral, con incremento en la secreción ácida y riesgo de úlcera duodenal. A veces ocurre pangastritis con supresión neta de secreción ácida. La erradicación de la infección podría producir efectos variables sobre los síntomas relacionados con el ácido. En 1991 se informó por primera vez el aumento en la esofagitis por reflujo luego del tratamiento para la erradicación de esta bacteria; estudios posteriores que utilizaron diferentes metodologías informaron resultados contradictorios. Los ensayos controlados y aleatorizados aportan, en general, información más fidedigna que los estudios de observación. De esta manera, los autores llevaron a cabo un gran estudio en la comunidad para evaluar los efectos de la infección por *H. pylori* sobre el reflujo ácido y la pirosis.

## Métodos

Este estudio formó parte de un gran ensayo: el *Bristol Helicobacter Project*. Se invitó a participar a todas las personas de entre 20 y 59 años (total = 26 203) registradas en 7 centros de prácticas generales del nordeste de la ciudad de Bristol. De ese total, 10 537 (40.2%) dieron su consentimiento informado para formar parte del estudio y se les realizó una prueba de aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -urea; también conocida como prueba del aire espirado) para la detección de infección activa por *Helicobacter* utilizando una comida de prueba con jugo de naranja y ácido cítrico. Todos los participantes completaron un cuestionario describiendo la frecuencia y la intensidad de cualquier dolor epigástrico, pirosis y reflujo gastroesofágico, y se compararon los síntomas de los 1 634 casos en quienes la prueba de la respiración fue positiva con el doble de individuos –elegidos en forma aleatoria– (3 268) cuyo resultado para esta prueba fue negativo. De los pacientes cuyas pruebas fueron positivas, 1 558 se dividieron en forma aleatoria en dos grupos, de igual número cada uno, para recibir 500 mg de claritromicina y 400 mg de ranitidina dos veces diarias durante dos semanas (787 casos) o placebo (771 participantes). La prueba de la urea se repitió a los seis meses, pero los resultados no se revelaron hasta que se completó el seguimiento de dos años.

## Resultados

Seis meses luego del tratamiento, la prueba de la urea marcada fue negativa en 659 de 727 (90.7%) pacientes que recibieron terapia activa (60 no concurren a control) y en 99 de 706 (14.0%) de aquellos a los que se les administró placebo (65 no concurren). El seguimiento completo de dos años se pudo efectuar en 1 433 de 1 558 participantes (92.0%). La pérdida aparente inesperadamente elevada de infección por *Helicobacter* en el grupo placebo se debió principalmente

a la utilización de  $\delta 3.5$  en lugar de  $\delta 5.0$  como punto de corte para definir infección en la prueba de la urea marcada. La infección se asoció con una diferencia pequeña en la prevalencia de la pirosis ("cualquier ardor retroesternal en el último mes" 28.1% contra 25.2%,  $\chi^2$  cuadrado = 4.51,  $P = 0.034$ ), pero no del reflujo gastroesofágico (18.6% contra 17.4%,  $\chi^2 = 1.0$ ,  $P = 0.32$ ). La pirosis se asoció en forma significativa con dolor epigástrico, reflujo ácido, obesidad, consumo habitual de drogas antiinflamatorias o inhibidores de la bomba de protones, tabaquismo, y dolor torácico inducido por el ejercicio. La edad, el género, la ingesta de alcohol y la clase socioeconómica no fueron factores de riesgo para este síntoma. El tratamiento de erradicación del *Helicobacter* no tuvo efecto significativo sobre la prevalencia de la pirosis (odds ratio 0.99, intervalo de confianza 95% 0.88 - 1.2) ni de la hallada para el reflujo gastroesofágico (1.04, 0.91 - 1.19) dos años después del tratamiento. A su vez, la terapia no tuvo impacto sobre la aparición de pirosis (0.90, 0.78 - 1.04) o de reflujo (1.05, 0.90 - 1.21) en pacientes previamente asintomáticos. En aquellos participantes que presentaban estos síntomas al momento del inicio del estudio, no se halló mejoría significativa en la pirosis (0.90, 0.71 - 1.14) ni en el reflujo (0.89, 0.62 - 1.29). En aquellos sujetos que tenían reflujo gastroesofágico sin pirosis antes del tratamiento (248 en total), la terapia de erradicación del microorganismo tuvo un efecto protector en relación con la aparición de este último síntoma durante el período de seguimiento de dos años (0.56, 0.35 - 0.90). El número de consultas en Medicina General por la presencia de pirosis o reflujo durante los dos años posteriores al tratamiento activo no fue significativamente mayor que luego del placebo (1.63, 0.94 - 2.87).

### Discusión

El mecanismo más obvio por el cual la infección por *Helicobacter pylori* podría generar esofagitis por reflujo es a través de la secreción gástrica de ácido. En personas con un mecanismo antirreflujo no competente esto podría incrementar la exposición del esófago distal al ácido, e incrementar de esa manera la prevalencia de pirosis. Los datos hallados por los autores acerca de que *Helicobacter pylori* está asociado con una prevalencia incrementada de pirosis y de que el tratamiento de erradicación reduce el riesgo de pacientes con reflujo ácido que desarrollan pirosis apoyan esta hipótesis. El reflujo ácido depende más de la integridad del esfínter esofágico inferior, de ahí el efecto insignificante de esta infección sobre el reflujo. Es menos probable que los pacientes con esofagitis por reflujo grave tengan infección por *Helicobacter*, debido posiblemente a que la gastritis del cuerpo causada por la infección limita la secreción máxima de ácido en estos pacientes, evitando las formas más intensas de esofagitis por reflujo. Estas personas podrían, en teoría, tener riesgo de mayor exposición al ácido en el esófago distal luego de la erradicación de la infección. Sin embargo, los datos hallados por los autores sugieren que no tiene lugar un empeoramiento significativo de la pirosis o del reflujo luego de la erradicación de este germen en pacientes de la comunidad. En la práctica general, los pacientes con infección por *Helicobacter* tienen una prevalencia ligeramente mayor de pirosis (pero no de reflujo) que otros pacientes. La erradicación de *Helicobacter pylori* no tuvo un efecto neto sobre los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Autoevaluación de Lectura

---

El tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*:

**A. U1 = Disminuyó la prevalencia de pirosis.**

**B. Mejoró significativamente síntomas preexistentes de pirosis y reflujo.**

**C. La erradicación de *Helicobacter pylori* no tuvo efecto neto sobre los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.**

**D. El tratamiento incluyó crema de bismuto más claritromicina administradas durante cuatro semanas.**

**Respuesta Correcta**