

Pregunta 3: En pacientes adultos con sospecha de HDA, ¿se debería brindar inhibidores de bomba antes de realizar la endoscopia?

Introducción:

En el manejo inicial de pacientes con HDA, es usual que se brinde inhibidores de la bomba de protones. La administración temprana de inhibidores de bomba puede influir en los resultados clínicos. Sin embargo, aunque el uso de IBP antes de la endoscopia podría disminuir la necesidad de tratamientos endoscópicos, su impacto en la mortalidad y en otros resultados clínicos significativos sigue siendo un tema de debate (43).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

| Pregunta PICO N° | Paciente o problema | Intervención / Comparador | Desenlaces |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 | Pacientes adultos con sospecha de HDA | Administrar IBP antes de la endoscopia / No administrar | <p>Crítico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Resangrado <p>Importante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de hemostasia • Necesidad de cirugía |

Búsqueda de RS y resumen de la evidencia:

Se encontró que las dos GPC identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las GPC de NICE (2012, actualizada el 2016) y ESGE (2015):

| NICE (2012, actualizada 2016) | ESGE-HDA (2015) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No administrar fármacos supresores de ácido (inhibidores de bomba de protones o antagonistas de los receptores H2) antes de la endoscopia a pacientes con sospecha de hemorragia digestiva alta no variceal. | ESGE recomienda iniciar dosis altas de inhibidores de bomba de protones (IBP): bolo intravenoso seguido de infusión continua (80 mg y luego 8 mg/hora), en pacientes con HDA a la espera de una endoscopia alta. Sin embargo, la infusión de PPI no debe demorar la realización de la endoscopia temprana. |

NICE recomienda no ofrecer inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes de la endoscopia en pacientes con sospecha de HDA no variceal. Esta recomendación se basa en metaanálisis de ECA que hace NICE para mortalidad, resangrado, necesidad de cirugía, y necesidad de transfusión de sangre:

- El metaanálisis que hace NICE para mortalidad resumió 3 ECA (n = 1983) y **no encontró diferencias** en el grupo de pacientes a los que se les administró IBP antes de la endoscopia (50/994 = 5.0%) en comparación con el grupo de pacientes a los que se les administró placebo (42/989 = 4.2%) (RR: 1.18, IC95%: 0.79 - 1.76).
- El metaanálisis que hace NICE para resangrado resumió 3 ECA (n = 1983) y **no encontró diferencias** en el grupo de pacientes a los que se les administró IBP antes de la endoscopia

(106/994 = 10.7%) en comparación con el grupo de pacientes a los que se les administró placebo (118/989 = 11.9%) (RR: 0.89, IC95%: 0.70 - 1.13).

- El metaanálisis que hace NICE para necesidad de cirugía resumió 3 ECA (n = 1983) y **no encontró diferencias** en el grupo de pacientes a los que se les administró IBP antes de la endoscopia (69/994 = 6.9%) en comparación con el grupo de pacientes a los que se les administró placebo (75/989 = 7.6%) (RR: 0.91, IC95%: 0.67 - 1.24).

ESGE recomienda brindar IBP en pacientes con HDA no variceal que estén esperando endoscopia, siempre que esto no demore la realización de la endoscopia. Esta recomendación se basa en un metaanálisis que resumió 3 ECA (n = 1983) y encontró que la necesidad de hemostasia fue menor en el grupo de pacientes a los que se les administró IBP antes de la endoscopia (85/985 = 8.6%) en comparación con el grupo de pacientes a los que se les administró placebo (117/998 = 11.7%) (RR: 0.68, IC95%: 0.50 - 0.93) (43). En base a estos resultados, ESGE concluye que brindar IBP antes de la endoscopia podría ahorrar costos atribuidos a la hemostasia.

Se actualizó la búsqueda que realizó NICE, a partir del 06 de abril del 2016, usando el buscador PubMed, con la finalidad de encontrar ECA que hayan evaluado el efecto de brindar IBP antes de la endoscopia en nuestros desenlaces de interés: mortalidad o resangrado, necesidad de cirugía, necesidad de transfusión, y duración de hospitalización. No se encontró ningún estudio en esta búsqueda, por lo cual se usó la revisión sistemática de NICE para tomar decisiones con relación a estos desenlaces.

Asimismo, se realizó una búsqueda de ECA en PubMed a partir del 01 de enero del 2008 con la finalidad de actualizar el metaanálisis que cita ESGE, en el que se evalúa el efecto de brindar IBP antes de la endoscopia en los signos de hemorragia reciente y la necesidad de realizar terapia hemostática durante la endoscopia (43). No se encontraron nuevos ECA en esta búsqueda, para los desenlaces de interés.

El GEG decidió entonces considerar el metaanálisis que cita ESGE para la toma de decisiones (43), para lo cual se aplicó el instrumento AMSTAR, en el cual obtuvo 7 puntos (Anexo N°3). Esto se basa en tres estudios, de los cuales dos no mostraron asociación, pero el estudio realizado por Lau et al, encontró una asociación estadísticamente significativa (44). Este estudio fue el que tuvo la mayor población (631 pacientes) y fue el único que realizó hemostasia durante la endoscopia a todos los participantes con alto riesgo de sangrado (los otros dos estudios solo brindaron hemostasia al 22.5% y al 40% de los participantes con alto riesgo de sangrado); por lo cual se consideró que las condiciones en las que se realizó dicho estudio serían las más parecidas a las indicaciones actuales de hemostasia. Debido a esto, se decidió considerar los resultados de este estudio para la toma de decisiones con respecto a esta pregunta.

En abril del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), encontrándose una nueva RS (**Kanno 2022 (3)**).

La RS de Kanno 2022 realizó MA de 6 ECA (n=2223). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes con hemorragia gastrointestinal alta antes del diagnóstico endoscópico
- El **escenario clínico** fue hospitalario.
- La **intervención** fue inhibidor de la bomba de protones

- El **comparador** fue antagonista del receptor H2 de histamina, placebo o ningún tratamiento.
- Los **desenlaces evaluados** fueron mortalidad, resangrado, necesidad de cirugía y necesidad de hemostasia:
 - El MA de mortalidad dentro de los 30 días incluyó 5 estudios (n=2143 pacientes) **y encontró que posiblemente no hubo diferencias** entre el odds de mortalidad en los pacientes que recibieron inhibidor de bomba de protones (OR:1.14, IC 95%: 0.76 – 1.70) en comparación con los que no recibieron inhibidor de bomba de protones (certeza de evidencia baja según GRADE).
 - El MA de resangrado dentro de los 30 días incluyó 5 estudios (n=2121 pacientes) **y encontró que posiblemente no hubo diferencias** entre el odds de resangrado en los pacientes que recibieron inhibidor de bomba de protones (OR:0.81, IC 95%: 0.62 – 1.06) en comparación con los que no recibieron inhibidor de bomba de protones (certeza de evidencia baja según GRADE).
 - El MA de necesidad de cirugía dentro de los 30 días incluyó 6 estudios (n=2223 participantes) **y encontró que posiblemente no hubo diferencias** entre el odds de necesidad de cirugía en los pacientes que recibieron inhibidor de bomba de protones (OR:0.91, IC 95%: 0.65 – 1.26) en comparación con los que no recibieron inhibidor de bomba de protones (certeza de evidencia baja según GRADE).
 - El MA de necesidad de hemostasia incluyó 3 estudios (n=1983 participantes) y encontró que el odds de necesidad de hemostasia en los pacientes que recibieron inhibidor de bomba de protones (OR:0.68, IC 95%: 0.50 – 0.93) fue 32% menor que el odds de necesidad de hemostasia en los que no recibieron inhibidor de bomba de protones. Por lo tanto, por cada 1000 personas a las brindamos inhibidor de bomba de protones en lugar de no brindarlo, **probablemente evitemos 33 casos de necesidad de hemostasia** (IC 95%: -52 a -8).

Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta.

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**).

Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

1. **Beneficios y daños de las opciones:** El GEG consideró que brindar IBP antes de la endoscopia, si bien no ha demostrado tener efecto en variables clínicas cuando la endoscopia se da dentro de las 24 horas de ingreso, ha demostrado en un estudio tener un impacto en la necesidad de hemostasia. Asimismo, el GEG resaltó que la mayoría de estudios que han sido tomados en cuenta por los diversos metaanálisis para concluir la falta de eficacia de administrar IBP antes de la endoscopia para variables clínicas se han realizado en pacientes en quienes se ha asegurado una endoscopia en las primeras 24 horas de su ingreso, lo cual no siempre va a poder asegurarse en nuestro contexto; por lo cual brindar omeprazol en pacientes en quienes la endoscopia puede ser tardía podría tener beneficios clínicamente relevantes. El GEG resaltó que esta opinión coincide con la revisión narrativa sobre manejo de pacientes con sangrado por úlceras publicado por

Laine et al (45), y con el consenso del grupo de trabajo Asia-Pacífico para el manejo de HDA no variceal (46).

Por otro lado, el GEG consideró que los efectos secundarios del omeprazol (como cefalea, diarrea, dolor de estómago, náuseas, mareos, entre otros) suelen ser leves y durar poco tiempo, por lo cual los beneficios de brindar omeprazol superarían los potenciales daños.

2. **Certeza de la evidencia:** La certeza de la evidencia del metaanálisis en la que se basó esta recomendación fue baja para necesidad de hemostasia (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión) y baja para mortalidad, resangrado y necesidad de cirugía (en los tres casos, descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión) (**Anexo N° 4**).
3. **Valores y preferencias:** El GEG consideró que el desenlace que se está tomando en cuenta (necesidad de hemostasia) sería valorado por los pacientes, dado que la hemostasia demoraría la endoscopia y podría generar mayores incomodidades. Además, se consideró que los pacientes no tendrían mayor inconveniente con recibir omeprazol antes de la endoscopia.
4. **Aceptabilidad y factibilidad:** El GEG consideró que los médicos especialistas en emergencia y en gastroenterología suelen brindar omeprazol antes de la endoscopia, por lo cual aceptarían una recomendación a favor de brindar estos medicamentos. Asimismo, el GEG discutió la vía de administración del omeprazol, debido a que muchos de los establecimientos carecían de bombas de infusión, necesarias para seguir el régimen de omeprazol de 8 mg/hora por 72 horas, usado por la mayoría de los estudios incluyendo el de Lau (44).

El GEG consideró que la infusión continua podría reemplazarse por la terapia intermitente (40mg IV cada 12 horas) en lugares donde no se dispone de bombas de infusión, basándose en un metaanálisis reciente de ECA en pacientes con úlceras de alto riesgo, que reporta que esta infusión continua no ha mostrado ser mejor a la terapia intermitente, con respecto a mortalidad, resangrado, y necesidad de intervenciones urgentes (47). Por ello, se decidió por recomendar una administración intermitente del omeprazol.

5. **Uso de recursos:** El GEG tomó en cuenta el estudio de Lau (44) que encuentra que al usar omeprazol en 11 pacientes se evitaría una hemostasia (NNT = 11). Se consideró que el gasto por brindar omeprazol a 11 pacientes sería mucho menor al gasto por realizar una hemostasia endoscópica, que debería combinar adrenalina con métodos mecánicos. Debido a esto, se decidió recomendar el uso de omeprazol antes de la endoscopia.
6. **Balance entre efectos deseables e indeseables**
La evidencia muestra que brindar omeprazol antes de la endoscopia, si bien no ha demostrado tener impacto en desenlaces clínicos como resangrado o mortalidad cuando la endoscopia se realiza dentro de las 24 horas de ingreso del paciente, puede

tener efectos beneficiosos cuando la endoscopia es tardía, además de reducir la realización de hemostasia; a su vez esto implicaría un ahorro de costos.

| Tabla de la evidencia a la decisión | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opción: administración de IBP antes de la endoscopia | | |
| Dominios de decisión | Dirección | Juicio |
| Beneficios y daños de las opciones | ¿Los beneficios de esta opción superan los daños? | Probablemente sí |
| Certeza de la evidencia | ¿Cuál es el nivel de certeza de la evidencia? | Necesidad de hemostasia: baja ⊕⊕⊖⊖ Mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ Resangrado: baja ⊕⊕⊖⊖ Necesidad de cirugía: baja ⊕⊕⊖⊖ |
| Valores y preferencias | ¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes? | Sí |
| Aceptabilidad y factibilidad | ¿La implementación de esta opción es aceptable y factible? | Si |
| Uso de recursos | ¿El uso de recursos para esta opción es aceptable? | Probablemente sí |
| Fuerza de la recomendación: condicional | | |

Recomendaciones y justificación:

| Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación | Recomendación |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dirección: En adultos con sospecha de HDA, los beneficios de brindar omeprazol IV 80mg en bolo seguido de 40mg cada 12 horas o infusión de 8mg/hora antes de la realización de la endoscopia digestiva alta (de reducir la realización de hemostasia) en lugar de no brindarla superaban a los potenciales daños. Además, que se ahorraría los costos al haber un menor gasto por realizar una hemostasia endoscópica, que debería combinar adrenalina con métodos mecánicos.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor del omeprazol en lugar de no brindarla.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p> | <p>En pacientes adultos con sospecha de HDA, sugerimos que antes de la realización de la endoscopia digestiva alta se brinde omeprazol IV 80mg en bolo seguido de 40mg cada 12 horas o infusión de 8mg/hora.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖</p> |

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

| Justificación | BPC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>El GEG consideró fundamental enfatizar que la administración de omeprazol no reemplaza la necesidad de una evaluación y tratamiento endoscópico oportuno. Por lo que la realización de la intervención endoscópica no dependerá de la disponibilidad de omeprazol, y se continuará con las intervenciones terapéuticas hemostáticas inmediatas que pueden ser cruciales para detener la hemorragia.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado en las GPC ESGE No variceal 2021 (24) sobre la administración de inhibidores de bomba de protones pre endoscopia.</p> | <p>La falta de disponibilidad de omeprazol no debe retrasar la realización de la endoscopia.</p> |
| <p>El GEG consideró que otras acciones que se suelen realizar antes de la endoscopia deberían ser explicitadas en la presente guía como la colocación temprana de octreótide (recomendación adoptada de la guía NICE (4) y de la guía de ASGE (11)) en casos de HDA variceal.</p> <p>El octreótide, un análogo de la somatostatina, actúa al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico, reduciendo así la presión en las varices esofágicas y gástricas, que son las fuentes principales de sangrado variceal (48). Al iniciar con un bolo de 50 microgramos seguido de una infusión continua de 50 microgramos por hora durante cinco días, se mantiene un control hemodinámico constante, minimizando el riesgo de resangrado y proporcionando tiempo para que el tratamiento definitivo.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado en la GPC ESGE Variceal 2022 (23) sobre la administración de agentes vasoactivos como el octreótide.</p> | <p>En pacientes con HDA variceal sospechada o confirmada, agregar la administración de octreótide 0.2 mg/mL IV en bolo de 50 microgramos seguido de infusión de 50 microgramos/hora durante 5 días.</p> |