

Pregunta 5. En pacientes adultos con HDA no variceal, ¿se debería usar la terapia dual (inyección de adrenalina junto con terapia térmica o mecánica) en lugar de monoterapia con adrenalina?

Introducción:

La HDA no variceal puede presentarse en población general (35) y dentro de sus causas se encuentran: úlcera péptica (20 a 67% de los casos), enfermedad erosiva (4 a 31%), esofagitis (3 a 12%), síndrome de Mallory-Weiss (4 a 12%), lesiones vasculares o neoplasias malignas (2 a 8%). Dentro de los factores de riesgo para HDA no variceal se encuentran el uso de anticoagulantes, uso de corticoides, uso de AINES y la edad avanzada (36).

En el manejo de la HDA no variceal, la eficacia de las intervenciones endoscópicas es fundamental para controlar el sangrado y prevenir complicaciones. Aunque la inyección de adrenalina ha sido tradicionalmente la opción estándar por su capacidad para inducir vasoconstricción local y detener la hemorragia, surge la cuestión de si su efectividad puede ser mejorada mediante la combinación con otras técnicas, como la terapia térmica o mecánica, conocida como terapia dual. Por lo tanto, es esencial evaluar si la terapia dual proporciona ventajas significativas sobre la monoterapia para optimizar el tratamiento de pacientes con HDA no variceal.

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
5	Pacientes adultos con HDA no variceal	Adrenalina dual con otro método hemostático / Adrenalina en monoterapia	Crítico: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Resangrado Importante: <ul style="list-style-type: none"> • Falla de hemostasia

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 emplear adrenalina como monoterapia para el tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva alta no variceal. Para el tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva alta no variceal, utilice uno de los siguientes métodos: un método mecánico (por ejemplo, clips) con o sin adrenalina, coagulación térmica con adrenalina, o fibrina/trombina con adrenalina	ESGE recomienda que la inyección de epinefrina no se use como monoterapia endoscópica. Si se usa, debe combinarse con una segunda modalidad de hemostasia endoscópica.

NICE recomienda no utilizar adrenalina como monoterapia para HDA no variceal. En su lugar recomienda el uso de: método mecánico con o sin adrenalina, método térmico con adrenalina,

o fibrina/trombina con adrenalina. Esta recomendación se basa en los metaanálisis de ECA que hace NICE para mortalidad, resangrado, y falla para lograr hemostasia:

- El metaanálisis que hace NICE para mortalidad resumió 9 ECA (n = 1023) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático tuvo similar mortalidad (17/510 = 3.3%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (22/513 = 4.3%) (RR: 0.80, IC95%: 0.44 - 1.44).
- El metaanálisis que hace NICE para resangrado resumió 9 ECA (n = 830) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático el resangrado fue menor (35/412 = 8.5%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (83/418 = 19.9%) (RR: 0.43, IC95%: 0.30 - 0.63). Por lo tanto, por cada 1000 personas a las que brindemos terapia dual en lugar de monoterapia con adrenalina, **probablemente evitemos 113 resangrados** (IC 95%: -73 a -139).
- El metaanálisis que hace NICE para falla de hemostasia resumió 9 ECA (n = 1023) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático tuvo similar falla de hemostasia (15/510 = 2.9%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (22/513 = 4.3%) (RR: 0.69, IC95%: 0.36 - 1.30).

ESGE recomienda no usar adrenalina como monoterapia, y recomienda que esta sea utilizada en combinación con otra modalidad de hemostasia. Esta recomendación se basa en una RS publicada el 2014 (52), que resumió 19 ECA (n = 2033) y encontró que:

- El metaanálisis sobre mortalidad incluyó 3 ECA (n = 376) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático tuvo similar mortalidad (9/189 = 4.8%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (10/187 = 5.3%) (RR: 0.92, IC95%: 0.37 - 2.26).
- El metaanálisis sobre resangrado incluyó 14 ECA (n = 1333) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático tuvo menor resangrado (65/669 = 9.7%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (121/664 = 18.2%) (RR: 0.53, IC95%: 0.35 - 0.81).
- El metaanálisis sobre falla de hemostasia incluyó 14 ECA (n = 1380) y encontró que el grupo de pacientes en los que se aplicó adrenalina combinada con otro método hemostático tuvo similar falla de hemostasia (20/689 = 2.9%) en comparación con el grupo en los que se aplicó adrenalina sola (27/691 = 3.9%) (RR: 0.77, IC95%: 0.42 - 1.40).

Se actualizó la búsqueda bibliográfica que realizó NICE, a partir del 06 de abril del 2016, usando el buscador PubMed, con la finalidad de recopilar nuevos ECA o RS que brindaran evidencia sobre el impacto de la adrenalina como monoterapia en complicaciones o muerte, en comparación con terapia dual, para HDA no variceal. Sin embargo, no se encontraron estudios al respecto. Por tanto, el GEG decidió basar su recomendación en la evidencia que presenta **NICE**.

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 (**Shi 2017 (5)**).

La RS de Shi 2017 realizó MA en red de 17 ECA (n=1939). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes con úlceras pépticas de alto riesgo de sangrado (sangrado activo o un vaso visible sin sangrado).
- El **escenario clínico** fue hospitalario.
- La **intervención** fue terapia dual (inyección de adrenalina más inyección de esclerosante, inyección de trombina, terapia mecánica o terapia térmica). La terapia mecánica incluyó clips hemostáticos (hemoclips) y ligadura con banda.
- El **comparador** fue inyección de adrenalina sola.
- Los **desenlaces evaluados** fueron mortalidad y resangrado:
 - El MA en red de resangrado incluyó 17 estudios (n= 1939 pacientes), y encontró que el odds de la tasa de resangrado de la combinación de adrenalina más terapia mecánica fue 81% menor que el odds de la inyección de adrenalina sola (OR: 0.19, IC CrI 95%: 0.07 – 0.52). Además, el odds de la tasa de resangrado de la adrenalina combinada con terapia térmica fue 70% menor que el odds de la inyección de adrenalina sola (OR 0.30, IC CrI 95% 0.10 – 0.91). No hubo diferencias entre la combinación de adrenalina más terapia mecánica en comparación con la adrenalina más terapia térmica (OR: 0.62, IC CrI 95%: 0.19 – 2.22).
 - El MA en red de mortalidad incluyó 16 estudios (n= 1854 pacientes), y no encontró diferencias entre el odds de mortalidad de la combinación de adrenalina más terapia mecánica (OR: 0.60, IC CrI 95%: 0.06 – 6.33) y más terapia térmica (OR: 0.91, IC CrI 95%: 0.10 – 5.96) en comparación con la inyección de adrenalina sola. No hubo diferencias entre la combinación de adrenalina más terapia mecánica en comparación con la adrenalina más terapia térmica (OR: 0.72, IC CrI 95%: 0.06 – 10.88).

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 la evidencia mostraba que la terapia dual presentaba menos riesgo de resangrado en comparación con la monoterapia, en tanto que no presentaba daños relevantes para el paciente.
2. **Certeza de la evidencia:** La certeza de la evidencia del metaanálisis de la RS en la que se basó esta recomendación fue **muy baja para mortalidad** (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 2 niveles por imprecisión), **moderada para resangrado** (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo), y **muy baja para falla de hemostasia** (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 2 niveles por imprecisión) (**Anexo N°4**: Tabla 42 de la GPC NICE).
3. **Valores y preferencias:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, consideró que los pacientes no tendrían una mayor incomodidad con el uso de una terapia dual en comparación con la monoterapia.

4. **Aceptabilidad y factibilidad:** El GEG consideró que la terapia dual está dentro de las competencias básicas que debe poseer todo gastroenterólogo y en las cuales también se encuentran la realización de endoscopia y la aplicación de adrenalina, así como el uso de técnicas mecánicas y térmicas. Sin embargo, los equipamientos para estas terapias no siempre están disponibles en todos los establecimientos de salud en los que se cuenta con endoscopia.

Por ello, se consideró que la recomendación de usar terapia dual en vez de monoterapia debe ser clara, y que deberá adoptarse de manera progresiva conforme se realice el abastecimiento necesario para realizar terapia dual en todos los establecimientos de salud. Asimismo, se resaltó que en nuestro contexto no se suele contar con fibrina/trombina, por lo cual no se realizó una recomendación al respecto.

5. **Uso de recursos:** El GEG consideró que el uso de terapia dual no implicaría mayor gasto en los hospitales de mayor complejidad, puesto que estas técnicas se utilizan rutinariamente en el manejo de los pacientes con HDA. Sin embargo, el GEG considera que el gasto podría incrementarse en los establecimientos de menor complejidad que cuentan con endoscopio y solo se realiza monoterapia para el manejo de pacientes con HDA.
6. **Balance entre efectos deseables e indeseables:** Existe evidencia de que la terapia dual da mejores resultados en términos de resangrado en comparación con la monoterapia, en tanto que los efectos indeseables son mínimos; por lo que se apoya el uso de terapia dual.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: usar terapia dual en lugar de monoterapia		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Certeza de la evidencia	¿Cuál es el nivel de certeza de la evidencia?	Mortalidad: muy baja ⊕⊕⊕⊕ Resangrado: moderada ⊕⊕⊕⊕ Falla de hemostasia: muy 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?	Probablemente sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Probablemente sí
Fuerza de la recomendación: fuerte		

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con HDA no variceal, los beneficios de usar la terapia dual (menos riesgo de resangrado) en lugar monoterapia con adrenalina eran superiores y no presentaban daños relevantes para el paciente (sin diferencias en mortalidad ni falla de hemostasia).</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor de la terapia dual (adrenalina junto con una terapia térmica o mecánica).</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza general de evidencia fue muy baja, la terapia dual reduce significativamente el riesgo de resangrado (certeza de evidencia moderada) y conduce a mejores resultados clínicos como menor necesidad de cirugía de emergencia y menor tasa de complicaciones relacionadas con la hemorragia (Tabla 42 de la GPC NICE) los cuales indicarían más beneficios con esta intervención, por lo cual esta recomendación fue fuerte.</p>	<p>En pacientes adultos con HDA no variceal, recomendamos usar terapia dual (es decir, adrenalina junto con una terapia térmica o mecánica) en lugar de usar monoterapia con adrenalina.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: muy 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 indicó se detalle los tipos de terapias hemostáticas térmicas o mecánicas disponibles en EsSalud como aplicación de endoscopia terapéutica para los pacientes con HDA no variceal para que los endoscopistas conozcan las diferentes formas de tratamiento que se tienen disponibles para utilizarlas en las situaciones que puedan enfrentar. Estas terapias son los clips hemostáticos (terapia mecánica) o sonda de argón plasma (terapia térmica).</p> <p>La GPC NICE (21) no encuentra diferencias en los resultados clínicos (mortalidad, resangrado, falla de la hemostasia, procedimientos de emergencia, y tiempo de hospitalización) entre el uso de inyección de adrenalina más</p>	<p>Para la terapia dual, considerar el uso de clips hemostáticos o sonda de argón plasma, según la necesidad y evaluación del paciente, la experticia del personal y la disponibilidad de la terapia en la institución.</p>

Justificación	BPC
<p>coagulación con sonda argón plasma versus inyección de adrenalina más clip hemostático, por lo que no fue posible recomendar alguna terapia hemostática como superior (Tabla 43 de la GPC NICE).</p> <p>Esto coincide con las guías ESGE 2021 (24), del Colegio Americano de Gastroenterólogos (ACG) 2021 (25), y el International Consensus Group 2019 (26) también emiten recomendaciones sobre el uso de clips hemostáticos o hemoclips, y la coagulación con sonda de argón plasma para este tipo de pacientes.</p> <p>Además, el GEG indicó que la elección entre clips hemostáticos y sonda de argón plasma debe basarse en las características específicas del paciente ya que cada técnica tiene ventajas y limitaciones dependiendo del tipo de sangrado y la ubicación de la lesión, por lo que una evaluación individualizada es crucial para seleccionar la opción más adecuada y efectiva. También depende en gran medida de la habilidad y experiencia del endoscopista. Al considerar la experticia, se puede garantizar que la técnica seleccionada se ejecute con precisión, reduciendo el riesgo de complicaciones y mejorando los resultados clínicos. Por último, considerar la disponibilidad de recursos ya que no todas las instituciones cuentan con acceso inmediato a todas las herramientas endoscópicas, por lo que es razonable adaptar la elección de la técnica a lo que esté disponible, sin comprometer la calidad del tratamiento.</p> <p>Con respecto a la probeta caliente, estas se encuentran discontinuadas en el mercado a nivel mundial y ya no se fabrican. Además, que ya no se adquieren en EsSalud por su discontinuidad en el mercado.</p> <p>Con respecto a la pinza hemostática (fórceps) se cuenta con el Dictamen N° 038-DETS-IETSI-2023 (53) donde se indica que el uso de la pinza hemostática con sistema de electrocoagulación es aprobado para la resección de cáncer gástrico temprano, por lo que su uso se debe realizar solo en este escenario en EsSalud.</p>	

Justificación	BPC
<p>El GEG vio pertinente determinar qué grupo de pacientes requerían terapia hemostática durante la endoscopia. Al respecto, la guía ESGE (38), basada en recomendación de expertos, sugiere brindar terapia hemostática durante la endoscopia para HDA no variceal en los siguientes escenarios: Forrest Ia, Ib, IIa, o Forrest IIb en los que al retirar el coágulo hayan presentado sangrado compatible con Forrest Ia, Ib, o IIa. En el resto de casos, ESGE no recomienda brindar terapia hemostática (38). Esta recomendación se dio por opinión de expertos, en base a la demostrada capacidad de la hemostasia endoscópica para controlar el sangrado en pacientes con Forrest Ia, Ib o IIa (54). El GEG estuvo de acuerdo con adoptar esta recomendación.</p>	<p>En pacientes adultos con HDA no variceal, realizar hemostasia endoscópica solo a quienes tienen estigmas de hemorragia reciente en la endoscopia (Forrest Ia, Ib, o IIa; así como Forrest IIb en los que al retirar el coágulo hayan presentado sangrado compatible con Forrest Ia, Ib, o IIa).</p>
<p>El GEG también revisó la evidencia que sostiene la recomendación de NICE (21) y ESGE (38) con respecto al uso de terapia por radiología intervencionista (embolización) versus cirugía luego de que la hemostasia endoscópica falle. La guía NICE recomienda ofrecer terapia por radiología intervencionista (embolización) en pacientes inestables que presentan resangrado luego de la terapia endoscópica, y referir para cirugía si no hay disponibilidad de embolización. Esta recomendación se basa en los metaanálisis que realiza NICE para comparar cirugía versus embolización, encontrando menor riesgo de resangrado y mayor riesgo de complicaciones con cirugía en comparación con embolización. La guía de ESGE recomienda que si la segunda hemostasia endoscópica falla, se realice embolización o cirugía. Esto se basa en dos RS que compararon embolización y cirugía, y encontraron que la embolización tenía mayor riesgo de resangrado pero no encontraron diferencias en mortalidad (55, 56). Debido al balance poco claro entre riesgos y beneficios, y a que en nuestro contexto son pocos los establecimientos que cuentan con embolización, el GEG optó por proponer el uso de embolización o cirugía de acuerdo con la disponibilidad de equipos y personal, en pacientes con HDA no variceal en los que el sangrado no puede controlarse endoscópicamente.</p>	<p>En pacientes adultos con HDA no variceal en los que el sangrado no puede controlarse endoscópicamente, realizar terapia por radiología intervencionista (embolización) o cirugía, según la disponibilidad de equipos y personal.</p>

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró pertinente aclarar también el uso de omeprazol por 72 horas luego de la endoscopia en pacientes con HDA no variceal que han recibido hemostasia, el cual según los metaanálisis generados por la guía NICE (21) ha demostrado disminuir el resangrado, la necesidad de cirugía, la necesidad de transfusiones sanguíneas, y el número de días en hospitalización; en tanto que la ruta de administración no presentaba diferencias para los desenlaces clínicos.</p>	<p>En pacientes adultos con HDA no variceal que han requerido tratamiento hemostático, seguir brindando omeprazol IV 40mg cada 12 horas, por 72 horas post-endoscopia, o hasta iniciar omeprazol VO.</p>