

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN PACIENTES INGRESADOS POR OTRA CONDICIÓN: ESTUDIO PROSPECTIVO.

PREDICTORS OF MORTALITY IN UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS ALREADY HOSPITALIZED FOR ANOTHER CONDITION: A PROSPECTIVE STUDY.

Ortega Suazo EJ, Jiménez Rosales R, Martínez Cara JG, Redondo Cerezo E

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con HDA intrahospitalaria presentan una mayor tasa de mortalidad, sin embargo, las razones de este incremento no se han estudiado en profundidad. Nuestro objetivo es comparar pacientes con HDA que acuden de forma ambulatoria, con aquellos que presentan un episodio de HDA estando hospitalizados por otra causa; así como identificar predictores de mortalidad hospitalaria en este subgrupo de pacientes.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes con HDA (varicosa y no varicosa) tratados en el Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" de 2013-2017. Se recolectaron datos clínicos, bioquímicos, procedimientos, datos de evolución intrahospitalaria (resangrado, mortalidad) y mortalidad diferida a los 6 meses.

Resultados: Se incluyeron 540 pacientes con HDA, 59 hospitalizados y 481 ambulatorios. Los primeros diferían de los segundos, en la tasa de mortalidad intrahospitalaria (42,1% vs 7,8%; $P<0,001$), resangrado (29,3% vs. 15,3%; $P=0,014$), AIMS65 ≥ 2 (25,6% vs. 13,7%; $P=0,043$), Puntuación ASA (3-4 86,4% vs. 65,5%; $P<0,001$), sangrado activo en la endoscopia (55,9% vs. 26,4%; $P<0,001$), tratamiento endoscópico (71,2% vs. 35,8%, $P<0,001$), transfusiones sanguíneas (5,42 vs. 2,48; $P<0,001$) y estancia hospitalaria (23,69 frente a 6,91 días; $P<0,001$). Los predictores independientes de mortalidad en los hospitalizados fueron ASA ≥ 3 (OR 7,8; IC del 95%: 2,089-29,143, $P=0,002$) y la necesidad de intervención endoscópica (OR 2,00; IC del 95%: 1,063-3,746, $P=0,032$).

CORRESPONDENCIA

Eva Julissa Ortega Suazo
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
18014 Granada
julissa.ort3ga@gmail.com

Fecha de envío: 19/07/2020

Fecha de aceptación: 31/08/2020

Conclusiones: Los pacientes hospitalizados con un episodio de HDA tienen una mayor morbimortalidad siendo la clasificación ASA un claro predictor de mortalidad, tanto en pacientes con HDA varicosa como no varicosa.

Palabras clave: hemorragia digestiva alta, mortalidad, ingreso hospitalario.

Abstract

Introduction and aims: Patients with in-hospital upper gastrointestinal bleeding have a higher mortality rate, however, the reasons for this increase have not been consistently identified. The aim of our study is to compare outpatients presenting with upper gastrointestinal bleeding (UGIB) to those who started GI bleeding while they were hospitalized for another condition; as well as to identify predictors of in-hospital mortality in this subgroup of patients.

Material and methods: Prospective study on consecutive UGIB patients (variceal and non-variceal) treated in "Virgen de las Nieves" University Hospital (2013-2017). Information regarding clinical, biochemical data and procedures was collected. Documented clinical outcomes were in-hospital mortality, rebleeding and delayed (6-months) mortality.

Results: 540 patients with a diagnosis of UGIB were included, 59 inpatients (IPs) and 481 outpatients (OPs). IPs differed from OPs in in-hospital mortality rate (42.1% vs 7.8%; $P < 0.001$), rebleeding (29.3% vs. 15.3%; $P = 0.014$), AIMS65 ≥ 2 (25.6% vs. 13.7%; $P = 0.043$), ASA score (3-4 86.4% vs. 65.5; $P < 0.001$), active bleeding in endoscopy (55.9% vs. 26.4%; $P < 0.001$), endoscopic treatment (71.2% vs. 35.8%, $P < 0.001$), blood units transfusions (5.42 vs. 2.48; $P < 0.001$); hospital stay (23.69 vs. 6.91 days; $P < 0.001$). Independent predictors for mortality in IPs were ASA ≥ 3 (OR 7.8; 95% CI 2.089-29.143, $P = 0.002$) and need for endoscopic intervention (OR 2.00; 95% CI 1.063-3.746, $P = 0.032$).

Conclusions: Inpatients with UGIB have higher morbidity and mortality rates, and the ASA class is clearly a predictor of mortality in patients with UGIB both variceal and non-variceal.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, mortality, inpatients.

Introducción

La hemorragia digestiva alta (HDA) es una de las principales causas de ingreso hospitalario y endoscopia urgente en los departamentos de Gastroenterología. Representa una verdadera emergencia médica y se asocia a una significativa morbimortalidad y costes sanitarios.

Se han identificado diversos predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HDA. Uno de los factores de riesgo conocidos en pacientes con HDA no varicosa, es el ingreso hospitalario debido a otra condición médica. La hemorragia digestiva

intrahospitalaria, es decir, aquella que ocurre en pacientes ya ingresados por otra condición médico-quirúrgica, representa un 10-25% del total de pacientes con HDA no varicosa, con tasas de mortalidad de hasta el 26%¹.

No obstante, las razones del aumento de la mortalidad en este subgrupo de pacientes no se han estudiado en profundidad. Datos recientes de Canadá e Italia^{2,3} muestran que los pacientes hospitalizados con HDA tienen una tasa de mortalidad significativamente mayor que la de pacientes ambulatorios e identifican algunos factores de riesgo de mal pronóstico. Sin embargo, solo un estudio es prospectivo y ninguno de ellos incluye pacientes con HDA varicosa.

El objetivo de nuestro estudio es comparar pacientes con HDA que acuden de forma ambulatoria con aquellos pacientes que sufren un episodio de HDA estando ingresados por otro problema médico, así como identificar predictores de mortalidad hospitalaria.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio prospectivo que recoge a todos aquellos pacientes con HDA tratados en el Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" durante un período de 59 meses (enero de 2013 a diciembre de 2017). Se incluyeron todos los pacientes con HDA, tanto varicosa como no varicosa, y todos ellos fueron sometidos a gastroscopia previa firma de consentimiento informado. Se dividió a los pacientes en dos grupos: 1) Pacientes ambulatorios que se presentaban con un episodio de HDA (PA), 2) Pacientes hospitalizados por otra condición médica que presentaban "de novo" un episodio de HDA (PH). Ambos grupos fueron seguidos durante la hospitalización y seis meses tras el alta.

La HDA fue definida como aquel sangrado procedente del tracto gastrointestinal superior manifestado como hematemesis y/o melena. El resangrado se definió como la presencia de hematemesis fresca y/o melena asociada a shock o a descenso de la concentración de hemoglobina en más de 2 g/dL en 24 horas una vez considerada controlada la hemorragia inicial. También se catalogaron de resangrado aquellos casos que requirieron repetir endoscopia, cirugía o radiología intervencionista.

El momento de la endoscopia, la necesidad de terapéutica y la terapéutica empleada fueron determinadas por el Gastroenterólogo de guardia acorde con las guías de práctica clínica actuales.

Se definió mortalidad aguda al fallecimiento que ocurrió durante el ingreso hospitalario y mortalidad diferida, al fallecimiento que ocurrió desde el alta hasta los primeros 6 meses desde el episodio, ya sea, relacionada con la hemorragia digestiva o con otros procesos (por ejemplo, descompensaciones de enfermedades de base).

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que rechazaron la realización de la endoscopia y en los que estaba contraindicada debido a la gran morbilidad preexistente.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y está en conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.

Recolección de datos

Se tabularon datos demográficos, comorbilidades, medicación (agentes antiplaquetarios, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), presentación clínica, estado hemodinámico, resultados analíticos (creatinina, albúmina, niveles de hemoglobina, INR) y hallazgos endoscópicos. Se registró el tipo de intervención (endoscópica, quirúrgica y de radiología intervencionista); así como la necesidad de transfusión y el número de concentrados de hematíes transfundidos. Además, se calculó la escala pronóstica AIMS65. Para obtener información del estado del paciente y el grado de enfermedad, se registró el sistema de clasificación de riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists) para cada paciente. Las variables resultado analizadas fueron resangrado y mortalidad aguda durante el ingreso hospitalario. El periodo de seguimiento posterior fue de seis meses recogiendo mortalidad diferida.

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó mediante el software PAWS Statistics 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Se realizó estadística descriptiva e inferencial con modelos de regresión logística multivariante.

Resultados

Se incluyeron 540 pacientes con diagnóstico de Hemorragia Digestiva Alta. 59 pacientes estaban ingresados por otra condición médica y 481 eran pacientes ambulatorios (Figura 1). El 67%(n= 361) eran varones y el 33%(n=179) fueron mujeres; la edad media fue de 64,19±16,3.



Figura 1
Representación del porcentaje de pacientes ingresados por otra condición médica con HDA y pacientes ambulatorios con HDA.

	Pacientes hospitalizados (n=59)	Pacientes ambulatorios (n=481)	P
Mortalidad aguda	42,1%	7,8%	<0,001
Resangrado	29,3%	15,3%	0,014
AIMS65≥2	25,6%	13,7%	0,043
ASA>2	86,4%	65,5%	0,001
Comorbilidades	86,45%	73,6%	0,037
Tabaquismo	8,5%	20,6%	0,023
Alcohol	10,2%	22,3%	0,028
Agentes antiplaquetarios	39%	21,4%	0,005
AINES	8,5%	24,7%	0,005
Hemorragia activa en la endoscopia	55,9%	26,4%	<0,001
Tratamiento endoscópico	71,2%	35,8%	<0,001
Concentrados de hematíes transfundidos	5,42	2,48	<0,001
Estancia hospitalaria (días)	23,69	6,91	<0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	104,44	112,64	0,010
Creatinina (mg/dl)	1,44	1,19	0,034
Albúmina (g/dl)	2,76	3,22	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	8,4	9,6	0,001
Mortalidad diferida	13,3%	11%	0,62
Anticoagulantes orales	11,8%	16,8%	0,710
Hematemesis	45,8%	53,1%	0,034
Pulso (lpm)	90,66	89,18	0,576
INR	1,45	1,52	0,587
Cirugía / Radiología intervencionista	5,1%	3,8%	0,49

Los pacientes hospitalizados con HDA (PH) fueron diferentes del grupo de pacientes ambulatorios que se presentaban con un episodio de HDA (PA) (Tabla 1) con respecto al score AIMS65≥2 (25,6% vs. 13,7%; P=0,043), clasificación ASA (ASA 3-4 86,4% vs. 65,5%; P<0,001), comorbilidades (86,4% vs 73,6%; P=0,037), uso de fármacos antiagregantes (39% vs. 21,4%; P= 0,005) y consumo de AINES (8,5% vs 24,7% P=0,005).

Los hábitos tóxicos como el consumo de alcohol (22,3% vs 10,2%; P=0,028) y el tabaquismo (20,6% vs 8,5%; P=0,023) fueron más frecuentes en los pacientes ambulatorios.

Asimismo, existieron diferencias con respecto a la tensión arterial sistólica (104,44 vs. 112,64 mmHg; P=0.010), niveles de creatinina (1,44 vs. 1,19 mg/dl; P=0,034), albúmina (2,76 vs. 3,22 g/dl; P<0,001) y hemoglobina al ingreso (8,4 vs 9,6 g/dl; P=0,001).

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, la hemorragia activa en la endoscopia se presentó en el 55,9% de los PH vs. 26,4% de los PA (P<0,001), requiriendo tratamiento endoscópico el 71,2% vs. 35,8% (P<0,001) respectivamente. Tanto la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (5,42 vs. 2,48 concentrados de hematíes; P<0,001) como la estancia hospitalaria media (23,69 vs. 6,91 días; P<0,001) fueron mayores en el primer grupo.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de PH fue significativamente mayor que la del grupo de PA (42,1% vs 7,8%; P<0,001) así como la tasa de resangrado (29,3% vs. 15,3%; P=0,014).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo que respecta al uso previo de anticoagulantes orales, presentación con hematemesis, pulso, cifras de INR, necesidad de tratamiento no endoscópico (cirugía y radiología intervencionista) y mortalidad diferida.

En el análisis multivariante (Tabla 2), los predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados fueron ASA ≥ 3 (OR 7,8; 95% CI 2,089-29,143, P=0,002) y necesidad de intervención endoscópica (OR 2,00; 95% CI 1,063-3,746, P=0,032).

Tabla 2. Análisis multivariante. Predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados.			
Predictores (n=59)	Odds ratio	95% *CI a	P
ASA ≥ 3	7,8	2,08-29,14	0,002
Necesidad de intervención	2,0	1,063-3,74	0,032

[fn] *CI, Intervalo de confianza.

Discusión

Cada vez es más frecuente observar un mayor número de comorbilidades en los pacientes que desarrollan una HDA en comparación con el resto de la población. Las comorbilidades no digestivas representan un factor de riesgo independiente para HDA. Estos hallazgos podrían explicar por qué la incidencia de HDA no varicosa es más alta en personas de edad avanzada¹. A su vez, tener varias comorbilidades, es un factor de riesgo de eventos adversos en pacientes hospitalizados que desarrollan un episodio de HDA^{4,5}.

La hemorragia intrahospitalaria representa el 10%-25% del total de la población con HDA no varicosa^{1,2,3}. En nuestra serie, la HDA

intrahospitalaria representó un 11% del total de pacientes con HDA (varicosa y no varicosa).

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y en las técnicas endoscópicas, la mortalidad global de la HDA está en torno a un 5-14%¹. En nuestra serie, el 42% de los pacientes hospitalizados que desarrollaron una HDA fallecieron durante el episodio agudo, tanto por razones relacionadas directamente con la hemorragia como por situaciones de fallo multiorgánico, enfermedades cardiopulmonares descompensadas, etc.; una tasa más alta que la reportada en otros estudios^{2,3,4,5,6}. Esto probablemente se deba a que son pacientes más enfermos con lo que podríamos apoyar la teoría de que la causa de muerte puede estar más en relación con sus enfermedades de base y no directamente por causas derivadas del episodio de HDA. En este sentido, cabe destacar que el 86,4% de nuestros pacientes ingresados tenían comorbilidades. Decidimos discutir la mortalidad global en estos pacientes, más que la mortalidad relacionada con la hemorragia; ya que es el dato más ampliamente informado y menos controvertido.

Entre los factores de riesgo de mortalidad después de un episodio de HDA no varicosa descritos en informes previos, se encuentran la edad avanzada, la inestabilidad hemodinámica al ingreso, la presencia de sangre en la aspiración nasogástrica, el resangrado y las comorbilidades severas^{1,6}.

La mortalidad también aumenta en pacientes que ya están ingresados en el hospital por otro problema médico y que desarrollan una HDA. Marmo et al (2014) demostró que la tasa de mortalidad en pacientes con HDA intrahospitalaria, fue significativamente mayor que la HDA ambulatoria (8,9% vs 3,8%; OR 2,44; IC 95%, 1,57-3,79, P<0,0001). La inestabilidad hemodinámica en la presentación y la presencia de comorbilidad severa fueron los mejores predictores de mortalidad en estos pacientes³.

Por otro lado, datos de un estudio italiano prospectivo multicéntrico de pacientes con HDA no varicosa realizado por el mismo autor en 2012, demostró que una puntuación ASA 3-4 vs 1-2 era la variable con mayor OR para predecir mortalidad en este subgrupo de pacientes independientemente del origen y severidad del sangrado (OR 3,92; IC 95%, 2,37-6,50, P=0,0001), además la HDA intrahospitalaria representó un factor de riesgo de mortalidad independiente de la puntuación ASA (OR 2,048; IC 95% 1,256-3,337, P=0,004) sugiriendo que pueden existir otros factores además de las comorbilidades, que pueden explicar el riesgo adicional en pacientes con HDA intrahospitalaria⁷. En un estudio retrospectivo Canadiense con menos pacientes, una menor puntuación en la clasificación ASA representó más bien, un factor protector (OR=0,20; 95% CI:0,46–0,90)². En nuestro estudio y confirmando los anteriores hallazgos, más del 80% de los pacientes hospitalizados con HDA tenían un ASA 3-4, demostrando éste ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en este subgrupo de pacientes.

Como se ha comentado previamente, el momento de la endoscopia, la necesidad de terapéutica y la terapéutica empleada fue determinada por el Gastroenterólogo de guardia según las guías de práctica clínica actuales⁸⁻¹². Entre los criterios para establecer la severidad y por tanto la necesidad de intervención endoscópica se encuentran el estado hemodinámico (taquicardia, hipotensión, shock), alteración del nivel de consciencia, presentación clínica (melenas,

hematemesis, síncope), cifras de hemoglobina, urea y comorbilidades como por ejemplo hepatopatía o enfermedad maligna⁸.

Durante la endoscopia inicial, aquellos paciente con estigmas de alto riesgo de recidiva hemorrágica (Forrest la a IIb) fueron tratados con terapia combinada con cualquiera de los siguientes: inyección de adrenalina, hemoclips, inyección de un agente esclerosante (polidocanol) o coagulación con argón. En caso de sangrado varicoso, la ligadura con bandas fue el tratamiento de elección, sin embargo, cuando esta no fue factible, se utilizó inyección de oleato de etanolamina⁸⁻¹². No se realizó una segunda exploración endoscópica sistemática a excepción de recidiva clínicamente significativa. En este caso, los pacientes recibieron una segunda endoscopia y un retratamiento de la lesión causante. Los pacientes con hemorragia masiva incontrolable fueron derivados a cirugía o radiología intervencionista.

De los pacientes ingresados, 42 (71,2%) requirieron tratamiento endoscópico, 33 de ellos (78,5%) presentaron hemorragia activa en la endoscopia. La severidad de la hemorragia es también un factor a considerar, el estudio de Jairath *et al.* (2014)⁴ demostró que el incremento en las tasas de mortalidad y resangrado se debían a la severidad de la hemorragia. Más del 50% de nuestros pacientes hospitalizados presentaron hemorragia activa en el momento de la endoscopia y la tasa de resangrado fue casi el doble que la presentada por los pacientes ambulatorios (29,3% vs 15,3% respectivamente).

En nuestro estudio la necesidad de intervención endoscópica representó una variable predictora independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados, constituyendo posiblemente un marcador subrogado de hemorragia activa y en consecuencia de severidad de la misma. Esto repercute claramente en mayores tasas de mortalidad en estos pacientes.

Y contrario a lo que podemos pensar, un tiempo más corto desde la hemorragia hasta el tratamiento endoscópico en pacientes con HDA intrahospitalaria no parece contrarrestar la mayor tasa de mortalidad en comparación con pacientes ambulatorios, hallazgo que demostró Haddad *et al.*⁶ en su reciente estudio de 2019.

La importancia de estos resultados radica en la necesidad de desarrollar mejores protocolos de prevención y manejo de la HDA en pacientes hospitalizados tanto si es de origen varicoso como no varicoso, ya que la mayoría de estudios publicados hasta el momento, se han centrado en la HDA de pacientes ambulatorios. Asimismo, existen pocos estudios que permitan identificar aquellos pacientes con factores de riesgo de mala evolución que se pudieran beneficiar de un tratamiento y/o seguimiento más intensivo.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza unicéntrica. Debemos reconocer que nuestro hospital es un centro de referencia y que la disponibilidad de endoscopia 24/365, así como la experiencia de los endoscopistas, podrían sesgar los resultados. Sin embargo, no todos los médicos que realizaron endoscopias urgentes eran endoscopistas dedicados, por lo que creemos que nuestra experiencia puede ser generalizada a otros centros.

Bibliografía

1. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2014; 43: 643-663.
2. Müller T, Barkun AN, Martel M. Non-variceal upper GI bleeding in patients already hospitalized for another condition. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:330-9.
3. Marmo R, Koch M, Cicolletta L, Bianco MA, Grossi E, Rotondano G. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(5):741-9.e1.
4. Jairath V, Thompson J, Kahan BC, Daniel R, Hearnshaw SA, Travis SPL, et al. Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Gastrointestinal Bleeding: Impact of Baseline Risk, Bleeding Severity, and Process of Care. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1603-1612.
5. Klebl FH, Bregenzer N, Schöfer L, Tamme W, Langgartner J, Schölmerich J, et al. Comparison of inpatient and outpatient upper gastrointestinal haemorrhage. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 368-375.
6. Haddad FG, El Imad T, Nassani N, Kwok R, Al Moussawi H, Polavarapu A, et al. In-hospital acute upper gastrointestinal bleeding: What is the scope of the problem?. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11(12): 548-595.
7. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, Koch M, Bianco MA, Zambelli A, et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 263-72.
8. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1132-38.
9. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1.
10. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(3): 345-60.
11. García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65(1): 310-335.
12. Hwang JH, Shergil AK, Acosta RD, ChandrasekharaV, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80(2): 221-227.