

Incidencia y Factores Asociados en la Recurrencia de Sangrado Ulceroso Post Inyectoterapia con Adrenalina

^{1,2,a} Christian Castillo-Elera, ^{1,3,a} Juan J. Montenegro-Idrogo, ^{1,3,a} Raúl Montañez-Valverde
^{1,3,a} Gabriel Callupe-Huamán, ^{1,3,a} Gisella Huayta-Córdova, ^{1,a} Gustavo Rivera-Fernández, ^{1,3,c,d}
Álvaro Whittembury-Vlásica, ^{4,5,b,d} Pedro Montes-Teves ^{1,2,3,4,5,6,b,d} Eduardo Monge-Salgado

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia y los factores asociados en la recurrencia de sangrado post terapia endoscópica con inyección de adrenalina en pacientes con sangrado ulceroso de un hospital de referencia nacional. **Materiales y Métodos:** Diseño analítico longitudinal. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Hemorragia Digestiva Alta y con tratamiento endoscópico de inyección con adrenalina entre el 2005 y 2011 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Perú. Se midieron las variables resangrado ulceroso, factores de riesgo pre-endoscópicos y endoscópicos. Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis bivariado (χ^2 , Test exacto de Fisher y RR) y a un análisis multivariado. **Resultados:** Se incluyeron 111 pacientes. La incidencia de resangrado fue de 20,7%. El análisis multivariado reveló que el sangrado activo ($p=0,002$) y el uso de anticoagulantes ($p=0,035$) fueron variables asociadas con resangrado. **Conclusión:** La incidencia de resangrado fue de 20,7% y los factores asociados fueron Sangrado Activo y el uso de anticoagulantes.

PALABRAS CLAVE. Úlcera péptica, úlcera péptica hemorrágica, factores de riesgo, sangrado. (DESC – BIREME)

Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-4: 351-356

ABSTRACT

Aim: to determine the incidence and associated factors with Upper Gastrointestinal bleeding after injection therapy with adrenaline in a general hospital. **Methods:** Study design: longitudinal and analytic. Clinical records of patients with Upper Gastrointestinal bleeding who received injection therapy with adrenalin during 2005 and 2011 in Daniel Alcides Carrion Hospital, Peru were reviewed. Rebleeding and pre-endoscopic and endoscopic associated factors were sought. A bivariate (Chi Square, Fisher Exact test and RR) and multivariate analysis were performed. **Results:** A total of 111 patients were included. Rebleeding rate was 20.7%. Multivariate analysis showed active bleeding ($p=0.002$) and anticoagulant drugs ($p=0.035$) were associated with rebleeding. **Conclusion:** Rebleeding rate was 20,7% and active bleeding as well as anticoagulant drugs use were associated factors.

KEY WORDS: peptic ulcer hemorrhage, epinephrine, risk factors. (MESH)

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. (UNMSM)
2. Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. (ADIECS)
3. Sociedad Científica San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. (SCSF)
4. Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Lima, Perú. (HNDAC)
5. Escuela de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)
6. Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) a. Estudiante de medicina, b. Médico gastroenterólogo, c. Médico Epidemiólogo, d. Profesor asociado

INTRODUCCIÓN

El sangrado por úlcera péptica constituye una de las causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta (HDA) de tipo no variceal^{1,2}, siendo más habitual la presencia de úlcera duodenal que gástrica.^{3,4} En el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) - Perú se encontró una prevalencia de úlcera péptica entre los años 2000-2005 de 80,09 casos por cada 1000 endoscopías, siendo el 53,3 % de indicaciones endoscópicas en pacientes con presentación clínica de HDA y 43,8 % por dispepsia y otros.⁵

Dentro de los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal, del 5% al 15% persiste el sangrado, a pesar del tratamiento endoscópico, dichas cifras corresponden a centros con múltiples modalidades de tratamiento endoscópico (inyectoterapia, termo y electrocoagulación).^{6,7} Las guías de consenso recomiendan como manejo estándar para la hemorragia por úlcera péptica a la terapia endoscópica combinada.^{8,9,10}

Se han descrito factores clínicos como edad, comorbilidades, y estado hemodinámico; y endoscópicos como tipo, tamaño, aspecto y localización de la úlcera; que se asocian a mayor probabilidad de resangrado, posterior a la terapia endoscópica.^{6,7}

Asimismo, la terapia endoscópica con inyección sola (monoterapia) presenta mayor riesgo de resangrado, motivo por el cual no recomiendan su uso. Al momento del estudio, en nuestro centro solo se disponía de terapia endoscópica de inyección con adrenalina para el manejo de estos pacientes.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue determinar la incidencia de sangrado ulceroso post terapia endoscópica de inyección de adrenalina, así también los factores asociados al resangrado en pacientes con Hemorragia Digestiva Alta de tipo ulceroso en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño analítico, longitudinal realizado en Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) entre 1° de enero del 2005 al 30 de Abril del 2011.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de Hemorragia Digestiva Alta de origen Ulceroso que presentaban alto riesgo de resangrado (Forrest Ia, Ib, Ila y IIb) y que hayan recibido solo tratamiento endoscópico con inyección de adrenalina. Ingresaron en nuestro estudio aquellos pacientes de ambos sexos mayores de 18 años procedentes de emergencia del HNDAC y que consignaron el respectivo informe de endoscopia alta. No se evaluaron aquellos casos donde no se logró acceso duodenal, existió falla del equipo endoscópico, existió cirugía gastroduodenal previa o si el resultado anatómo-patológico haya reportado la existencia de neoplasia maligna.

La técnica endoscópica utilizada en el servicio consiste en la inyección de adrenalina en dilución 1/10 000, en volúmenes de 2 cc en los cuatro cuadrantes peri ulcerosos más 2 cc en el lecho ulceroso. De acuerdo al protocolo del hospital, todo paciente con HDA recibe terapia endovenosa con inhibidores de bomba de protones (IBP).

Se realizó la búsqueda de pacientes en el registro de endoscopías del servicio de Gastroenterología de dicho hospital durante el periodo antes mencionado, luego se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes encontrados.

Se definió como resangrado ulceroso post inyectoterapia con adrenalina a aquel resangrado por úlcera péptica que ocurre dentro de las primeras 72 horas luego de la terapia exitosa de inyección de adrenalina.^{6,11} Se consideraron por lo menos uno de los siguientes criterios: Presencia de hematemesis o sangrado en sonda, inestabilidad hemodinámica (shock hipovolémico), disminución de la hemoglobina ≥ 2 mg/dl o hematocrito $\geq 5\%$.⁶

Se evaluaron variables pre endoscópicas (edad, sexo, uso de AINES, uso de anticoagulantes, comorbilidad, operación reciente, historia de úlcera péptica previa, lugar del sangrado, tiempo en acudir al hospital, tiempo transcurrido desde el evento hasta la endoscopia, tiempo transcurrido desde el ingreso por emergencia hasta la endoscopia, hematemesis, melena, shock hipovolémico, hemoglobina y transfusión sanguínea) y variables endoscópicas (lugar de la lesión, FORREST, número de úlceras, tamaño de la úlcera, presencia de gastritis y duodenitis).

Se realizó la distribución de frecuencias para variables categóricas y medidas de tendencia central para variables numéricas. Para el análisis se utilizó el test X^2 , test exacto de Fisher, t de Student y el Riesgo Relativo (RR) (IC= 95%). Se realizó el respectivo análisis multivariado con regresión logística binaria. Los datos fueron tabulados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 19.0, Epidat 3.1 y el programa Microsoft Office Excel 2007. Se consideró un nivel de significancia de 0,05. El presente proyecto cumple con los criterios establecidos en la declaración de Helsinki y los criterios de la OMS para estudios.

RESULTADOS

Entre el 2005 y 2011, de 149 informes endoscópicos seleccionados, se encontraron 111 historias clínicas completas. Se observó una mayor frecuencia de hombres que de mujeres (72% y 28% respectivamente), cuya edad promedio fue 56 años (Tabla 1). Se hallaron 23 casos de resangrado ulceroso (20,7%; IC: 13,14%- 31,09%).

En el análisis bivariado, el resangrado ulceroso post terapia de inyección con adrenalina se relacionó significativamente con: la variable transfusión sanguínea, la localización de la úlcera en el duodeno, el sangrado activo y con el uso previo de anticoagulantes. (Tabla 2)

Tabla 1: Características de los pacientes del estudio.

CARACTERÍSTICAS	N= 111
CARACTERÍSTICAS GENERALES	
Edad promedio en años (\pm DS)	56,64 \pm 19,17
Hombre/Mujeres	80/31
ANTECEDENTES	
Uso de AINES	36/111 (32,4%)
Uso de anticoagulantes	8/111 (7,2%)
Operación reciente	11/108 (10,2%)
Comorbilidad	49/111 (44,1%)
Antecedente de úlcera péptica previa	19/110 (17,3%)
VARIABLES PRE ENDOSCÓPICAS (EVENTO)	
Tiempo en acudir al hospital > 5 horas	85/106 (80,2%)
Tiempo Ingreso-Endoscopia (> 24horas)	32/102 (31,4%)
Tiempo Evento-Endoscopia (> 24horas)	72/105 (68,6%)
Hematemesis	63/106 (59,4%)
Melena	87/108 (80,6%)
Sumatoria (Hematemesis + Melena)	48/102 (47,1%)

Shock Hipovolémico	20/107 (18,7%)
Hemoglobina en admisión < 6 gr/ml	27/103 (27,2%)
Hematocrito < 30%	74/107 (69,2%)
Transfusión Sanguínea	47/101 (46,5%)
VARIABLES ENDOSCÓPICAS	
Úlceras Gástricas	72 (64,9%)
Úlceras Duodenales	39 (35,1%)
Sangrado a chorro (Forrest IA)	0/105 (0 %)
Sangrado en Sábana (Forrest IB)	18/105 (17,1%)
Vaso visible no Sangrante (Forrest IIA)	72/105 (68,6%)
Coágulo adherido (Forrest IIB)	15/105 (14,3 %)
Número de Úlceras > 1	36/110 (32,7%)
Tamaño de la úlcera (> 2cm)	11/111 (9,9%)
Gastritis	19/107 (17,8%)
Duodenitis	11/107 (10,3%)
Resangrado	23/111 (20,7%)

DS: Desviación estándar

Tabla 2: Factores pre endoscópicos y endoscópicos asociados a resangrado ulceroso post inyectoterapia con adrenalina. Análisis Bivariado.

Factores	Resangrado (N=23)	No Resangrado (N=88)	p*	RR	IC 95%
Sexo Masculino	19	61	0,21	1,84	0,68-4,98
Edad	52,83 \pm 17,3	57,64 \pm 19,6	0,44††		
Sangrado Hospitalario	1	10	0,32†	0,60	0,13-2,80
Antecedente de Úlcera péptica previa	5	14	0,34†	1,45	0,63-3,31
Uso de AINES	6	30	0,50	0,76	0,34-1,72
Uso de anticoagulantes	4	4	0,05†	2,67	1,24-5,74
Comorbilidad					
No tiene	6	31	0,50	referencia	
1 Enfermedad	8	33		1,18	0,47-2,98
> 2 enfermedades	8	23		1,55	0,63-3,84
Operación Reciente	2	9	0,55†	0,93	0,29-2,96
Tiempo en acudir al Hospital >5horas	17	68	0,40†	1,28	0,45-3,65
Tiempo Ingreso-Endoscopia (> 24hrs)	4	28	0,20	0,55	0,21-1,43
Tiempo Evento-Endoscopia (> 24hrs)	14	58	0,79	0,90	0,41-1,97
Hematemesis	14	49	0,48	1,33	0,60-2,94
Melena	19	68	0,33†	1,39	0,49-3,93
Sumatoria de Eventos	11	37	0,59	1,23	0,58-2,58
Shock Hipovolémico	6	14	0,16†	1,76	0,80-3,84
Hemoglobina < 6 mg/dl	5	22	0,74	0,86	0,37-2,03
Hematocrito < 30%	12	62	0,09	0,54	0,26-1,10
Transfusión Sanguínea	14	32	0,04	2,18	1,02-4,64
Lugar de la Lesión: Duodeno	12	26	0,04	2,01	1,02-4,16
Lugar de la lesión específico					
Fundus	10	32	0,44	referencia	
Antro Pilórico	1	26		0,22	0,04-1,13
Bulbo Duodenal	10	23		1,26	0,61-2,62
Post Bulbar	0	2		-	-
Tamaño de la úlcera > 2 cm	3	8	0,46†	1,34	0,51-3,53
Forrest de sangrado activo (IA,IB)	9	9	0,002	3,03	1,58-5,82
Gastritis	4	15	0,62†	1,03	0,42-2,53
Duodenitis	1	10	0,26	0,54	0,12-2,51

† Test Exacto de Fisher p* Prueba Chi Cuadrado †† t de Student

En el análisis multivariado, se encontraron asociadas las variables Sangrado activo y el uso previo de anticoagulantes. (Tabla 3)

Tabla 3: Análisis Multivariado de los factores asociados a resangrado post inyectoterapia con adrenalina.

Variables	B	DE	P	Exp (B)	IC 95%
Forrest de sangrado activo (IA y IB)	1,776	0,573	0,002	5,909	1,924-18,150
Uso de Anticoagulantes	1,665	0,791	0,035	5,285	1,122-24,892
Constante	-1,854	0,325	<0,001	0,157	

B es el coeficiente de la variable en el modelo de regresión. DE es el error estándar. p es la significancia estadística para la hipótesis. B=0, Exp(B) es el Odds Ratio y IC 95% es el intervalo de confianza del Exp(B)

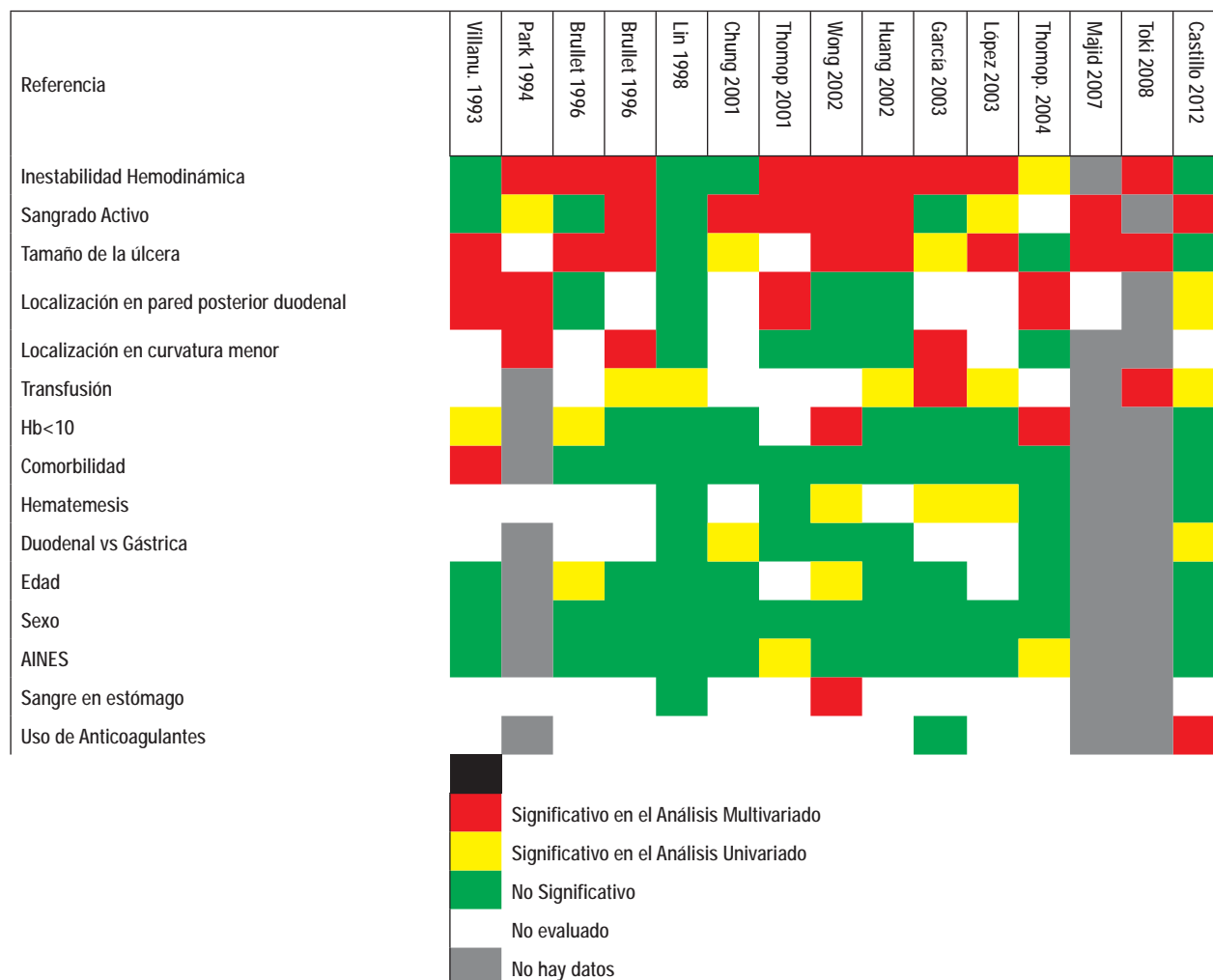
DISCUSIÓN

La incidencia de resangrado después de la inyectoterapia en nuestro estudio resultó de 20,7 %, un valor cercano

al 24% de resangrado en pacientes de alto riesgo que refiere la guía de la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE). Sin embargo, Guglielmi A et al¹¹ y Elmunzer et al¹² quienes utilizaron terapia combinada, mencionan incidencias de 13,3 % y 16,4%, respectivamente. Estudios más recientes que enfatizan el uso de la terapia con IBP más terapia de combinación endoscópica muestran tasas de hemorragia recurrente de aproximadamente 10%.^{13, 14} Por lo tanto, la diferencia entre el uso de inyectoterapia con adrenalina sola versus los métodos combinados actuales nos sugieren la necesidad de complementar la terapia.

En un meta-análisis reciente, García-Iglesias et al estudió los factores que se han reportado asociados a resangrado donde concluye que la inestabilidad hemodinámica, sangrado activo, tamaño y localización de la úlcera son los factores más frecuentemente asociados a resangrado ulceroso.¹⁵ Nuestros resultados muestran que el sangrado activo (análisis multivariado) y la localización de la úlcera (análisis univariado) se asocian a un mayor riesgo de resangrado post inyectoterapia con adrenalina. En este meta-

Figura 1: Variables Analizadas y encontradas significativas en diferentes estudios.



Adaptado de P. García-Iglesias, et al¹⁵

análisis se puede apreciar que los diferentes estudios tienen una gran disparidad en los resultados. (Ver figura 1) Cabe mencionar que otros trabajos consideran otros predictores clínicos y de laboratorio como riesgo de resangrado (Edad > 65 años, transfusión sanguínea, shock hipovolémico, mal estado de salud general, comorbilidad, sepsis, hemorragia prolongada, nivel bajo de hemoglobina inicial < 6g/dL, melena, la necesidad de transfusión, la sangre roja fresca en urea y elevación de la creatinina).^{16,17,18, 19} Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación de estos factores con la presentación de resangrado, similar al meta-análisis de García.¹⁵

Otro factor encontrado en nuestro estudio que se asocia a resangrado es el uso de anticoagulantes, factor que no ha sido considerado en la mayoría de estudios. Otros, que sí analizan este factor, reportan resultados contradictorios en cuanto a la asociación con resangra-

do.²⁰ Nuestro hallazgo es de importancia considerando que el uso de anticoagulantes es una práctica que está en aumento.²¹ Por consenso se sugiere que en caso de pacientes tratados con anticoagulantes, la corrección de la coagulopatía debe desarrollarse, pero no debe retrasar la endoscopia.⁸

En conclusión, la incidencia de resangrado ulceroso post inyectoterapia en el HNDAC fue de 20,7% y los factores que se asocian a mayor probabilidad de resangrado son el sangrado activo y el uso de anticoagulantes.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al servicio de Gastroenterología y a la Unidad de Estadística del hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

REFERENCIAS

1. S. SKALTSAS, D. KANAKOPOULOS. Upper Gastrointestinal Bleeding from the Endoscopist's View. *Hellenic Journal of Surgery* 2010; 82(1): 21-29.
2. M.E. VAN LEERDAM. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22(2): 209-224.
3. LARS AABAKKEN. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22(2): 243-259.
4. HERSHCOVICIA T, HAKLAIB Z, GORDONB ES, ZIMMERMANA J. Trends in acute non-variceal bleeding in Israel in 1996-2007: A significant decrease in the rates of bleeding peptic ulcers. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 477-481.
5. MONTES P, SALAZAR S, MONGE E. Cambios en la Epidemiología de la Úlcera Péptica y su Relación con la Infección con *Helicobacter Pylori*. *Hospital Daniel Carrión 2000-2005. Rev Gastroenterol Perú*; 2007; 27: 382-388.
6. K.C. THOMOPOULOS, G.I. THEOCHARIS, K.A. VAGENAS, E.C. KATSAKOULIS, V.A. ARVANITI, C.E. VAGIANOS, V.N. NIKOLOPOULOU. Active bleeding in benign gastro-duodenal ulcers Predictors of failure of endoscopic injection hemostasis. *Annals of Gastroenterology*. 2004; 17(1):79-83.
7. ZHANG JIA-YING, WANG Y, ZHANG J, DING SHI-GANG, ZHOU LI-YA, LIN SAN-REN. Risk Factors associated with failure from endoscopic therapy in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Journal of Peking University (Health Sciences)*. 2010; 42(6): 703-707.
8. BARKUN A, BARDOU M, KUIPERS E, SUNG J, HUNT R, MARTEL M, SINCLAIR P. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 101-113.
9. F. FEU, E. BRULLET, X. CALVET, J. Fernández-Llamazares, J. Guardiola, P. Moreno, A. Panadès, J. Saló, E. Saperas, C. Villanueva, R. Planas. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(2):70-85.
10. ENESTVEDT BK, GRALNEK IM, MATTEK N, LIBERMAN DA, EISEN GM. Endoscopic therapy for peptic ulcer hemorrhage: practice variations in a multi-center U.S. consortium. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(9): 2568-76.
11. A. GUGLIELMI, A. RUZZENENTE, M. SANDRI, R. KIND, F. LOMBARDO, L. RODELLA, F. CATALANO, G. DE MANZONI, C. CORDIANO. Risk Assessment and Prediction of Rebleeding in Bleeding Gastro-duodenal Ulcer. *Endoscopy* 2002; 34 (10): 778-786
12. B. JOSEPH ELMUNZER, SCOTT D. YOUNG, JOHN M. INADOMI, PHILIP SCHOENFELD, LOREN LAINE. Systematic Review of the Predictors of Recurrent Hemorrhage After Endoscopic Hemostatic Therapy for Bleeding Peptic Ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2625-2632.
13. AMERICAN SOCIETY For Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004. Volumen 60, N°. 4
14. CALVET X, VERGARA M, BRULLET E, et al. Addition of a second endoscopic treatment following

- epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126: 441-50.
15. P. GARCÍA-IGLESIAS, et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *AlimentPharmacolTher.* 2011 Oct;34(8):888-900
 16. CAPPELL M, FRIEDEL D. Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Therapy. *Medical Clinics of North America.* 2008 May;92(3):511-550.
 17. MARMO R, ROTONDANO G, KOCH M, GROSSI E, CIPOLLETTA L. P.1.182: Risk factors for recurrent hemorrhage in patients with peptic ulcer bleeding (pub) in the era of PPIs. *Digestive and LiverDisease.* 2011 Mar;43(Supplement 3):S208.
 18. CHIU PWY, NG EKW. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2009; 38(2):215-230.
 19. MING-LUEN HU. Predictors of rebleeding after initial hemostasis with epinephrine injection in high-risk ulcers. *World J Gastroenterol* 2010 November 21; 16(43): 5490-5495
 20. GARCIASANCHEZ MV, LOPEZ VP, GONZALEZ GA, et al. Factors associated with failure of endoscopic therapy in gastric ulcer bleeding. *GastroenterolHepatol* 2003; 26: 227-33.
 21. C. DURÁN PARRONDO, et all. Anticoagulación oral. *AN. MED. INTERNA (Madrid)* Vol. 20, N.º 7, pp. 377-384, 2003.