

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**“Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto”**

Presentada por:

Jorge Alberto Saldaña Rodríguez

Para obtener el grado de Especialidad en Cirugía General

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del  
Estado de Nuevo León

**Monterrey, Nuevo León, a 02 de noviembre 2022**

Dedicatoria,

*A mis padres, que, gracias a su ejemplo, apoyo incondicional y fundamentos, he logrado llegar a donde estoy.*

*A Maggie Gil, por su incansable ánimo y su sostén en todo momento.*

Agradecimiento,

*Al Dr. David Aguirre Mar, por su invaluable soporte a lo largo de los años; por su aliciente para seguir y llegar a donde estoy. Gracias por guiarme durante este tiempo y apoyarme a elegir este camino.*

*Dr. Mario Rodarte Shade, que sin su apoyo no habría logrado completar este proyecto.*

*Dr. Sergio Carlos Estévez Cerda, por su enseñanza en el ámbito de investigación, por su guía para crecer y mejorar este proyecto y por permitirme aprender de él.*

## Contenido

Lista de abreviaturas .....	4
Índice de tablas .....	4
<b>Resumen</b> .....	5
<b>Capítulo 1: Planteamiento del problema</b> .....	6
<i>Antecedentes</i> .....	6
<i>Planteamiento del problema</i> .....	6
<i>Objetivos de investigación</i> .....	7
<i>Alcance del estudio</i> .....	8
<b>Capítulo 2: Marco Teórico</b> .....	9
<i>Sangrado de Tubo Digestivo Alto (STDA)</i> .....	9
<i>Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo: SARS-COV 2</i> .....	13
<i>Mecanismos de relación del sistema gastrointestinal (GI) y SARS-COV-2</i> .....	14
<i>COVID-19 y STDA: Posible patogenia</i> .....	16
<i>Resultados de STDA en pacientes con COVID-19</i> .....	17
<i>Anticoagulantes y el STDA</i> .....	18
<b>Capítulo 3: Metodología</b> .....	20
<i>Materiales y Métodos</i> .....	20
<b>Capítulo 4: Resultados</b> .....	22
<b>Capítulo 5: Análisis y discusión de resultados</b> .....	30
<b>Capítulo 6: Conclusión</b> .....	32
<b>Capítulo 7: Bibliografía</b> .....	34

Lista de abreviaturas

COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-COV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
GI	Gastrointestinal
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
BUN	Nitrógeno ureico sanguíneo
IBPs	Inhibidor de bomba de protones
ECA-2	Enzima convertidora de angiotensina 2
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome coronavirus
AINEs	Antinflamatorios no esteroideos

Índice de tablas

<a href="#">Tabla 1. Variables Demográficas</a>
<a href="#">Tabla 2. Variables Preoperatorias</a>
<a href="#">Tabla 3. Variables Endoscópicas</a>
<a href="#">Tabla 4. Morbimortalidad General de la Cohorte</a>
<a href="#">Tabla 5. Factores de Riesgo Para Mortalidad – Regresión Logística Multivariable</a>

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

## Resumen

**Introducción:** El sangrado de tubo digestivo continúa siendo una patología con alta relevancia e incidencia; durante la pandemia de COVID-19 se reportó aumento en el riesgo de sangrado gastrointestinal (GI) en estos pacientes (1,2). A pesar de ser el tracto respiratorio el principal sitio de manifestaciones clínicas, el primer sitio de involucro extrapulmonar es el sistema GI(1)(1-4). Existe (1,5)poca información clínica que describa la epidemiología del sangrado de tubo digestivo alto (STDA) en el contexto de COVID-19.

**Métodos:** El objetivo principal de este estudio fue describir la morbimortalidad en una cohorte de pacientes con COVID-19 no leve y STDA. El objetivo secundario fue identificar los posibles factores de riesgo para mortalidad en la cohorte estudiada.

**Resultados:** Se incluyó un total de 47 pacientes. La mortalidad hospitalaria fue de 34 (72.3%) pacientes. La mediana de estancia intrahospitalaria (EIH) fue de 28 [RIQ 20-39] días. Se identificó la edad avanzada como factor de riesgo para mortalidad en la cohorte, con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria por cada año de edad.

**Conclusión:** La morbimortalidad del STDA en presencia de COVID-19 es alta. Existe mayor riesgo de mortalidad en edades mayores. Hacen falta más estudios comparativos para describir la epidemiología de esta entidad y la relación entre STDA y COVID-19, así como para identificar otros posibles factores de riesgo que permitan establecer estrategias de abordaje y prevención.

## Capítulo 1: Planteamiento del problema

### *Antecedentes*

El sangrado de tubo digestivo continúa siendo una patología con alta relevancia clínica; siempre puede presentarse de manera aguda o crónica y varía, de acuerdo con su localización, respecto al ligamento de Treitz en sangrado de tubo digestivo alto o bajo (3). De manera general se ha reportado una incidencia aproximada de 100 casos por cada 100 000 habitantes de forma anual, (4,5). El STDA, es decir, aquel que se origina proximal al ligamento de Treitz, alcanza una mortalidad de hasta 10% (4,6,7). En México, no contamos con datos certeros con relación a la epidemiología de esta enfermedad, las diferentes causas y su morbimortalidad.

Desde el año 2019 se inició el desarrollo de lo que ahora es una pandemia global secundaria a la enfermedad causada por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Dentro de su rango de enfermedad existen desde pacientes asintomáticos hasta personas con enfermedad rápidamente progresiva y que habitualmente tiene afección directa al tracto respiratorio. Sin embargo, este virus también genera efectos sobre el tracto gastro intestinal, que en un inicio no eran reconocidos y se consideraban una entidad distinta (8).

### *Planteamiento del problema*

Hasta el día de hoy no existen estudios que analicen la incidencia de STDA en pacientes con COVID-19. Sin embargo, por la información reportada, es posible especular que estos pacientes tienen un riesgo aumentado a desarrollar STDA (8,9).

Aunada a esta falta de información, no se han publicado reportes de la morbimortalidad

### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

de los pacientes que presentan ambas entidades y si existen o no factores de riesgo a resaltar.

Dentro del desarrollo del STDA existen múltiples escalas para determinar el mejor tipo y momento de tratamiento que requiere cada paciente. Sin embargo, esta información es relevante en el contexto del paciente con comorbilidades generales, no en el contexto de la pandemia actual (10,11). Aunque no existen aún reportes con un suficiente número de pacientes (1,12) que nos ayuden a tomar decisiones respecto a la manera de enfrentar el STDA, es posible observar las tendencias y lograr identificar algunos factores de importancia.

Aunque el STDA y el COVID-19 son patologías ampliamente estudiadas al día de hoy, existe escasa literatura que se enfoque en el análisis de aquellos pacientes en quienes ambas patologías coexisten. La incidencia de STDA en COVID-19 no está establecida, tampoco se han estudiado los factores de riesgo para desarrollar STDA en el contexto de COVID-19 ni las características clínicas y desenlaces de los pacientes que presentan este binomio.

#### *Objetivos de investigación*

El objetivo principal de esta investigación es describir las características clínicas y desenlaces de pacientes con el binomio STDA + COVID-19 en términos de mortalidad hospitalaria y morbilidad que incluye estancia intrahospitalaria y falla renal con requerimiento de terapia sustitutiva. Secundariamente, se planteó identificar posibles factores de riesgo para mortalidad en la cohorte estudiada.

### *Alcance del estudio*

Existen varias limitantes dentro de la realización de este estudio; el tamaño de muestra representa una limitante con respecto a la significancia y reproducibilidad de los resultados obtenidos. La naturaleza retrospectiva y unicéntrica del estudio limita la extrapolación del análisis a la población general. Además, la falta de un grupo control sano (sin STDA) no permite realizar análisis comparativos sobre incidencias de morbimortalidad. Es de vital importancia identificar los factores de riesgo ya que el manejo estandarizado [para el COVID-19] hospitalario en estos pacientes, sí genera un riesgo aumentado de presentar STDA por sí solo, tomando en cuenta que al utilizar esteroides, anticoagulantes y antibióticos (11,13) se genera un riesgo relativo mayor de sangrado, el cual no puede ser eliminado de nuestro análisis. Sería importante añadir también en este tipo de estudios, un análisis con microscopía de barrido para analizar las muestras de tejido, tomando en cuenta el tropismo del virus por estas células (14,15).

## Capítulo 2: Marco Teórico

### *Sangrado de Tubo Digestivo Alto (STDA)*

El STDA, es decir, aquel que se origina proximal al ligamento de Treitz, alcanza una mortalidad de hasta 10% (4,6,7); a nivel mundial, continúa siendo una condición que pone en riesgo la vida y requiere manejo temprano (16) En México, no contamos con datos contundentes en relación a la epidemiología de esta enfermedad, las diferentes causas o factores de riesgo y su morbimortalidad.

La clasificación del STDA incluye al sangrado variceal y no variceal, teniendo ambos relevancia clínica importante (10,16) El sangrado secundario a várices esofágicas resulta por una hepatopatía crónica que conlleva al aumento de la presión portal (10,11,16). De relevancia para este trabajo de investigación, el STDA no variceal es principalmente asociado a la presencia de enfermedad ulcero péptica (10,16).

La fisiopatología del STDA no variceal (al cual se hará referencia en el resto de este trabajo) es determinada por la etiología causal en el paciente; las principales causas continúan siendo la infección por *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (10)

Ambos agentes tienen un patrón determinante de daño en la mucosa gástrica, ocasionando una alteración en la balanza de agentes nocivos y agentes protectores gástricos y duodenales (16). El *H. Pylori*, por su parte, un bacilo helicoidal gram negativo, se adhiere firmemente al epitelio de superficie de las criptas gástricas, este sitio le permite generar una reacción mediada por citocinas (17) lo que genera un aumento en la secreción de gastrina con la consiguiente liberación de ácido, de la misma manera tiene

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

efecto deletéreo sobre las células D, generadoras de somatostatina, lo que a su vez genera un efecto sumatorio, gracias a una deficiente regulación de secreción de ácido (3,17).

El efecto deletéreo de los AINEs sobre la mucosa gástrica está directamente en proporción con una deficiencia de prostaglandinas en la mucosa (10,11,16), lo que permite el desarrollo de úlceras directamente sobre el tejido, secundario al compromiso de la barrera epitelial (18) Este efecto está directamente mediado por la inhibición de la ciclooxigenasa, lo que también disminuye la secreción de bicarbonato y estimula la vasoconstricción de arteriolas en la mucosa.

Estas dos etiologías actúan por sí solas en el daño a la mucosa gástrica. Sin embargo, existen factores de riesgo que desarrollan un efecto sumatorio cuando se presentan de forma concomitante (19–21), como historia previa de STDA, edad avanzada, uso de esteroides, anticoagulantes y/o bifosfonatos (16–18).

Cuando se busca definir el cuadro clínico del STDA, las principales manifestaciones incluyen hematemesis, melena o hematoquecia. La hematoquecia habitualmente ocurre en el contexto de un sangrado de mayor volumen y se asocia con alteración en los signos vitales (10) a diferencia de la melena, la cual frecuentemente se presenta con el cuadro clínico sugestivo de un síndrome anémico, por su presentación crónica(10)

Dentro de la presentación clínica es importante también estratificar al paciente de acuerdo con su riesgo inicial para poder normar la conducta desde su ingreso; se suelen utilizar escalas clínicas como Glasgow-Blatchford (10,11) para determinar el manejo más apropiado.

#### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

Existen múltiples escalas clínicas dedicadas a valorar el riesgo que los pacientes con STDA tienen; estas escalas están divididas en dos grandes grupos, aquellas dependientes de resultados endoscópicos y aquellas puramente clínicas. En el primer grupo se encuentra la principal escala utilizada que es la escala clínica de riesgo de Rockall, desarrollada en 1996 (19). Este score de riesgo se realiza en dos etapas: pre-endoscopia y post endoscopia, evaluando riesgo de resangrado y de mortalidad (19) Otra de las escalas clínicas más utilizadas es la de Glasgow Blatchford (19), la cual se desarrolló estudiando la mortalidad de pacientes sometidos a endoscopia para predecir la necesidad de ser sometido a intervenciones terapéuticas, transfusiones de sangre y los riesgos de mortalidad, resangrado y disminución de hemoglobina (3,4,19).

También existen ciertos valores de laboratorio que, junto con valores clínicos, ayudan a discernir el probable sitio de sangrado. Por ejemplo, se encontró una asociación entre el nivel de BUN y la presencia de STDA (6,20,21) estableciendo un valor de corte de 21 mg/dL con sensibilidad y especificidad de hasta 93% (6).

El diagnóstico de STDA requiere de un estudio endoscópico, en el cual se observa directamente el estado de la mucosa esofágica y gástrica. Para el tratamiento de estos pacientes, existen diferentes abordajes incluyendo tratamiento médico (11) uso de vasoconstrictores intralesionales, clips hemostáticos y/o electrocoagulación (22) La elección del método terapéutico depende de los hallazgos endoscópicos y la etiología del sangrado.

En relación con el tratamiento de estos pacientes, es importante mencionar que se subdivide en manejo pre-endoscópico, endoscópico y post endoscópico. Las guías de la

Asociación Americana de Gastroenterología (11) continúan recomendando el uso de inhibidores de bomba de protones (IBPs) al ingreso al área de hospitalización; esto se ha visto en múltiples metaanálisis, evidenciando que existe una disminución del riesgo de presentar estigmas de sangrado, resangrado y la necesidad de realizarse endoscopia (10), sin embargo, no tiene efecto sobre los resultados a corto y mediano plazo, como necesidad de cirugía, resangrado y mortalidad.

Independientemente de la presentación clínica, según las guías clínicas referentes al STDA(11), todos los pacientes que acuden con algún signo de STDA deben ser sometidos a una endoscopia diagnóstica durante sus primeras 24 horas de internamiento hospitalario (10,11,16), esto posterior a una reanimación adecuada. Los pacientes que presentan STDA generalmente son admitidos a hospitalización para observación, realizándose o no una endoscopia digestiva (7,23,24) ya que actualmente la endoscopia no está disponible en todos los hospitales. Por ejemplo, en el Reino Unido, solamente la mitad de los hospitales tenían el servicio disponible las 24 horas (7).

Conforme avanza el desarrollo tecnológico médico, también avanzan las opciones para el tratamiento endoscópico de sangrado de tubo digestivo. De las diferentes modalidades que existen, las más utilizadas son la inyección de epinefrina en dilución o de esclerosantes como el etanol, así como el uso de dispositivos de contacto y la colocación de clips hemostáticos. Incluidos dentro del grupo de tecnologías más actualizadas, se encuentran la coagulación con plasma de argón y la ablación con radiofrecuencia (10)

#### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

Una vez realizado el tratamiento endoscópico, para alcanzar un adecuado objetivo (disminución de riesgo de resangrado, mortalidad) a corto plazo, se debe agregar algún medicamento perteneciente al grupo de los IBP. Existen diferentes dosis propuestas por las guías clínicas, la más utilizada siendo un bolo inicial de 80 mg intravenoso, continuando con una infusión de 8 mg/hr por al menos 72 horas; esta dosis ha demostrado disminuir tanto la mortalidad como el índice de resangrado en comparación con dosis intermitentes (10,16,25).

En casos de sangrado recurrente posterior a tratamiento endoscópico inicial, se recomienda un segundo procedimiento endoscópico y repetir al menos uno o una mezcla de dos tratamientos endoscópicos antes de someterse a cirugía o embolización arterial (11)

*Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo:*

*SARS-COV 2*

A finales del año 2019 emergió un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*, causal de enfermedad respiratoria grave en humanos. La fisiopatología de los síndromes que genera este virus se debe principalmente a su estructura redondeada con espículas (15,26). Dentro de sus factores de virulencia, existen cuatro proteínas estructurales importantes: las partículas *spike (S)*, *envelope (E)*, *membrane (M)* y *nucleoprotein (N)*. Dentro de estas proteínas la principalmente antigénica es la *S*, la cual reconoce directamente la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), la cual es responsable de su patogenicidad a nivel respiratorio y GI (14,15,23,26–30)

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

La causa de que los principales síntomas sean respiratorios se debe a que en el tejido respiratorio abundan los receptores proteicos ECA-2 a nivel alveolar. Una vez dentro de la célula hospedera, posterior a la fusión membranal, se libera la nucleocápside en el citoplasma e inicia la traducción del ácido ribonucleico para iniciar la síntesis de proteínas como la PP1a y PP1ab para posteriormente iniciar la síntesis del genoma viral (26).

Otro sitio frecuente de unión viral es el epitelio GI (24,31,32) lo cual acarrea información relevante acerca del ciclo de infección y replicación dentro de este sistema (31)

#### *Mecanismos de relación del sistema gastrointestinal (GI) y SARS-COV-2*

Como se ha comentado previamente, los síntomas GI son frecuentes y se presentan hasta en el 26% de la población infectada por este virus (32,33). Las principales cohortes publicadas, y de las que se tiene registro, reportaron que entre 5 y 10% de los pacientes presentaron síntomas GI a pesar de tener resolución de sus síntomas respiratorios (31,33).

El tropismo de las células virales por el epitelio intestinal, gástrico, duodenal y rectal, permitió reconocerlo mediante muestras de materia fecal y microscopía de electrones, muy similar a lo observado previamente con el virus MERS-CoV (31) Esta importante característica ayuda a resaltar el ciclo propuesto de transmisión, ya que, al contar con una alta replicación dentro de estas células, la transmisión de fómites es más sencilla, con la consiguiente infección de mayor población. (32,33)

#### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

Hasta el momento no se ha logrado definir una asociación directa entre la severidad de los síntomas respiratorios con la severidad de los síntomas GI en pacientes con infección por SARS-COV-2. Existe información recabada en un metaanálisis por Cheung et al. (34) en el que se reconoció que, durante la enfermedad respiratoria severa, la probabilidad de presentar síntomas GI está por arriba del 15%. S(34)in embargo, no hay información suficiente para replicar esta información.

Otro de los órganos afectados es el hígado; se presentan alteraciones en las enzimas hepáticas hasta en un 53% de la población (32,33), siendo principalmente la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa las que presentan elevación. La lesión hepática subyacente secundaria al COVID-19 suele ser leve y transitoria en pacientes con enfermedad leve, y a diferencia del resto de síntomas GI, la severidad de la lesión sí se ve influenciada por la severidad de los síntomas respiratorios (15,31,32)

Hasta el momento no se ha logrado describir el mecanismo de lesión a este órgano; se han sugerido tres posibles mecanismos como la lesión directa sobre el hepatocito (31) la lesión mediada por inmunidad (15,31) o la hepatotoxicidad secundaria a los fármacos utilizados para tratar el síndrome respiratorio agudo. La primera hipótesis presentada es apoyada por la expresión importante de receptores ECA-2 sobre los colangiocitos. No obstante, la elevación de enzimas no es constante en todos los pacientes y no se ha logrado evidenciar por microscopía de barrido la presencia del virus en estas células (15,32). La segunda conjetura (en relación con la inmunidad) está basada en el conocimiento de que los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo presentan una cascada de citocinas importantes que genera daño hepático directo (32).

A pesar de presentar estas alteraciones, no se ha reportado una alta incidencia de muertes secundarias a lesión hepática y tampoco de falla hepática aguda y sí se ha logrado evidenciar una mejoría en estos patrones de lesión en relación con la mejoría en los síntomas respiratorios, por lo que la atención debe reservarse continuamente a los síntomas respiratorios del paciente (32,34).

#### *COVID-19 y STDA: Posible patogenia*

Algunos estudios sugieren un aumento en el riesgo de sangrado GI en pacientes con COVID-19 (8,29) proponiendo diferentes mecanismos como la inflamación secundaria a coagulopatía o la inflamación secundaria a trombosis, aunado al daño directo del virus sobre la mucosa (8,9,29).

Todos estos pacientes deben de estratificarse de acuerdo a su riesgo para poder tomar la decisión de realizar un estudio y llevar a cabo la terapéutica apropiada, ya que esto conlleva a mejoría en los resultados y la optimización de recursos (3,35). Para ello, se han desarrollado múltiples herramientas basadas en la presentación clínica para estratificar riesgo de morbilidad, sangrado, necesidad de realizar algún tratamiento endoscópico y el uso de terapia inicial (3,25,35–37).

En el artículo publicado por Qi y Qiang del instituto de Hepatología en China (33), se describe que el SARS-CoV 2 tiene la capacidad de infectar directamente el enterocito y colonocito(33) y genera directamente inflamación de la mucosa, aumentando el riesgo de sangrado. Otra causa propuesta es el aumento de dímero-D y fibrinógeno, con su consecuente riesgo aumentado de trombosis. Si bien se sigue describiendo una etiología multifactorial, el porcentaje de riesgo sigue siendo elevado en estos pacientes.

#### **STDACOVID**

**Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto**

El daño directo a la mucosa genera aumento de la respuesta inmune e inflamación, lo que conlleva al aumento en el estrés hipóxico del resto de las células y que, en la mayoría de los pacientes, se exagera con la coagulopatía que presentan (23).

#### *Resultados de STDA en pacientes con COVID-19*

Similar a lo que sucede con los pacientes con manifestaciones respiratorias, las manifestaciones GI son muy variadas y las causas de estas no han sido plenamente estudiadas. Hasta el momento, no se han estipulado guías para el actuar de los endoscopistas. Sin embargo, en los pocos artículos y series que se han publicado (1,14,15,23,24,30–33,38,39), sí se describe que el tiempo en relación con el inicio de síntomas y la realización de la endoscopia es determinante para la estabilidad del paciente.

En el artículo publicado en 2022 en EE. UU (23,40) se encontró que solamente en el 6% de los pacientes con STDA y COVID-19 se realizó algún procedimiento terapéutico endoscópico, siendo el principal manejo el tratamiento médico como manejo expectante con transfusiones, uso de IBPs, apoyo con vasopresores y otros. Además, se identificó un 25.4% de mortalidad en los pacientes con STDA y COVID-19, mientras que el índice de resangrado alcanzó casi 6% (23).

En el año 2020 se publicó un artículo en el *American Journal of Gastroenterology* (39) en el cual se realizó un análisis de casos y controles; comparando pacientes con COVID-19 con y sin sangrado GI. Este estudio demostró que sí existen factores de riesgo para presentar sangrado y evidenciaron la presencia de cambios en marcadores séricos tempranos, representativos del STDA. En sus resultados reportados, la melena fue el

#### **STDACOVID**

**Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto**

principal síntoma presente y en hallazgos endoscópicos el principal causante del STDA fue la úlcera gástrica a pesar del manejo concomitante con IBPs(1)stos pacientes presentaron alteraciones en lactato, PCR, BUN y creatinina séricos (1)y se identifican mayor edad, sexo masculino, intubación orotraqueal y diagnóstico de COVID no leve como factores de riesgo.

### *Anticoagulantes y el STDA*

Parte del tratamiento médico en pacientes con la enfermedad por el SARS-COV-2 incluye el uso de anticoagulantes. Se ha descrito un riesgo relativo de hasta un 10% en pacientes con tratamiento crónico con anticoagulantes para presentar STDA (34,41). Sin embargo, se publicó en 2019 en la revista de JAMA (41)que el uso de los anticoagulantes orales como dabigatrán o apixabán conlleva un riesgo menor de presentar sangrado. Se describe que el uso de warfarina es el que conlleva mayor riesgo, sin embargo, no se describe el riesgo del uso de heparina. Lo que sí está descrito es el beneficio del uso de IBPs.

Es importante destacar que en aquellos pacientes con antecedentes de erosiones gástricas, úlceras, infección con *H. Pylori* o uso crónico de AINEs, el uso de anticoagulantes aumenta directamente el riesgo relativo de daño a mucosa, a pesar del efecto protector de los IBPs (34,41)

Actualmente no existen artículos o guías mexicanas que hablen directamente de la relación entre el STDA y el COVID-19, o de la morbilidad y mortalidad que presentan estos pacientes. Basados en análisis de cuadros clínicos de los pacientes hemos observado que existe una alta proporción de pacientes que presentan STDA durante su curso de

### **STDACOVID**

**Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto**

enfermedad respiratoria por COVID-19. Al inicio de la pandemia se creía que ambos cuadros eran independientes. Sin embargo, basados en estudios histopatológicos, se ha observado que ambos cuadros comparten la misma fisiopatología.

Teniendo en cuenta que el cuadro GI puede presentarse en los pacientes con enfermedad respiratoria moderada o severa y que en las series de casos ya presentadas (8,23) sí existe un aumento en la mortalidad y en la estancia intrahospitalaria, es fundamental analizar la relación entre estas dos entidades (STDA, COVID-19) para poder brindar a los pacientes un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico con un enfoque en la prevención de la muerte en estos pacientes.

## Capítulo 3: Metodología

### *Materiales y Métodos*

El presente estudio obtuvo aprobación por parte del comité de ética institucional, el cual lo clasificó como un estudio de investigación sin riesgo y exento de requerir consentimiento informado. Se trata de un análisis retrospectivo de una base de datos recabada por médicos tratantes que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de COVID no leve y STDA que recibieron atención por un grupo de especialistas en Gastroenterología entre las fechas de 01/04/2020 y 31/12/2020.

Se incluyeron pacientes con las características ya mencionadas que hayan sido hospitalizados y sometidos a algún procedimiento endoscópico diagnóstico y/o terapéutico.

Se excluyeron pacientes con COVID-19 leve, pacientes que hayan presentado sangrado de tubo digestivo bajo y pacientes con seguimiento incompleto.

De una base de datos anonimizada, se recabaron las características demográficas, clínicas, paraclínicas y endoscópicas, así como los datos relevantes a los resultados de los tratamientos empleados y la evolución y desenlace de los pacientes.

Para lograr el análisis de datos y responder nuestra pregunta de investigación se estableció como objetivo primario la descripción de los resultados de los pacientes con COVID no leve y STDA; específicamente mortalidad, falla renal que requirió terapia de reemplazo renal y tiempo de EIH. Además, se identificaron factores de riesgo para mortalidad en la cohorte estudiada.

### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R Statistical Software (v4.1.3; R Core Team 2022).

Para el objetivo principal, tasas de morbimortalidad en la cohorte, se utilizaron estadísticas descriptivas univariadas. Las tasas de mortalidad y de falla renal que requirió terapia sustitutiva, al ser variables categóricas, se expresan en frecuencias y porcentajes. La estancia intrahospitalaria, al ser una variable numérica sin distribución normal, se expresa en términos de mediana y rango intercuartil.

Para el objetivo secundario, identificación de posibles factores de riesgo para mortalidad, se dividió la cohorte en dos grupos de acuerdo con el desenlace (mortalidad). Se utilizaron pruebas estadísticas inferenciales para analizar las diferencias. Para variables categóricas, se utilizó la prueba chi-cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según fue adecuado. Para variables numéricas con distribución normal, se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes. Para variables numéricas sin distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney U. La normalidad de distribución de cada variable numérica se verificó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Para el análisis multivariable, se desarrolló un modelo de regresión logística, calculando razones de momios con intervalos de confianza del 95% y un nivel de significancia estadística de 5%.

## Capítulo 4: Resultados

Se incluyó un total de 47 pacientes en el estudio. La edad media fue de 67.7 ( $\pm 13.2$ ) años, y el IMC promedio fue de 29.5 ( $\pm 4.7$ ) kg/m<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes fue de sexo masculino (n = 40; 85.4%). La distribución de comorbilidades identificó a 19 (40.4%) pacientes con diabetes mellitus, 25 (53.2%) pacientes con hipertensión arterial, 6 (12.8%) pacientes con dislipidemia, 2 (4.3%) pacientes con enfermedad renal crónica, 14 (29.8%) pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, 2 (4.3%) pacientes con hábito de consumo de alcohol y 5 (10.6%) pacientes consumidores de productos de tabaco. La mediana de duración de síntomas previo al ingreso hospitalario fue de 7 [RIQ 7-13] días. El uso crónico de IBP estuvo presente en 3 (6.4%) pacientes. Las características demográficas se encuentran resumidas en la [Tabla 1](#).

En cuanto a las características preoperatorias de la cohorte, la mayoría de los pacientes fue sometido a ventilación mecánica invasiva en algún momento de su internamiento (n = 47; 89.4%). Aunque el manejo de COVID-19 en nuestra institución es protocolizado, se observaron distintas frecuencias de uso de los medicamentos que conforman el protocolo; estos detalles, así como los datos referentes a marcadores séricos se encuentran presentes en la [Tabla 2](#).

Durante los estudios endoscópicos realizados por motivo de STDA, se reportaron 7 (14.9%) casos de esofagitis, 37 (78.7%) de gastritis erosiva, 9 (19.1%) de úlcera gástrica y 7 (14.9%) de úlcera duodenal. La mayoría de los pacientes (n = 45; 95.7%) tuvo algún hallazgo endoscópico de los mencionados. Se realizaron tratamientos de

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

control endoscópico en 16 (34.0%) pacientes. Estos detalles se encuentran resumidos en la [Tabla 3](#).

El objetivo principal del estudio fue reportar la morbimortalidad de pacientes con COVID-19 moderado o severo con STDA. Se utilizaron como variables representantes de morbimortalidad la duración de estancia intrahospitalaria, la tasa de falla renal que haya requerido terapia de sustitución renal durante la hospitalización y la mortalidad hospitalaria. La [Tabla 4](#) resume estos resultados. En nuestra cohorte, las tasas reportadas fueron de 28 [RIQ 20-39] días para estancia intrahospitalaria, 9 (19.1%) pacientes con falla renal y 34 (72.3%) defunciones.

El objetivo secundario fue identificar posibles factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID-19 moderado o severo con STDA. Para ello, la cohorte se dividió en dos grupos con respecto a la mortalidad hospitalaria. La división de estos grupos está presente en las [Tablas 1-4](#). El primer nivel de comparación, con métodos de estadística inferencial simple (pruebas de chi-cuadrada, Fisher, T-Student y Mann Whitney U), identificó diferencias estadísticamente significativas, reportándose en el grupo de defunciones una mayor edad media (Sobrevivientes  $57 \pm 12.7$  años vs. Defunciones  $72 \pm 10.9$  años,  $p = .001$ ), mayor tasa ventilación mecánica (Sobrevivientes 8; 61.5% vs. Defunciones 34; 100.0%,  $p < .001$ ), menor tasa de uso de puntas nasales (Sobrevivientes 3; 23.1% vs. Defunciones 0; 0.0%,  $p = .018$ ), mayor uso de nutrición parenteral (sobrevivientes 7; 53.8% vs. Defunciones 30; 88.2%,  $p = .010$ ), mayor uso de vasopresores (Sobrevivientes 2; 15.4% vs. Defunciones 32; 94.1%,  $p < .001$ ), mayores cifras de caída de hemoglobina con respecto al ingreso (Sobrevivientes 2.5 g/dL [RIQ 0.9-5.8] vs. Defunciones 5.5 g/dL [RIQ 2.7-6.8],  $p = .04$ ), mayores cifras de caída de STDACOV  
Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

hematocrito con respecto al ingreso (Sobrevivientes 7.6% [RIQ 1.2-15.9] vs. Defunciones 16.2% [RIQ 7.1-19.7],  $p = .05$ ), así como mayores cifras de BUN, creatinina sérica y DHL sérico (Tablas 1 y 2). En cuanto a los hallazgos endoscópicos, no se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 3).

Una vez habiendo identificado las diferencias que en primera instancia parecieran ser significativas y por lo tanto potencialmente predictivas de mortalidad hospitalaria, tomando en cuenta tanto el tamaño de muestra como la interdependencia de variables y su posible efecto en el desenlace (i.e. mortalidad), se decidió crear un modelo de regresión logística multivariable para identificar con mayor poder los posibles factores de riesgo para mortalidad. Para la creación del modelo de regresión logística, las variables a integrarse se eligieron cuidadosamente. Se decidió excluir del modelo variables que cumplieran con cualquiera de las siguientes dos características:

- 1) Variables que pudieran a su vez ser consecuencia del estado grave (*confounding*)
  - a. Ejemplo: uso de vasopresores, ventilación mecánica invasiva, etc.
- 2) Variables cuya relación con el desenlace final fuera perfecto (Asociación 1:1)
  - a. Ejemplo: uso de ventilación mecánica invasiva, úlcera duodenal, presentes en todas las defunciones

Las variables que no mostraron significancia estadística durante las pruebas inferenciales simples, aún se consideraron para su integración en el modelo de regresión, ya que excluirlas por no haber mostrado significancia estadística inicial sería incorrecto. Solamente se excluyeron variables, como se mencionó, que tuvieran correlación perfecta con la variable independiente o que se vieran afectadas por factores obvios de

‘*confounding*’. Las variables finalmente elegidas para incorporarse en el modelo se encuentran en la Tabla 5.

**Tabla 1. Variables Demográficas**

	<b>Cohorte</b>	<b>Sobrevivientes</b>	<b>Defunciones</b>	<b>Valor p</b>
	<b>General</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 34</b>	
	<b>n = 47</b>			
Edad, media ( $\pm$ D.E.)	67.7 ( $\pm$ 13.2)	57 ( $\pm$ 12.7)	72 ( $\pm$ 10.9)	<b>.001</b>
Sexo masculino, n (%)	40 (85.4)	12 (92.3)	28 (82.4)	.39 <sup>a</sup>
IMC, media ( $\pm$ D.E.)	29.5 ( $\pm$ 4.7)	30.6 ( $\pm$ 5.9)	29.1 ( $\pm$ 4.2)	.42
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes	19 (40.4)	6 (46.2)	13 (38.2)	.62 <sup>a</sup>
Hipertensión	25 (53.2)	6 (46.2)	19 (55.9)	.55 <sup>a</sup>
Dislipidemia	6 (12.8)	3 (23.1)	3 (8.8)	.33 <sup>b</sup>
Enfermedad renal crónica	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 <sup>b</sup>
Enfermedad cardíaca	14 (29.8)	3 (23.1)	11 (32.4)	.73 <sup>b</sup>
Consumo de alcohol	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 <sup>b</sup>
Tabaquismo	5 (10.6)	2 (15.4)	3 (8.8)	.61 <sup>b</sup>
Duración de síntomas <sup>1</sup> , mediana [RIQ]	7 [7-13]	7 [7-9]	8 [7-14]	.28
Uso crónico de IBP, n (%)	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (8.8)	.55 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi-cuadrada de Pearson <sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher

<sup>1</sup>Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas al ingreso hospitalario

**D.E.:** desviación estándar; **RIQ:** rango intercuartil; **IBP:** inhibidores de bomba de protones

**Tabla 2. Variables Preoperatorias**

	<b>Cohorte</b>	<b>Sobrevivientes</b>	<b>Defunciones</b>	<b>Valor p</b>
	<b>General</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 34</b>	
	<b>n = 47</b>			
<b>Uso de oxígeno, n (%)</b>				
Ventilación mecánica	42 (89.4)	8 (61.5)	34 (100.0)	<b>&lt;.001<sup>a</sup></b>
Puntas nasales de alto flujo	2 (4.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	.07 <sup>b</sup>
Punta nasales	3 (6.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	<b>.018<sup>b</sup></b>
<b>Tratamiento COVID-19, n (%)</b>				
Corticosteroides	46 (97.9)	13 (100.0)	33 (97.1)	.53 <sup>a</sup>
Plasma convaleciente	28 (59.6)	7 (53.8)	21 (61.8)	.62 <sup>a</sup>
Remdesivir	6 (12.8)	2 (15.4)	4 (11.8)	1 <sup>b</sup>
Tocilizumab	8 (17.0)	1 (7.7)	7 (20.6)	.41 <sup>b</sup>
Antiretrovirales <sup>1</sup>	16 (34.0)	6 (46.2)	10 (29.4)	.28 <sup>a</sup>
Ribavirina	22 (46.8)	8 (61.5)	14 (41.2)	.21 <sup>b</sup>
Baricitinib	43 (91.5)	11 (84.6)	32 (94.1)	.30 <sup>a</sup>
<b>Otras intervenciones, n (%)</b>				
Nutrición parenteral	37 (78.7)	7 (53.8)	30 (88.2)	<b>.010<sup>a</sup></b>
Vasopresores	35 (74.5)	2 (15.4)	32 (94.1)	<b>&lt;.001<sup>b</sup></b>
<b>Transfusiones</b>				
Pre-endoscopia, mediana [RIQ]	1 [0-2]	0 [0-1]	1 [0-2]	.82
Post-endoscopia, mediana [RIQ]	0 [0-1]	0 [0-1]	1 [0-1]	.30
<b>Marcadores séricos<sup>2</sup></b>				
Hemoglobina al ingreso, g/dL	13.8 [11.6-15.1]	13.7 [12.3-14.0]	14.1 [11.4-15.4]	.51
Caída de hemoglobina <sup>3</sup> , g/dL	4.3 [2.4-6.4]	2.6 [0.9-5.8]	5.5 [2.7-6.8]	<b>.04</b>
Hematocrito al ingreso, %	40.7 [34.4-44.9]	39.5 [36.2-41.9]	41.2 [33.7-45.7]	.45
Caída de hematocrito <sup>3</sup> , %	13.2 [6.8-19.1]	7.6 [1.2-15.9]	16.2 [7.1-19.7]	<b>.05</b>

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

Plaquetas, x10 <sup>9</sup> /L	132 [78-243]	223 [113-289]	122 [75-217]	<b>.04</b>
BUN, mg/dL	52 [36-84]	25 [17-65]	57 [47-93]	<b>.006</b>
Creatinina, mg/dL	1.2 [0.8-1.8]	0.8 [0.7-1.2]	1.4 [0.8-1.8]	<b>.07</b>
DHL, U/L	377 [300-475]	274 [231-367]	391 [345-511]	<b>.003</b>
Albúmina, g/dL	2.4 [2.2-2.9]	2.4 [2.0-2.9]	2.4 [2.2-2.9]	.62
Lactato, mmol/L	1.4 [1.1-2.3]	1.1 [1.1-1.4]	1.4 [1.2-2.3]	.31
Proteína C-Reactiva, mg/dL	5.41 [1.1-12.7]	7.70 [2.17-16.81]	4.76 [1.13-12.60]	.58
Procalcitonina, ng/mL	0.31 [0.08-1.42]	0.14 [0.06-0.59]	0.45 [0.16-1.44]	.40
BNP, pg/L	81 [30-141]	72 [30-89]	86 [27-142]	.56
Dímero D, ng/mL	370 [242-895]	337 [183-831]	390 [255-887]	.40
IL-6, pg/mL	70 [37-184]	60 [34-79]	114 [38-195]	.37
Ferritina, µg/L	1519 [745-2091]	1201 [988-2030]	1698 [738-2150]	.43

---

<sup>1</sup>Ritonavir/Lopinavir <sup>2</sup>Concentraciones séricas al ingreso a menos si no se indica lo contrario.

<sup>3</sup>Antes del estudio endoscópico y con respecto al valor de ingreso. Podrían verse afectadas por transfusiones.

<sup>a</sup>Chi-cuadrada de Pearson <sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher

**COVID-19:** enfermedad causada por coronavirus (siglas en inglés); **RIQ:** rango intercuartil; **BUN:** nitrógeno en la urea; **DHL:** deshidrogenasa láctica; **BNP:** péptido cerebral natriurético; **IL-6:** interleucina 6

**Tabla 3. Variables Endoscópicas**

	<b>Cohorte General</b>	<b>Sobrevivientes</b>	<b>Defunciones</b>	<b>Valor p</b>
	<b>n = 47</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 34</b>	
<b>Hallazgos, n (%)</b>				
Esofagitis	7 (14.9)	2 (15.4)	5 (14.7)	1 <sup>b</sup>
Gastritis	37 (78.7)	10 (76.9)	27 (79.4)	.85 <sup>a</sup>
Duodenitis	29 (61.7)	9 (69.2)	20 (58.8)	.51
Úlcera gástrica	9 (19.1)	3 (23.1)	6 (17.6)	.69 <sup>b</sup>
Úlcera duodenal	7 (14.9)	0 (0.0)	7 (20.6)	.17 <sup>b</sup>
Cualquier hallazgo	45 (95.7)	13 (100.0)	32 (94.1)	.37
<b>Manejo, n (%)</b>				
Tratamiento endoscópico	16 (34.0)	4 (30.8)	12 (35.3)	1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi-cuadrada de Pearson <sup>b</sup>Prueba exacta de Fisher

**Tabla 4. Morbimortalidad General de la Cohorte**

	<b>n = 47</b>
Mortalidad, n (%)	34 (72.3)
Falla renal <sup>1</sup> , n (%)	9 (19.1)
Estancia intrahospitalaria (días), mediana [RIQ]	28 [20-39]

<sup>1</sup>Habiendo requerido terapia de sustitución renal durante cualquier momento de su internamiento

**RIQ:** rango intercuartil

**Tabla 5. Factores de Riesgo Para Mortalidad – Regresión Logística****Multivariable**

	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
Sexo masculino	0.41 (0.00-74.91)	.75
Edad	1.16 (1.03-1.38)	<b>.04</b>
IMC	0.85 (0.60-1.08)	.23
Duración de síntomas <sup>1</sup>	0.88 (0.56-1.26)	.52
Comorbilidades		
Diabetes	1.62 (0.08-50.15)	.76
Hipertensión arterial	0.57 (0.01-14.59)	.74
Enfermedad cardíaca	0.53 (0.01-38.39)	.74
Dislipidemia	0.17 (0.00-14.26)	.44
Tabaquismo	0.05 (0.00-2.13)	.12
#PG transfundidos <sup>2</sup>	0.05 (0.47-3.06)	.73
Hallazgos endoscópicos		
Esofagitis	0.36 (0.01-34.66)	.61
Gastritis	0.22 (0.00-6.34)	.40
Duodenitis	0.58 (0.03-7.48)	.69
Úlcera gástrica	0.22 (0.00-10.80)	.46
Marcadores séricos		
Caída de hemoglobina <sup>3</sup>	1.11 (0.64-2.21)	.72
Plaquetas	0.99 (0.97-1.01)	.44
BUN	1.02 (0.96-1.12)	.58

**OR:** odds ratio (razón de momios); **IC:** intervalo de confianza; **IMC:** índice de masa corporal; **PG:**

paquetes globulares; **BUN:** nitrógeno uréico

<sup>1</sup>Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas al ingreso hospitalario

<sup>2</sup>Antes del estudio endoscópico <sup>3</sup>Antes del estudio endoscópico y con respecto al valor de ingreso

## Capítulo 5: Análisis y discusión de resultados

Los valores reportados en nuestra cohorte con STDA demuestran que el STDA, al agregarse a la enfermedad por SARS-CoV-2, aumenta importantemente la morbimortalidad hospitalaria.

La mayor morbimortalidad en pacientes con COVID-19 moderado o grave y con STDA al compararla con tasas de la población general no es en sí un hallazgo sorprendente. Sin embargo, resulta interesante estudiar posibles factores de riesgo agregados que pudieran predecir quiénes de estos pacientes son los que tienen mayor riesgo de morir; ese es el fundamento de nuestro objetivo secundario. Para ello, decidimos dividir la cohorte con respecto a su mortalidad intrahospitalaria, y realizamos un análisis estadístico para identificar diferencias significativas entre las frecuencias o valores de cada grupo (Sobrevivientes vs. Defunciones). Estas pruebas estadísticas de tipo inferencial y univariable, no toman en cuenta la heterogeneidad de los grupos y la influencia de unas variables sobre otras, por lo que no sería válido llegar a conclusiones que se desprendan directamente de simples valores p reportados por pruebas estadísticas simples. Por ese motivo, se decidió poner a prueba estas diferencias aparentemente significativas utilizando un modelo de regresión logística multivariable, el cual reportó, aún al ajustar para las demás variables, un mayor riesgo de mortalidad con edades más avanzadas, sin identificar otros factores de riesgo. Cabe mencionar que, interesantemente, el análisis de la presencia de úlcera duodenal se tuvo que realizar en orden inverso al resto de las variables. Mientras que en la mayoría de las variables primero se analizó la diferencia estadística por medio de pruebas inferenciales simples y después se corroboró por medio del modelo de regresión, la variable de presencia de úlcera duodenal durante el STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

estudio endoscópico tuvo que ser sometida a las mismas pruebas en orden inverso. La razón de esto es que, al tener una correlación perfecta con el desenlace, no es posible incorporar la variable al modelo, lo cual nos da como único dato que existe una correlación perfecta. Esa correlación, a su vez, se valida con las pruebas estadísticas simples (chi-cuadrada) encontrando que la diferencia, a pesar de obtener una correlación perfecta en el modelo de regresión, no es estadísticamente significativa. Este proceso de análisis estadístico subraya el hecho de que las pruebas estadísticas inferenciales y de regresión, en lugar de considerarlas como una más potente que otra, lo correcto es verlas como herramientas que se complementan mutuamente.

Como limitantes en este estudio podemos identificar las siguientes:

- Tamaño de muestra (afecta el poder del estudio y su extrapolación a la población general)
- Variables con alta correlación (los modelos de regresión logística no funcionan bien cuando hay variables que están demasiado correlacionadas con el resultado, como el caso de la VMI y la úlcera duodenal, presentes en todas las defunciones)
- Alta mortalidad (tampoco es buena para los modelos de regresión, porque tiene pocos sobrevivientes con que compararlos)
- Falta de grupo control (los estudios de **casos y controles** son los ideales para identificar factores de riesgo, no tanto las cohortes, aunque sí se pueden usar de esta manera)
- Aunque hubiera sido significativa la diferencia (que no lo fue), sería imposible determinar si la úlcera gástrica/duodenal en verdad contribuye a la mortalidad, o si simplemente tanto la muerte como la úlcera son causadas por el virus.

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

## Capítulo 6: Conclusión

La presencia de ambos síndromes (respiratorio y GI) se presenta en un alto porcentaje de pacientes; al inicio de la pandemia se creía que ambos eran cuadros clínicos separados y que de forma aleatoria se presentaban de forma concomitante. Actualmente sabemos que la presencia de síntomas depende de la unión del virus con los receptores ECA-2, los cuales se presentan en alto porcentaje a nivel respiratorio y GI, principalmente a nivel de mucosa. El hallazgo de la unión del virus hacia estos receptores ha ayudado a describir lo que se cree es la fisiopatología de la afección de la mucosa GI, lo que se cree es lo que genera el sangrado de tubo digestivo.

Una vez habiendo identificado que sí existe esta lesión, logramos identificar que en estos pacientes sí existe un aumento en la morbilidad, con aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria y un aumento en la mortalidad general, comparado con aquellos reportes del metaanálisis publicado por Li, et al, (12) el cual reportaba una mortalidad solamente con COVID-19 de un 15% (12)aproximadamente; logrando también identificar los factores de riesgo asociados a esto, como la edad avanzada, principalmente.

Nuestros datos muestran que la morbimortalidad de pacientes que presentan STDA en presencia de COVID-19 no leve es alta. Además, se identificó la edad avanzada como factor de riesgo para mortalidad hospitalaria en estos pacientes. Hacen falta más estudios comparativos para determinar claramente la relación entre STDA y COVID-19, el riesgo de mortalidad que conlleva, y contribuir a la identificación de factores de riesgo

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

tanto para desarrollar STDA como para mortalidad una vez presente el binomio de STDA y COVID-19.

## Capítulo 7: Bibliografía

1. Trindade AJ, Izard S, Coppa K, Hirsch JS, Lee C, Satapathy SK, et al. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med.* 2021 Jun 1;289(6):887–94.
2. Makker J, Mantri N, Patel HK, Abbas H, Baiomi A, Sun H, et al. The incidence and mortality impact of gastrointestinal bleeding in hospitalized covid-19 patients. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:405–11.
3. Sittichanbuncha Y, Senasu S, Thongkrau T, Keeratikasikorn C, Sawanyawisuth K. How to differentiate sites of gastrointestinal bleeding in patients with hematochezia by using clinical factors? *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013.
4. Jaime José LizolaHernández, Luis Ricardo RamírezGonzález. Morbilidad y Mortalidad en Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto que Requirieron Tratamiento Quirúrgico. *Revista de Medicina Clínica.* 2018;2(2).
5. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr 2;382(14):1299–308.
6. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015 May 28;21(20):6246–51.
7. Monteiro S. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):86.
8. Marasco G, Maida M, Morreale GC, Licata M, Renzulli M, Cremon C, et al. Gastrointestinal Bleeding in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
10. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. Vol. 364, *BMJ (Online).* BMJ Publishing Group; 2019.
11. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *American Journal of Gastroenterology.* 2021 May 1;116(5):899–917.
12. Li L quan, Huang T, Wang Y qing, Wang Z ping, Liang Y, Huang T bi, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of

STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

- meta-analysis. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 577–83.
13. Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU, Holzer BM, Battegay E, Scharl M. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: Systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (United States)*. 2015 Jan 21;94(1):e377.
  14. Zellmer S, Hanses F, Muzalyova A, Classen J, Braun G, Piepel C, et al. Gastrointestinal bleeding and endoscopic findings in critically and non-critically ill patients with corona virus disease 2019 (COVID-19): Results from Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 (LEOSS) and COKA registries. *United European Gastroenterol J*. 2021 Nov 1;9(9):1081–90.
  15. Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, Gajendran M, Perisetti A, Goyal H, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Digestive Diseases*. 2020 Sep 1;38(5):373–9.
  16. Kim J, Pharm D. Management and Prevention of Upper GI Bleeding. In: *PSAP VII: Gastroenterology and Nutrition*. 2012. p. 7–26.
  17. Cervantes García E. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori* [Internet]. Vol. 63, *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016. Available from: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica) [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
  18. Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. Vol. 37, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 31–42.
  19. Bakhtavar E, Bagi M, Rahmani HR, Nia S, Ettehadi K. Clinical Scoring Systems in Predicting the Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding; a Narrative Review [Internet]. Vol. 5, *Emergency*. 2017. Available from: [www.jemerg.com](http://www.jemerg.com)
  20. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Togawa A, Shirai Y, Ichiki N, et al. Reduced hemoglobin and increased C-reactive protein are associated with upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 7;20(5):1311–7.
  21. Al-Naamani K, Alzadjali N, Barkun AN, Fallone CA. Does blood urea nitrogen level predict severity and high-risk endoscopic lesions in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding? Vol. 22, *Can J Gastroenterol*. 2008.
  22. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Patient characteristics with high or low blood urea nitrogen in upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7500–5.
  23. Ashktorab H, Russo T, Oskrochi G, Latella G, Massironi S, Luca M, et al. Clinical and Endoscopic Outcomes in Coronavirus Disease–2019 Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(4):487–99.

#### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

24. Iqbal U, Patel PD, Pluskota CA, Berger AL, Khara HS, Confer BD. Outcomes of Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients With COVID-19: A Case-Control Study. *Gastroenterology Res.* 2022 Feb;15(1):13–8.
25. Mahdi S, Ziabari Z, Rimaz S, Shafaghi A, Shakiba M, Pourkazemi Z, et al. Blood Urea Nitrogen to Creatinine ratio in Differentiation of Upper and Lower Gastrointestinal Bleedings; a Diagnostic Accuracy Study [Internet]. Vol. 7, *Archives of Academic Emergency Medicine.* 2019. Available from: <http://journals.sbmu.ac.ir/aaem>
26. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta de México.* 2021 Feb 25;157(1).
27. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Vol. 51, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 843–51.
28. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2017 Nov 1;15(11):1674-1683.e3.
29. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. Vol. 115, *American Journal of Gastroenterology.* Wolters Kluwer Health; 2020. p. 942–6.
30. Mauro A, de Grazia F, Lenti MV, Penagini R, Frego R, Ardizzone S, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 May 1;45(3).
31. Wong SH, Lui RNS, Sung JJY. Covid-19 and the digestive system. Vol. 35, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* Blackwell Publishing; 2020. p. 744–8.
32. Cha MH, Rigueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 2323–32.
33. Groff A, Kavanaugh M, Ramgobin D, McClafferty B, Aggarwal CS, Golamari R, et al. Gastrointestinal manifestations of covid-19: A review of what we know. *Ochsner Journal.* 2021;21(2):177–80.

#### STDACOVID

Mortalidad de pacientes con COVID-19 no leve y Sangrado de Tubo Digestivo Alto

34. Bang CS, Joo MK, Kim BW, Kim JS, Park CH, Ahn JY, et al. The role of acid suppressants in the prevention of anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2020 Jan 1;14(1):57–66.
35. Das A, Wong RCK, Cleveland BS. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1).
36. Oliver Blatchford, William R Murray, Mary Blatchford. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000;356:1318–21.
37. Adamopoulos AB, Baibas NM, Efstathiou SP, Tsioulos DI, Mitromaras AG, Tsami AA, et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:381–7.
38. Rustgi SD, Yang JY, Luther S, David Y, Dixon RE, Simoes PK, et al. Anticoagulation does not increase risk of mortality or ICU admission in hospitalized COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding: Results from a New York health system. Vol. 45, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
39. Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K, Tewani S, Shah SL, Mehta A, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2020 Oct 1;115(10):1609–16.
40. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 2323–32.
41. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy with Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 2221–30.