

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Hemoragia digestivă superioară de cauză nonvariceală : aspecte evolutive în funcție de factorul timp.

Doctorand : **Asist.Univ.Dr.Ana-Maria Voichi a Boianu**

Conducător de doctorat : **Prof.Dr.Monica Acalovschi**



**CUVINTE CHEIE:** hemoragia digestivă superioară de cauză nonvariceală, factor timp, endoscopia digestivă superioară, hemostaza endoscopică, parametrii evolutivi, coagulopatie.

## **INTRODUCERE**

Hemoragia digestivă superioară de cauză nonvariceală constituie cea mai frecventă urgență gastroenterologică. Deși este un subiect mult discutat, cu o literatură bogată și multiple ghiduri minuțios elaborate, rămân încă o serie de întrebări și controverse, printre care: identificarea pacienților cu risc scăzut în ideea unui management extraspitalicesc sigur, tehnici noi de hemostază endoscopică (în principal prafurile hemostatice) dar și momentul optim al endoscopiei urgente în limita primelor 24 de ore de la prezentare.

Deși s-au realizat progrese remarcabile, cu schimbări majore prin introducerea pe scară largă a supresiei acide, eradicarea *Helicobacter Pylori*, perfecționarea hemostazei endoscopice și reducerea marcată a rolului tratamentului chirurgical, mortalitatea a rămas relativ constantă. Subiectul rămâne astfel de actualitate, „neepuizat”, contribuind probabil la aceasta și creșterea speranței de viață, utilizarea frecventă a antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a terapiei antitrombotice în patologia cardiovasculară, existența unor grupuri particulare de pacienți la care ghidurile nu fac referire prin incidența mai scăzută a situației clinice.

## **CERCETAREA PERSONALĂ**

### **Studiul I: Evoluția intraspitalicească a pacienților cu hemoragie digestivă superioară de cauză nonvariceală.**

#### **Introducere**

Este bine stabilită la ora actuală importanța efectuării endoscopiei în primele 24 de ore de la prezentare în hemoragia digestivă superioară, cu impact favorabil semnificativ asupra mortalității și duratei de spitalizare. Toate ghidurile recomandă efectuarea endoscopiei în primele 24 de ore de la prezentarea pacientului, iar ghidul S.R.G.H. reduce acest interval la 16 ore. Cu toate acestea, momentul optim al endoscopiei digestive superioare și al hemostazei endoscopice în limita primelor 24 de ore de la prezentare nu este stabilit.

#### **Obiective**

Studiul evoluției pacienților cu hemoragie digestivă în funcție de factorul timp analizat ca: 1. număr de minute trecute de la prezentarea pacientului în Unitatea de Primiri Urgențe Specializate până la efectuarea endoscopiei digestive superioare; 2. prezentarea în cursul zilelor lucrătoare versus weekend; 3. prezentarea în timpul nopții versus ziua.

## **Material și Metodă**

Studiul retrospectiv observațional nerandomizat s-a desfășurat în perioada ianuarie 2011-iulie 2012 în Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „Prof.Dr.Octavian Fodor”. A inclus 1110 pacienți cu hemoragie digestivă superioară (din care 802 cu etiologie nonvariceală). Evoluția pacienților a fost analizată prin prisma următorilor parametrii: mortalitatea intraspitalicească, rata de resângerare, necesarul de tratament chirurgical, pierderile sangvine, durata de spitalizare. Întrucât o gardă permanentă de endoscopie se organizează indiferent de etiologia hemoragiei digestive superioare, pentru analiza unor aspecte comparative legate de factorul timp, am inclus în studiu și 308 cazuri de etiologie variceală.

## **Rezultate**

### **Caracteristici ale pacienților**

Se remarcă predominanța etiologiei nonvariceale, pe primul loc fiind etiologia ulceroasă urmată de efracția varicelor esofagiene. Există un procent semnificativ al etiologiei neoplazice ca sursă de hemoragie digestivă superioară. Ca și particularitate a lotului studiat este de amintit proporția semnificativă a cazurilor cu risc crescut atât conform scorului Glasgow-Blatchford cât și a celui Rockall postendoscopic. Din punct de vedere endoscopic, predomină hemoragiile oprite la prima endoscopie dar majoritatea prezintă stigmat de sângere recentă cu risc mare de resângerare.

### **Factorul timp**

Din punct de vedere al factorului timp, se constată următoarele: predominanța solicitărilor în cursul zilei, cu un număr maxim de solicitări în intervalul orar 8-9 a.m., prezentarea majorității cazurilor în afara programului normal de lucru, un număr semnificativ de cazuri prezentate în timpul weekendului. Toate endoscoopiile au fost efectuate în primele 24 de ore de la prezentarea în U.P.U. Specializate, valoarea medie a factorului timp fiind de 318.6 minute, cu o mediană de 156 minute, variind între 1-1437 minute.

## **Tratamentul aplicat**

A fost dictat de etiologia hemoragiei și aspectul endoscopic la prima endoscopie, în principal tipul stigmatului major de sângerare recentă, fiind după cum urmează: tratament medicamentos cu supresie acidă în 396 cazuri; tratament chirurgical în 76 cazuri, hemostază endoscopică în 622 cazuri. Dintre tehnicile endoscopice, cea mai utilizată a fost tehnica prin injectare, urmată de montarea de ligaturi variceale, hemostaza combinată. Coagularea cu plasma argon a fost mai puțin utilizată (38 cazuri) pentru malformații vaculare și hemoragii laminare în neoplazii exulcerate. Din cele 76 cazuri chirurgicale, 53 au fost precedate de hemostază endoscopică și 23 de supresie acidă.

## **Mortalitatea**

Mortalitatea globală a fost de 11.17%, cu o valoare de 9.72% pentru etiologia nonvariceală și de 14.93% pentru cea variceală. Nu au existat diferențe semnificative statistice între etiologiile frecvent întâlnite. Raportat la clasa Forrest, pentru etiologia nonvariceală, mortalitatea a fost semnificativ mai crescută doar pentru clasa IIB ( $p=0.0003$ ,  $R.R.=2.250$ ). Creșterea mortalității a fost concordantă scorului Rockall pre-endoscopic și s-a corelat semnificativ statistic cu scorurile Glasgow-Blatchford și Rockall postendoscopic.

## **Factorul timp și mortalitatea**

Am analizat relația dintre factorul timp și mortalitate în funcție de aspectul endoscopic prin prisma stigmatelor de sângerare recentă, separat pentru etiologia nonvariceală și variceală, pentru lotul global și separat pe grupe de risc. Analiza statistică a relevat absența unor diferențe semnificative cu privire la factorul timp între grupurile de pacienți decedați și supraviețuitori, pentru fiecare clasă Forrest analizată separat. Cu privire la factorul timp, se constată o diferență semnificativă statistic doar pentru clasa III Forrest, în sensul că endoscoopiile la acest grup de pacienți au fost efectuate mai târziu decât pentru clasele I și II Forrest ( $p=0.0008$  pentru clasa II, respectiv  $p=0.0059$ , testul Mann-Whitney).

Pentru grupa de risc înalt conform scorului Rockall complet, nu am decelat nici o diferență semnificativă privitor la factorul timp pentru fiecare clasă Forrest în parte sau pentru etiologia nonvariceală globală (testul Mann-Whitney,  $pI=0.2444$ ,  $pIA=0.8725$  și  $pIB=0.299$ ;  $pII=0.4619$ , cu calcul imposibil pentru clasa IIA datorită numărului mic de decese,  $pIIB=0.6467$ ,  $pIIC=0.6188$ ;  $pIII=0.3993$ ).

Pentru cei cu risc preendoscopic crescut conform scorului Glasgow-Blatchford , nu am înregistrat diferențe semnificative cu privire la factorul timp și mortalitate, pe clase Forrest (testul Mann-Whitney,  $p=0.0994$ , cu valori  $p_{IA}=0.6815$ ,  $p_{IB}=0.1031$ ;  $p_{II}=0.4274$ ,  $p_{IIA}=0.2481$ ,  $p_{IIB}=0.5158$ ,  $p_{IIC}=0.9578$ ;  $p_{III}=0.7858$ ) sau global.

Pentru pacienții cu scor Glasgow-Blatchford sub 12 puncte, nu am identificat nici o diferență semnificativă statistică cu privire la factorul timp între decedați și supraviețuitori decât pentru leziunile Forrest IIB, cu o valoare  $p=0.0138$ . Se constată însă un timp semnificativ statistic mai mic pentru leziunile Forrest IA comparativ cu lotul global, cu o valoare  $p=0.0104$  (test Mann-Whitney).

Tratamentul a fost efectuat în principal în funcție de etiologia și tipul stigmatelor de sângerare recentă. Am calculat impactul factorului timp asupra mortalității în funcție de tratamentul aplicat, rezultatele fiind în mare superpozabile rezultatelor anterioare referitoare la clasa Forrest, fără a se identifica diferențe semnificative cu privire la factorul timp între grupul de decedați sau supraviețuitori. Se constată însă diferențe semnificative statistic pentru tipurile de tratament aplicat, cu o mortalitate mai mare pentru tratamentul chirurgical și hemostaza endoscopică prin coagulare cu plasma argon, explicabil probabil prin etiologie neoplazică preponderentă în primul caz, respectiv comorbidități multiple în al doilea caz. Coagularea cu plasma argon a fost utilizată ca metodă de hemostază endoscopică preponderent pentru angiodisplazie (26 cazuri) și neoplasme sângerânde (8 cazuri), fără a se înregistra o vârstă ( $p=0.8066$ ) sau scor Glasgow-Blatchford ( $p=0.4175$ ) semnificativ mai crescute pentru decedați versus supraviețuitori. Am înregistrat însă un scor Rockall complet semnificativ statistic mai mare la cazurile decedate la care s-a efectuat hemostază prin coagulare cu plasma argon ( $p=0.0031$ , test chi pătrat).

Pentru prezentarea în cursul weekendului, nu am înregistrat diferențe privind mortalitatea pentru lotul global (testul chi pătrat,  $p=0.1733$ ) sau pentru etiologia variceală ( $p=0.6001$ ), dar pentru etiologia nonvariceală am înregistrat o mortalitate aproape dublă pentru cazurile prezentate în timpul săptămânii, de 11.3% față de 5.95% în timpul weekendului, diferența fiind semnificativă statistic cu  $p=0.0201$ . Nu au existat diferențe cu privire la timp între prezentarea în Unitatea de Primiri Urgențe și efectuarea endoscopiei între weekend și zilele săptămânii (testul Mann-Whitney,  $p=0.1675$ ) pentru lotul global sau etiologia variceală ( $p=0.1966$ ) și nonvariceală ( $p=0.4398$ ) analizate separat. Mortalitatea mai crescută pentru etiologia nonvariceală în cursul săptămânii ar putea fi explicată prin faptul că în cursul săptămânii, am înregistrat pentru pacienții cu hemoragie nonvariceală scoruri prognostice semnificativ mai mari cu diferențe semnificative statistic pentru scorul Glasgow-Blatchford ( $p=0.0428$ ) și Rockall postendoscopic ( $p=0.0228$ ), deși

nu am înregistrat diferențe semnificative statistic pentru vârsta pacienților ( $p=0.2595$ ) sau prezența hemoragiei active (leziuni Forrest I) la prima endoscopie.

Pentru prezentarea în cursul nopții versus în timpul zilei, nu au existat diferențe semnificative statistic privind mortalitatea, la analiza globală a lotului (test chi pătrat,  $p=0.8389$ ), dar nici pentru etiologia variceală ( $p=0.2516$ ) sau nonvariceală ( $p=0.3059$ ) analizate separat.

### **Rata de resângere**

Rata de resângere intraspitalicească globală a fost de 12.88%, cu valori de 17.53% pentru etiologia variceală, respectiv de 11.09% pentru cea nonvariceală. Există o concordanță între clasa Forrest și riscul de resângere, iar analiza ratei de resângere pe tipuri de hemostaz endoscopică efectuată, pe clase Forrest separat, nu a relevat diferențe semnificative statistic.

### **Factorul timp și resângerea**

A existat o concordanță între urgentarea endoscopiei și clasa Forrest, principalul indicator al riscului de resângere. La analiza separată pe clase Forrest, se observă că momentul endoscopiei nu are nici un impact asupra ratei de resângere. Comparația weekend versus zi lucrătoare, respectiv noapte versus-zi nu a relevat diferențe semnificative statistic nici global, nici la analiza separată pe clase Forrest.

### **Tratamentul chirurgical**

Din totalul cazurilor de hemoragie cu etiologie variceală și nonvariceală, s-a recomandat tratament chirurgical la 76 pacienți, fiind efectuat la 73 deoarece 3 au refuzat intervenția chirurgicală. Pentru etiologia variceală, s-a efectuat tratament chirurgical într-un singur caz de varice esofagiene și ale fornixului care asocia însă și un hematom parietal gastric. Din totalul de 802 cazuri de etiologie nonvariceală, s-a intervenit chirurgical la 73 (9.22% din cazurile nonvariceale, respectiv, 6.66% din total).

Pentru etiologia nonneoplazică, am încercat identificarea unor factori de risc pentru necesarul de tratament chirurgical. Am identificat ca și factori de risc: proveniența din mediul rural, scorul Rockall postendoscopic mai mare sau egal cu 6 puncte și anticoagularea dicumarinică. Pentru scorurile preendoscopice Rockall și Glasgow-Blatchford, asocierea cu un risc mai crescut de necesar chirurgical nu a atins limita semnificației statistice. Aceasta nu a fost atinsă nici pentru utilizarea de medicație antiagregantă (Acid acetilsalicilic sau Clopidogrel), antiinflamatoare

nesteroidiene sau consumul de etanol. În ceea ce privește stigmatetele de sângerare recentă sau activitatea hemoragiei la prima endoscopie, am înregistrat un risc de necesar chirurgical semnificativ statistic mai mare pentru hemoragiile active și leziunile instabile comparativ cu cele oprite, fără a înregistra vreo diferență semnificativă statistic în acest sens între leziunile de tip vas vizibil nesângerând comparativ cu cheagul aderent.

### **Factorul timp și necesarul de tratament chirurgical**

Am analizat factorul timp și prin prisma necesarului de tratament chirurgical doar pentru cazurile de etiologie nonvariceală-nonneoplazică, deoarece pentru etiologia variceală tratamentul chirurgical a fost o excepție, iar pentru etiologia neoplazică tratamentul chirurgical a constituit în general regula. Analiza nu a relevat nici o influență semnificativă a factorului timp asupra necesarului de intervenție chirurgicală per global dar nici pentru cazurile care au prezentat hemoragie activă la prima endoscopie. Comparația prezentare în cursul weekendului versus zi lucrătoare, respectiv în cursul zilei versus noapte nu a relevat nici o diferență semnificativă statistic cu privire la necesarul de tratament chirurgical, nici per global ( $p=0.5823$ , test chi pătrat pentru comparația weekend versus zi lucrătoare,  $p=0.9050$ , pentru comparația noapte versus zi), nici la analiza separată a cazurilor cu hemoragie activă la endoscopia index ( $p=0.1918$ , test chi pătrat, pentru comparația weekend versus zi lucrătoare, respective  $p=0.5992$  pentru comparația noapte versus zi).

### **Durata de spitalizare**

Durata de spitalizare reprezintă un indicator indirect important al resurselor medicale utilizate și mai ales al costurilor financiare. Pe lotul nostru de pacienți, am înregistrat o durată medie a spitalizării de 8 zile, cu o valoare minimă de 1 zi și o valoare maximă de 82 de zile.

Per global, am înregistrat o corelație semnificativă statistic între factorul timp și durata de spitalizare, care nu se regăsește însă dacă analizăm separat pe etiologiile mai frecvente. Nu am înregistrat o diferență semnificativă statistic cu privire la durata totală de spitalizare pentru cazurile prezentate în weekend comparativ cu cele prezentate în cursul zilelor lucrătoare ale săptămânii (test Mann-Whitney,  $p=0.1727$ ) dar nici pentru cele prezentate în cursul nopții comparativ cu cele prezentate ziua ( $p=0.4512$ ).

### **Factorul timp și durata de spitalizare**

Pentru cazurile care au necesitat hemostază endoscopică, am înregistrat o corelație semnificativă statistic între factorul timp și durata de spitalizare, adică spitalizări mai lungi pentru cazurile la care endoscopia și gestul terapeutic endoscopic s-a efectuat mai târziu (test Spearman,  $p=0.0066$ ). La analiza separată în funcție de tipul de hemostază endoscopică efectuată, corelația a fost semnificativă statistic doar pentru cazurile la care s-a efectuat montare de hemoclip ( $p=0.0035$ ,  $r=0.7233$ , test Spearman). Pentru tehnica prin injectare, corelația a fost aproape de limita semnificației statistice, cu o valoare  $p=0.0522$  și  $r=0.1260$  (iar pentru montare de ligaturi variceale,  $p=0.2068$  și  $r=0.08624$ ; pentru hemostaza combinată,  $p=0.1985$  și  $r=0.1338$ ; pentru coagulare cu plasma argon  $p=0.4710$  și  $r=0.1206$ ).

La analiza separată pe clase Forrest pentru etiologia nonvariceală am înregistrat o corelație semnificativă statistic între factorul timp și durata de spitalizare doar pentru clasa IB ( $p=0.0275$ ,  $r=0.1877$ , test Spearman).

Prezentarea în cursul weekendului versus zi lucrătoare ( $p=0.1727$ , test Mann-Whitney) sau a nopții versus în cursul zilei ( $p=0.4513$ ) nu s-a asociat cu prelungirea duratei de spitalizare.

### **Factorul timp și pierderile sangvine**

Am analizat indirect pierderile sangvine și/sau necesarul transfuzional prin valoarea minimă a hemoglobinei pe parcursul internării, cu înregistrarea unor valori semnificativ mai mici pentru etiologia variceală comparativ cu cea nonvariceală ( $p=0.0212$ , test Mann-Whitney) sau pentru etiologii precum neoplasmul de tub digestiv superior ( $p=0.0166$ ) sau gastrita și duodenita erozivă ( $p=0.0009$ ). Valorile mai mici ale hemoglobinei minime s-au corelat semnificativ cu toate cele 3 scoruri prognostice utilizate mai frecvent în practica clinică ( $p<0.0001$ , cu valoarea  $r=-0.1189$  pentru scorul Rockall preendoscopic,  $r=-0.1506$  pentru scorul Rockall postendoscopic,  $r=-0.3225$  pentru scorul Glasgow-Blatchford). Valorile mai mici ale hemoglobinei nu s-au asociat cu întârzierea endoscopiei ( $p=0.1046$ ,  $r=0.04925$ ), per global. Nici la analiza separată pe clase Forrest, nu am înregistrat diferențe semnificative statistic pentru nici una dintre clase, iar analiza corelației dintre factorul timp și valoarea minimă a hemoglobinei relevă atingerea semnificației statistice doar pentru leziunile IA și I sau IIC, prima fiind negativă, a doua pozitivă.

Cu privire la prezentarea în cursul weekendului sau a zilelor lucrătoare ( $p=0.9348$ , test Mann-Whitney), respectiv în cursul zilei sau a nopții ( $p=0.1745$ ), valorile hemoglobinei minime nu au variat semnificativ statistic.

### **Discuții**



Datele înregistrate de studiul nostru sunt în mare concordante celor din literatură. Cu privire la excepții, ar fi de menționat în acest sens două aspecte : 1.o incidență aproape dublă a neoplasmului de tub digestiv superior ca și cauză a hemoragiei digestive superioare, comparativ cu statisticile din străinătate ;2. rata de mortalitate mai crescută, explicabil prin numărul mare de cazuri cu risc crescut, astfel încât dacă analizăm în funcție de scorurile prognostice, datele sunt superpozabile celor din literatură.

Cu privire la factorul timp, principalul element analizat în studiul nostru, datele sunt similare : majoritatea studiilor din literatură nu relevă scăderea mortalității sau ameliorarea principalilor parametrii evolutivi prin urgentarea endoscopiei în limita primelor 24 de ore de la internare. Practic, în literatură, există o mare variabilitate a definiției de „urgent ”, de la 3 la 13 ore, fără a releva diferențe semnificative cu privire la mortalitate, cu excepția unui singur studiu. Singurul studiu care a relevat scăderea mortalității la pacienții cu risc crescut (definit ca scor Glasgow-Blatchford peste 12 puncte) a definit însă termenul de urgent la 13 ore.

De asemenea, tot legat de factorul timp, am menționa și alte două aspecte : 1.endoscopia prea urgentă ar putea fi asociată cu leziuni mai active hemoragice, cu o vizualizare și o hemostază endoscopică mai dificilă tehnic ;2.întârzierea endoscopiei poate într-o anumită măsură pentru anumite leziuni să permită „începerea vindecării ” sau o „hemostază naturală” facilitată de supresia acidă. Nu sunt de neglijat și elementele de terapie intensivă și resuscitare, care pot în anumite situații să fie deficitare prin urgentarea endoscopiei, cu efecte negative asupra evoluției și creșterea unor riscuri asociate endoscopiei.

Cu privire la aspectul weekend versus zi lucrătoare, respectiv noapte versus zi, de asemenea nu se evidențiază modificări semnificative ale parametrilor evolutivi raportate la factorul timp. Am înregistrat o mortalitate semnificativ mai mare pentru cazurile de etiologie nonvariceală prezentate în zilele lucrătoare, aceasta nefiind însă imputabilă factorului timp : valoarea acestuia a fost similară pentru cele două grupuri și am înregistrat scoruri prognostice mai mari la grupul cu mortalitate mai crescută.

## **Concluzii**

Studiul relevă necesitatea existenței serviciilor permanente de endoscopie dedicate principalei urgențe gastroenterologice : în acest context se observă o minimalizare a efectului „weekend ” și „noapte ” descrise în literatură dar și o optimizare a managementului pacientului cu hemoragie digestivă superioară, urgentarea endoscopiei pe baza judecatei clinice simple fiind probabil abordarea cea mai rațională. În acest context al serviciului permanent de endoscopie, impactul factorului timp asupra principalilor parametrii evolutivi este nesemnificativ,

reflectând tocmai această optimizare a managementului pacientului cu hemoragie digestivă.

## **Studiul II: Particularități în hemoragia digestivă la pacientul hematologic.**

### **Introducere**

Pacientul hematologic constituie un pacient aparte prin prisma complicațiilor bolii primare, dar mai ales a prezenței simultane a multiplilor factori de risc pentru hemoragia digestivă: hemostaza alterată prin supresie medulară asociată bolii și chimioterapiei, toxicitatea gastrointestinală a chimioterapiei, corticoterapia în doze mari, comorbidități multiple și severe.

### **Scop**

La ora actuală există relativ puține date legate de hemoragia digestivă la pacientul hematologic., motiv pentru care ne-am propus studiul particularităților clinico-evolutive la această categorie de pacienți.

### **Material și metodă:**

Studiu retrospectiv observațional s-a desfășurat în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale I. A cuprins 57 de pacienți cu hemopatie, în total 67 de episoade hemoragice.

### **Rezultate**

Media de vârstă înregistrată a fost de 58 de ani, 34 de ani pentru hemopatiile benigne și 59 de ani pentru cele maligne. 94.7% din pacienți prezentau alterarea semnificativă a hemostazei, cel mai frecvent trombocitopenia severă. Etiologia cea mai frecventă a fost gastrita hemoragică, urmată îndeaproape de ulcerul gastric. Endoscopia digestivă nu a putut fi efectuată la 47.1% din cazurile de hemoragie digestivă superioară datorită coagulopatiei sever alterate sau stării generale alterate a pacienților. Rolul terapeutic al hemostazei endoscopice și chirurgicale a fost foarte redus (un caz de montare hemoclip, un caz de intervenție chirurgicală). Pentru hemopatiile benigne (hemofilie, purpură trombocitopenică autoimună) mortalitatea a fost nulă, dar pentru hemopatiile maligne cifra atinge circa 30%. Hemoragia nu a constituit cauza decesului decât în două cazuri, dar constituie un factor de risc

important pentru mortalitatea intraspitalicească. Principala cauză de deces a fost șocul septic.

### **Discuții:**

Datele înregistrate de studiul nostru sunt concordante celor din literatură, ambele relevând situații frecvente de imposibilitate a efectuării endoscopiei digestive superioare, rolul redus al hemostazei endoscopice și chirurgicale. Practic, la pacientul hematologic, adesea este necesară temporizarea endoscopiei până la corectarea coagulopatiei sau datorită stării generale profund alterate. Putem vorbi astfel de „o prelungire la infinit” a factorului timp menționat în primul studiu.

### **Concluzii:**

Din punct de vedere al hemoragiei digestive, pacientul hematologic constituie o entitate aparte. Rolul principal îl deține probabil corectarea coagulopatiei, cu rezultate bune în hemopatiile benigne (mortalitate nulă), rolul hemostazei endoscopice și chirurgicale fiind redus.

### **ABSTRACT**

**KEY WORDS:** nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, timing, upper digestive endoscopy, endoscopic haemostasis, outcome, haemostasis impairment.

### **INTRODUCTION**

Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding is the most common gastrointestinal emergency. Though a vast amount of literature has debated the subject and multiple guidelines clearly indicate the optimal management, a few questions have remained unanswered and controversies still exist: identifying low risk patients that could be safely managed in an outpatient setting, new endoscopic haemostasis methods (mainly haemostatic nanopowders), the optimal timing of urgent endoscopy within 24 hours from presentation.

Though important progress has been made, with major changes such as acid suppressive therapy, Helicobacter Pylori eradication, haemostatic devices and an important reduction of surgical requirement, mortality „stubbornly” remains unchanged. Thus the subject remains on focus, probably due to many other factors such as life expectancy increase, frequent use of antiinflammatory drugs, antithrombotic therapy in cardiovascular pathology, particular groups of patients not mentioned by current gastroenterology guidelines probably due to a lower incidence of the clinical situation.

## **Study I: Inhospital evolution of patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding.**

### **Introduction**

The importance of early endoscopy within 24 hours from presentation in upper gastrointestinal bleeding is well established, with a significant favourable impact on mortality and length of hospital stay. Most guidelines recommend the performance of early endoscopy within 24 hours from presentation and the Guideline of The Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology reduces this time interval to 16 hours. Despite this, the optimal timing of urgent endoscopy within 24 hours is still a matter of debate.

### **Aim**

To study the impact of time on the evolution of patients with upper gastrointestinal bleeding. Time was analyzed as: 1.time to endoscopy from admission in the emergency unit ,in minutes; 2. Weekend versus weekdays admission; 3.night versus day admission.

### **Matherial and Methods**

This was a retrospective observational nonrandomized study that took place between January 2011-july 2012 at „Professor Dr.Octavian Fodor” Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology. It included 1110 patients with upper gastrointestinal bleeding (out of which 802 with nonvariceal etiology). The patients evolution was analyzed based on a few main outcome parameters: inhospital mortality, recurrent bleeding rate, need for surgery, blood loss, length of hospital stay. Because a permanent endoscopy call exists no matter of the etiology of upper gastrointestinal bleeding (variceal or nonvariceal), 302 patients with variceal bleeding were included for a few comparative aspects.

### **Results**

#### **Patients characteristics**

We notice the predominance of nonvariceal etiology, the most common cause being peptic ulcer followed by efraction of esophageal varices. Malignant neoplasia represented a significant percentage of the causes of upper gastrointestinal bleeding. The study population was particular due to a high percentage of high risk patients

according to both Glasgow-Blatchford as well as postendoscopic Rockall score. Most bleeding were already stopped at the time of first endoscopy, though stigmata of recent haemorrhage was present.

### **Timing**

From the time perspective, we noticed the following: most admissions were daytime, with a maximum between 8-9 a.m.; most admissions were off-hours and a significant percent of patients presented during the weekend. All endoscopies were performed within 24 hours from presentation in the Emergency Department Unit. Medium/median time to endoscopy was 318.6/156 minutes, ranging 1-1437 minutes.

### **Treatment**

Treatment was dictated by the etiology and the endoscopic stigmata of recent haemorrhage: acid suppression in 396 cases, surgery in 76 cases, endoscopic haemostasis in 622 cases. The most used endoscopic technique was injection therapy, followed by variceal band ligation and combined haemostasis. Argon plasma coagulation was used less frequently (38 cases), mostly for vascular malformations and oozing in exulcerated malignant neoplasms. Out of the 76 surgical cases, 53 were preceded by endoscopic haemostasis and 23 by acid suppression therapy.

### **Mortality**

The global mortality rate was 11.7%, reaching 9.72% for nonvariceal etiology and 14.93% for variceal etiology. There were no statistically significant differences between frequently encountered etiologies. For nonvariceal etiology, based on Forrest classification, mortality rate was higher only for class IIB ( $p=0.0003$ , relative risk=2.250). Increase in mortality rates was concordant to the Rockall pre-endoscopic score. It correlated statistically significant to both Glasgow-Blatchford and postendoscopic Rockall scores.

### **Time to endoscopy and mortality**

We analysed the relation between time to endoscopy and mortality rates related to the stigmata of recent haemorrhage, both for variceal and nonvariceal etiology, for the entire study population and separately according to risk scores. The statistic analysis revealed the absence of significantly differences as far as time was

concerned between survivors and deceased, for each Forrest class separately analysed. As far as time to endoscopy was concerned, we notice a statistically significant difference only for class Forrest III, which means that in this group endoscopies were performed later than for class I and II ( $p=0.0008$  for class II, respectively  $p=0.0059$ , Mann-Whitney test).

In high risk patients according to postendoscopic Rockall score, we have not encountered any statistically significant difference regarding time to endoscopy for each Forrest class analyzed separately and for the entire nonvariceal study population (Mann-Whitney test,  $pI=0.2444$ ,  $pIA=0.8725$  and  $pIB=0.299$ ;  $pII=0.4619$ ). Analysis was not possible for class IIA due to a low number of deaths ( $pIIB=0.6467$ ,  $pIIC=0.6188$ ,  $pIII=0.3993$ ).

In high risk patients according to a pre-endoscopic Glasgow-Blatchford score higher than 12 points, we found no statistically significant differences regarding time and mortality rates, globally or analyzing for each Forrest class separately (Mann-Whitney test,  $pI=0.0994$ ,  $pIA=0.6815$ ,  $pIB=0.1031$ ;  $pII=0.4274$ ,  $pIIA=0.2481$ ,  $pIIB=0.5158$ ,  $pIIC=0.9578$ ;  $pIII=0.7858$ ).

In low risk patients according to a pre-endoscopic Rockall score (less than 12 points) we have not identified any statistically significant difference for time to endoscopy between deceased and survivors, except class IIB lesions ( $p=0.0138$ ). We noticed a statistically significant shorter time for class IA lesions compared to the entire nonvariceal study population (Mann-Whitney test,  $p=0.0104$ ).

Treatment was dictated mainly by the etiology and the stigmata of recent haemorrhage. We calculated the impact of time to endoscopy on mortality, related to the type of treatment. The results were similar to those related to Forrest class analysis, with no statistically significant differences regarding time to endoscopy between survivors and deceased. We noticed significant differences for the types of treatment applied, with a higher mortality rate for surgical cases and plasma argon coagulation. A possible explanation could be the fact that malignant neoplasia was the cause of bleeding for surgical cases, and vascular malformations in patients with multiple severe comorbidities was for the second. Argon plasma coagulation was used mostly for angiodysplasia (26 cases) and oozing exulcerated malignant neoplasms (8 cases). Higher age ( $p=0.8066$ ) or prognostic scores ( $p=0.4175$ ) were not encountered in the deceased compared to survivors. However, a higher complete Rockall score was noticed in the deceased patients in whom argon plasma coagulation was used ( $p=0.0031$ , chi square test).

For weekend presentation, we did not notice any differences regarding mortality rates for the entire study population ( $p=0.1733$ , chi square test) and for the variceal etiology ( $p=0.6001$ ). For the nonvariceal group, we noticed a higher mortality rate (almost double) in cases admitted during the weekdays, 11.3% compared to 5.95% during the weekend ( $p=0.0201$ ). There were no differences between time to

endoscopy between weekends and weekdays (Mann-Whitney test,  $p=0.1675$ ) for the entire group, variceal ( $p=0.1966$ ) or nonvariceal etiology ( $p=0.4398$ ). Higher mortality rates during weekdays could be explained by higher risk patients, both according to Glasgow-Blatchford ( $p=0.0428$ ) as well as postendoscopic Rockall ( $p=0.0228$ ) scores. No significant statistical differences were noticed for age ( $p=0.2595$ ) or the presence of active bleeding (class I Forrest) at the index endoscopy. For night versus day admission, there were no statistical differences regarding mortality on the global analysis of the study population ( $p=0.8389$ , chi square test), variceal ( $p=0.2516$ ) or nonvariceal etiology ( $p=0.3059$ ) analysed separately.

### **The rebleeding rate**

Global in-hospital rebleeding rate was 12.88%, reaching 17.53% for the variceal, respectively 11.09% for the nonvariceal etiology. Forrest class and rebleeding risk were concordant. Separate analysis of rebleeding rates according to endoscopic haemostatic method and Forrest class, showed no statistically significant differences.

### **Time to endoscopy and rebleeding rate**

Time to endoscopy and Forrest class, the main indicator of rebleeding risk, were concordant. On a separate analysis for Forrest classes, we notice the fact that time to endoscopy had no impact on rebleeding rate. Weekend versus weekday and night versus day comparisons showed no differences globally, or analysed separately according to Forrest class.

### **Surgical treatment**

Surgery was recommended in 76 cases out of the entire study population (variceal and nonvariceal etiology). It was performed in 73 cases because 3 patients refused surgery. For the variceal etiology, surgery was performed in just one case of esophageal and gastric varices, who also had a gastric wall active haematoma. Out of 802 nonvariceal cases, surgery was performed in 73, representing 9.22% of nonvariceal etiology and 6.66% of the entire study population.

For the non-neoplastic etiology, we tried to identify the risk factors for the need of surgical treatment. We identified the following risk factors: rural environment, a postendoscopic Rockall score higher than 6 points and dicumarinic anticoagulation. For pre-endoscopic Rockall and Glasgow-Blatchford scores, need for surgical treatment did not reach statistical significance. This was not reached for the use of antithrombotic therapy with Acetylsalicylic acid or Clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs or ethanol consumption. As far as stigmata of recent

haemorrhage or the activity of bleeding at the first endoscopy are concerned, we noticed a higher need for surgery in cases of active bleeding and unstable lesions. However, there were no differences between lesions like the visible vessel compared to the adherent clot.

### **Time to endoscopy and the need for surgery**

We analyzed time to endoscopy as a risk factor for the need of surgical treatment only for nonvariceal-non-neoplastic etiology, considering the fact that for variceal etiology, surgery was an exception and for malignant etiology surgery was generally a rule. The analysis did not reveal any significant influence of time to endoscopy on surgical requirement for the entire study population and for the group of patients with active bleeding at the time of the first endoscopy. The comparison weekend versus weekday admission, respectively night versus day did not reveal any statistically significant difference as far as the requirement of surgery was concerned, for the entire study population ( $p=0.5823$ , chi square test for weekend versus weekday;  $p=0.9050$  for night versus day admission), at the separate analysis of active bleedings at the first endoscopy ( $p=0.1918$ , chi square test for weekend versus weekday admission comparison, respectively  $p=0.5992$  for night versus day admission comparison).

### **Length of hospital stay**

Length of hospital stay is an important indirect marker of medical resources as well as financial costs. On our study population, medium length of hospital stay was of 8 days, ranging 1-82 days.

Globally, we encountered a statistically significant correlation between time to endoscopy and the length of hospital stay, which was not identified at a separate analysis of frequent etiologies. We did not notice any statistically significant differences between lengths of hospital stay for weekend admitted cases compared to weekdays (Mann-Whitney test,  $p=0.1727$ ). Night versus day admission did not reveal any differences for the length of hospital stay ( $p=0.4512$ ).

### **Time to endoscopy and the length of hospital stay**

For cases that required endoscopic haemostasis, we noticed a statistically significant correlation between time to endoscopy and the length of hospital stay, meaning longer durations of hospital stay for delayed diagnostic and therapeutic endoscopies (Spearman test,  $p=0.0066$ ). The separate analysis according to the type of endoscopic haemostasis showed a correlation that was statistically significant only



for cases in which endoscopic haemoclips were applied ( $p=0.0035$ ,  $r=0.7233$ , Spearman test). For injection therapy, the correlation was near to the limit of statistical significance, with  $p=0.0522$  and  $r=0.1260$ . For other techniques such as variceal band ligation ( $p=0.2068$ ,  $r=0.08624$ ), combined endoscopic haemostasis ( $p=0.1985$ ,  $r=0.1338$ ) or argon plasma coagulation ( $p=0.4710$ ,  $r=0.1206$ ) the correlation did not reach statistical significance.

On a separate analysis based on Forrest classification for nonvariceal cases, we registered a significant correlation between time to endoscopy and the length of hospital stay only for class Forrest IB ( $p=0.0275$ ,  $r=0.1877$ , Spearman test). Weekend versus weekday ( $p=0.1727$ , Mann-Whitney test) and day versus night admission ( $p=0.4513$ ) was not associated with a higher length of hospital stay.

### **Time to endoscopy and blood loss**

We indirectly analyzed blood loss and transfusion requirements by evaluating the minimum value of hemoglobin level during the hospital stay. Variceal etiology was associated with significantly lower values compared to nonvariceal etiology (Mann-Whitney test,  $p=0.0212$ ). Significantly lower values were also registered for upper tract malignant neoplasia ( $p=0.0166$ ) and erosive disease ( $p=0.0009$ ). Lower hemoglobin levels also correlated with all 3 frequently used prognostic scores ( $p<0.0001$ , with  $r=-0.1189$  for pre-endoscopic Rockall score,  $r=-0.1506$  for postendoscopic Rockall score,  $r=-0.3225$  for Glasgow-Blatchford score). Lower hemoglobin levels were not correlated with delayed endoscopies ( $p=0.1406$ ,  $r=0.04925$ ) for the entire study population. There were no significant differences between Forrest classes regarding the values of minimum hemoglobin levels. On a separate analysis based on Forrest classification, we noticed a significant correlation between time to endoscopy and the minimum hemoglobin level for class I and IA (positive correlation), respectively class IIC (negative correlation). Minimum values of hemoglobin levels were not different statistically when comparing weekend versus weekdays ( $p=0.9348$ , Mann-Whitney test), respectively day versus night ( $p=0.1745$ ) admissions.

### **Discussions**

Our data was concordant with most studies published in the literature. Regarding a few exceptions worth to be noticed, we would mention two aspects: 1. a nearly double incidence of upper gastrointestinal malignancy as a cause of upper digestive bleeding, compared to other statistics; 2. a higher mortality, explained by a greater percentage of high risk patients (when analyzing according to prognostic scores, mortality rates are similar to those published in the literature).

Regarding time to endoscopy, the main factor we analyzed, data are similar: most studies in the literature showed no statistically significant benefit of urgent endoscopy within 24 hours from admission. We found one single study in the literature that showed a lower mortality rate for high risk patients (defined as a Glasgow-Blatchford score higher than 12 points) in whom urgent endoscopy was performed, but the definition of "urgent" endoscopy was of 13 hours. The problem is that in the published literature, there exists a great variability in the definition of "urgent" endoscopy, ranging from 3 to 13 hours.

On the same topic, we consider two aspects worth to be mentioned: 1. too urgent endoscopy could be associated with more active bleeding, with a more difficult diagnostic and therapeutic endoscopy, from the technical point of view; 2. for certain lesions, delayed endoscopy may allow „the beginning of mucosal healing" or a "natural haemostasis" facilitated by acid suppression. Intensive care and resuscitation are not to be neglected: in certain situations, a less intensive resuscitation could negatively influence the outcome, resuscitation being more important than the endoscopy itself.

When comparing weekend versus weekdays, respectively night versus day admission we found no significant differences between outcomes related to time to endoscopy. We noticed a significantly higher mortality rate for nonvariceal bleedings admitted during weekdays. This higher mortality, however, was not due to delayed endoscopy: time to endoscopy had similar values for the two groups but prognostic scores were significantly higher for the weekdays.

## **Conclusions**

Our study reveals the usefulness of permanent endoscopy units dedicated to the main gastroenterologic emergency: in this context of permanent endoscopy units we notice a decrease of the "weekend" and „night" effects described in the literature, probably reflecting the optimization in the management of upper gastrointestinal bleeding. Selection of patients based on simple clinical judgement is probably one of the most rational approach. In the context of permanent endoscopy units, time to endoscopy does not have a significant impact on the main outcome parameters. This reflects an optimal management of patients with upper gastrointestinal bleeding.

## **Study II: Particularities of gastrointestinal bleeding in hematologic patients.**

### **Background**

Hematologic patients are a particular entity based on possible complications of the primary hematologic disease, but especially the presence of multiple risk factors for

upper gastrointestinal bleeding: impaired haemostasis secondary to blood marrow suppression associated to primary hematologic disease and chemotherapy, gastrointestinal toxicity of chemotherapy, high dose corticotherapy, multiple and complex comorbidities.

## **Aim**

Currently there is little data published on gastrointestinal bleeding in hematologic patients, reason for which we tried to study several clinico-evolutive aspects in this particular group of patients.

## **Material and methods**

This was a retrospective observational study performed during 2005-2012, in the Hematology Department of 1st Medical Clinic. It included 57 patients with hematologic disease, representing 67 gastrointestinal bleeding episodes.

## **Results**

Medium age was 58 years old, 34 for benign hematologic disease and 59 for malignant disease. 94.7% of patients presented significant impaired haemostasis, most frequently severe thrombocytopenia. The most frequent etiology was haemorrhagic gastritis, followed by bleeding peptic ulcer. Upper gastrointestinal endoscopy could not be performed in 47.1% of patients due to severely impaired haemostasis. The therapeutic role of endoscopic and surgical haemostasis was minimal (we encountered a single case of endoscopic haemostasis with haemoclip placement and a single case of surgical intervention). For benign hematologic disease (haemophilia, autoimmune thrombocytopenic purpura) mortality was zero, but for hematologic malignancies it reached 30%. Gastrointestinal bleeding was not the cause of death but an important risk factor for inhospital mortality. The main cause of death was septic shock.

## **Discussions**

Our data is concordant to the published literature on the same topic. Both sources reveal a high frequency of situations in which gastrointestinal endoscopy was not possible as well as a reduced role of endoscopic and surgical haemostasis. The hematologic patient is a particular clinical situation in which delayed endoscopy is mandatory until coagulation parameters are improved or due to the severely altered

status of the patient. In this context we could mention an "infinite delay of time to endoscopy" studied in our first study.

## **Conclusions**

From the gastrointestinal bleeding point of view, the hematologic patient is a particular clinical situation. The most important therapeutic role belongs to coagulation status improvement. Results are promising for benign pathology with zero mortality. The role of endoscopic and surgical haemostasis is minimal.