

Factores asociados a necesidad de tratamiento endoscópico en pacientes con COVID-19 y hemorragia gastrointestinal alta

Daniel M. Castillo-Carrillo*, Enrique Murcio-Pérez, Óscar V. Hernández-Mondragón, Omar M. Solórzano-Pineda, Gerardo Blanco-Velasco, Claudia Martínez-Camacho y Marina A. González-Martínez

Departamento de Endoscopia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, puede afectar el tracto gastrointestinal. No está claro que la COVID-19 grave incremente el riesgo de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA), ni las causas de esta. No se conocen los factores asociados a necesidad de terapia endoscópica. **Objetivo:** Describir las alteraciones endoscópicas en pacientes con COVID-19 grave, en quienes se realizó endoscopia superior por HTDA, y los factores asociados a necesidad de tratamiento endoscópico. **Método:** Estudio retrospectivo, comparativo y analítico en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que presentaron HTDA y se les realizó endoscopia superior, entre el 1 de marzo de 2020 y el 28 de febrero de 2021. **Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes con COVID-19 grave y endoscopia superior por HTDA. Hubo 8 mujeres (38%) y 13 hombres (62%), con una media de edad de 53 años (± 12 años). Los hallazgos endoscópicos fueron úlcera duodenal (52%), úlcera gástrica (23%), erosiones gástricas (33%) y várices esofágicas (20%). El único factor asociado a necesidad de tratamiento endoscópico fue la etiología variceal ($p = 0.042$). **Conclusiones:** Los hallazgos endoscópicos más frecuentes en pacientes con COVID-19 grave fueron de causa no variceal. La hemorragia de causa variceal se asoció a mayor necesidad de tratamiento endoscópico.

Palabras clave: Hemorragia digestiva alta. COVID-19. Endoscopia.

Factors associated with endoscopic treatment in patients with COVID-19 and upper gastrointestinal bleeding

Abstract

Background: The SARS-CoV-2, the cause of COVID-19, can affect the gastrointestinal tract. Despite this, it is not clear that severe COVID-19 increases the risk of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) or its causes. In addition, factors associated with the need for endoscopic therapy are not known. **Objective:** To describe the endoscopic alterations in patients diagnosed with severe COVID-19 who underwent upper endoscopy for UGIB, as well as the factors associated with the need for endoscopic treatment. **Method:** Retrospective, comparative, and analytical study in hospitalized patients with severe COVID-19 who presented HTDA data and underwent upper endoscopy in the 1st year period, from March 2020 to February 28, 2021. **Results:** Twenty-one patients with severe COVID-19 and upper endoscopy due to UGIB were included. Eight were women (38%) and 13 men (62%) with a mean age of 53 years (± 12 years). Endoscopic findings were duodenal ulcer

*Correspondencia:

Daniel M. Castillo-Carrillo
E-mail: gastrocastillo@gmail.com

Fecha de recepción: 21-01-2022
Fecha de aceptación: 13-02-2023
DOI: 10.24875/END.22000002

Disponible en internet: 24-04-2023
Endoscopia. 2022;34(3)65-69
www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2023. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

(52%), gastric ulcer (23%), gastric erosions (33%), and esophageal varices (20%). The only factor associated with the need for endoscopic treatment was variceal etiology ($p = 0.042$). **Conclusions:** The most frequent endoscopic findings in patients with severe COVID-19 and UGIB were of non-variceal cause. Variceal bleeding was associated with a greater need of endoscopic treatment.

Keywords: Upper gastrointestinal bleeding. COVID-19. Endoscopy.

Introducción

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró una emergencia de importancia internacional en salud pública debido al brote de un nuevo coronavirus, originado en la provincia de Hubei, China. El virus posteriormente fue llamado SARS-CoV-2 y la enfermedad resultante se denominó COVID-19^{1,2}.

La transmisión y la patogénesis gastrointestinal del SARS-CoV-2 depende de la interacción de unión viral³, reconocimiento por el receptor, adhesión de la proteasa y fusión en la membrana de la proteína *spike* (S). La enzima convertidora de angiotensina 2 se expresa en las células del esófago, los enterocitos de íleon y el colon. Hospedan la proteasa de serina transmembrana con una afinidad de unión al coronavirus del 73% y ejercen efectos hidrolíticos responsables del cebado de la proteína S y la entrada viral en las células blanco, pudiendo por tanto afectar levemente el epitelio gastrointestinal³⁻⁶.

En la COVID-19 grave, los niveles de fibrinógeno pueden caer resultando en un estado fenotípico hipocoagulable que pudiera favorecer el desarrollo de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA)^{7,8}. Además, la terapia de anticoagulación se ha convertido en el estándar de atención en muchos hospitales, lo que también puede favorecer la HTDA⁹⁻¹¹.

La HTDA se considera una urgencia médica y justifica la realización de una endoscopia superior, incluyendo pacientes con COVID-19¹²⁻¹⁴. Actualmente no existe literatura de nuestro medio que reporte los hallazgos endoscópicos en pacientes con HTDA y COVID-19 ni la frecuencia de terapia endoscópica, por lo que el objetivo del presente estudio fue describir las alteraciones endoscópicas en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en quienes se realizó endoscopia superior por HTDA, así como los factores asociados a necesidad de tratamiento endoscópico.

Método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, analítico y comparativo en el Hospital de Especialidades del

Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y el 28 de febrero de 2021. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 grave y HTDA a quienes se realizó panendoscopia durante su hospitalización. Se excluyeron las mujeres embarazadas, los pacientes con hemorragia gastrointestinal baja o de intestino delgado, y los pacientes a quienes se realizó panendoscopia por una indicación distinta de HTDA. Se obtuvo información del expediente clínico y de la base de datos electrónica. Se recolectaron datos para establecer la mortalidad, las características demográficas, clínicas y bioquímicas, el tiempo de la panendoscopia, los hallazgos y el tipo de tratamiento endoscópico.

Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó con el programa Epi info™, considerando que se trata de un estudio retrospectivo, mediante muestreo no aleatorio. Para el cálculo se tuvo en cuenta que la prevalencia de hemorragia gastrointestinal reportada en un estudio previo en pacientes con COVID-19 fue del 3%⁶. Estimando que durante el periodo de estudio fueron hospitalizados por COVID-19 en nuestro hospital 1952 pacientes, se obtuvo un tamaño de muestra final de 44 pacientes, con un límite de confianza del 5% y un nivel de confianza del 95%.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para describir las alteraciones endoscópicas en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 grave y HTDA. Los resultados se expresaron como medianas, media y proporciones, según fuera el caso. Las variables cualitativas se evaluaron con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del comité local de investigación en salud bajo los siguientes números

de registro: COFEPRIS 17 CI 09 015 034, CONBIOE-TICA: 09 CEI 023 2017082 con Registro institucional: R-2021-3601-217.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron hospitalizados 1952 pacientes con COVID-19 grave y se realizó endoscopia superior por HTDA a 21 pacientes (1.07%). Hubo 13 hombres (62%) y 8 mujeres (38%). La media de edad fue de 53 años (± 12 años). La comorbilidad más frecuente incluyó diabetes *mellitus* tipo 2 (48%), hipertensión arterial sistémica (29%), enfermedad renal crónica y obesidad (20%). El 29% estaban bajo asistencia mecánica ventilatoria y el 48% contaban con sonda nasogástrica. La manifestación clínica más frecuente de HTDA fue melena (48%). Con respecto al tratamiento previo al evento de HTDA y la realización de panendoscopia, la mayoría de los pacientes se encontraban con antiinflamatorios, de los cuales fueron esteroides en el 43% y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el 20%. El uso de anticoagulantes fue del 38%, de los cuales el 23% se encontraban en dosis profiláctica. Solo un paciente (5%) recibía un inhibidor de la bomba de protones al momento de la endoscopia superior. Bioquímicamente, todos los pacientes presentaban anemia moderada al momento del estudio, con una media de hemoglobina de 8.2 g/dl (± 1.4 g/dl), y se encontraban con elevación de los marcadores de inflamación (ferritina, dímero D y lactato). La mortalidad fue del 10% (Tabla 1).

El tiempo para la realización de la endoscopia desde el ingreso hasta la aparición de la HTDA tuvo una mediana de 4 días, y la mediana de días desde la aparición de la HTDA hasta la realización de la endoscopia fue de 1 día. Los hallazgos endoscópicos se muestran en la tabla 2.

En cuanto a la terapia endoscópica, el 62% no requirieron la aplicación de ningún tratamiento endoscópico. En los pacientes con necesidad de tratamiento, en la mayoría fue ligadura endoscópica (14%). En la búsqueda de factores asociados a la necesidad de tratamiento endoscópico se incluyeron en el análisis marcadores de inflamación (proteína C reactiva, dímero D y ferritina), tratamiento farmacológico previo a la endoscopia (AINE, esteroides, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes), tipo de hallazgo endoscópico y etiología (variceal y no variceal) de la HTDA. Se observó una mayor necesidad de tratamiento endoscópico cuando la causa de la HTDA fue variceal en comparación con causas no variceales (100% vs. 29.4%; $p = 0.042$) (Tabla 3).

Tabla 1. Características basales de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave y hemorragia gastrointestinal sometidos a endoscopia superior (n = 21)

Sexo masculino, n (%)	13 (62%)
Edad en años, media (DE)	53 (± 12)
Comorbilidad, n (%)	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	10 (48%)
Hipertensión arterial sistémica	6 (29%)
Enfermedad renal crónica	4 (20%)
Obesidad	4 (20%)
Características clínicas, n (%)	
Melena	10 (48%)
Ventilación mecánica	6 (29%)
Sonda nasogástrica	10 (48%)
Características bioquímicas, mediana (RIC)	0.98 (0.52-22.2)
Creatinina (mg/dl)	8.2 (± 1.4)
Hemoglobina (g/dl)	201 (24-509)
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$)	6.8 (0.56-32)
Proteína C reactiva (mg/dl)	477 (22.6-2809)
Ferritina (ng/ml)	2.17 (0.47-7.93)
Dímero D ($\mu\text{g/ml}$)	2.4 (0.6-5.5)
Lactato (mmol/l)	16 (14-25)
TP (s)	33.1 (14.5-81.5)
TTP (s)	1.23 (1.06-2.00)
INR	
Farmacoterapia, n (%)	
AINE	4 (20%)
Esteroides	9 (43%)
Anticoagulantes	8 (38%)
Dosis profiláctica	5 (23%)
IBP	1 (5%)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; IBP: inhibidor de la bomba de protones; RIC: rango intercuartil 25-75; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: *International Normalized Ratio*.

Discusión

Las causas de HTDA encontradas en pacientes con COVID-19 grave en quienes se realizó endoscopia fueron de origen no variceal (enfermedad ulcerosa péptica duodenal y gástrica); asociación consistente y riesgo similar con otros reportes. La necesidad de tratamiento endoscópico fue mayor en aquellos con causa variceal.

La prevalencia de HTDA en nuestro estudio fue del 1%, lo que supone una frecuencia baja y menor que la reportada en otras series. Un estudio realizado en Nueva York, EE.UU., encontró una frecuencia un poco mayor del 3%¹⁵. Lo anterior puede explicarse porque en nuestro estudio solo se incluyeron los pacientes a quienes se realizó endoscopia superior por HTDA, pudiendo haber manifestaciones clínicas de HTDA en pacientes con COVID-19 grave en los que el médico tratante no consideró la realización de endoscopia superior. Se ha sugerido que la decisión

Tabla 2. Características y hallazgos endoscópicos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y hemorragia gastrointestinal (n = 21)

Tiempo de la endoscopia (días), mediana (RIC)	
De admisión a HTDA	4 (0.5-15)
De HTDA a panendoscopia	1 (1-2)
Hallazgos endoscópicos, n (%)	
Úlcera duodenal	11 (52%)
Erosiones gástricas	7 (33%)
Úlcera gástrica	5 (23%)
Úlcera esofágica	4 (20%)
Erosiones duodenales	2 (10%)
Dieulafoy	1 (5%)
Ectasias vasculares antrales	1 (5%)
Fístula cistogástrica	1 (5%)
Várices esofágicas	4 (20%)
Gastropatía portal	3 (14%)
Tratamiento endoscópico, n (%)	
Ninguno	13 (62%)
Ligadura	3 (14%)
Monoterapia epinefrina	2 (10%)
Epinefrina + argón plasma	2 (10%)
Epinefrina + clip + sonda bipolar	1 (5%)
Mortalidad, n (%)	2 (10%)

HTDA: hemorragia de tubo digestivo alto; RIC: rango intercuartil 25-75.

Tabla 3. Factores asociados a la necesidad de tratamiento endoscópico en los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y hemorragia gastrointestinal (n = 21)

Factor	Tratamiento endoscópico		p
	Sí (n = 8)	No (n = 13)	
Marcadores de inflamación, mediana (RIC)			
PCR (mg/dl)	12.97	7.70	0.161*
Ferritina (ng/ml)	969.4	1034.7	0.697*
Dímero D (µg/ml)	2.62	2.08	0.804*
Farmacoterapia, n (%)	Sí	No	
Esteroides	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0.697 [†]
AINE	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.110 [†]
IBP previo a HTDA	1 (100%)	0 (0%)	0.191 [†]
Anticoagulantes	4 (30.4%)	9 (69.2%)	0.511 [†]
Etiología, n (%)	Sí	No	
Variceal	3 (100%)	0 (0%)	0.042 [‡]
No variceal	5 (29.4%)	13 (61.9%)	

*Prueba U de Mann-Whitney.

[†]Prueba χ^2 .

[‡]Test exacto de Fisher.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HTDA: hemorragia de tubo digestivo alto; IBP: inhibidor de la bomba de protones; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartil 25-75.

de realizar una endoscopia debe individualizarse caso por caso, ya que no se cuenta con evidencia sólida para el manejo de la hemorragia gastrointestinal durante la COVID-19¹².

La causa más frecuentemente de HTDA encontrada en la endoscopia superior fue secundaria a patología no variceal¹⁶, y no parece ser diferente a lo descrito antes de la pandemia de COVID-19. Un estudio norteamericano encontró datos similares, con un 68% proveniente del tubo digestivo alto¹⁵. Un estudio internacional multicéntrico reportó daño a la mucosa como causa del desarrollo de HTDA en pacientes con la infección, y las clasifican de acuerdo con su etiología como mayores, menores y agudas/crónicas, pero mezclan causas variceales y no variceales¹⁷.

En cuanto a la necesidad de terapia endoscópica en los pacientes con COVID-19 grave y HTDA, el 38% de los pacientes incluidos en nuestro estudio requirieron algún tipo de tratamiento endoscópico. Un estudio italiano encontró resultados similares, con una necesidad de terapia endoscópica del 38%, siendo interesante que de estos pacientes solo uno tuvo causa variceal¹⁸. En nuestro estudio observamos una mayor necesidad de tratamiento endoscópico cuando la causa de la hemorragia fue variceal en comparación con causas no variceales (100% vs. 29.4%; p = 0.042). Según nuestros hallazgos, existe una alta probabilidad de que un paciente con COVID-19 y HTDA requiera tratamiento endoscópico. Si bien hay series que han descrito una alta tasa de cese de la HTDA con tratamiento conservador^{18,19}, las estrategias farmacológicas se han utilizado mayormente en causas no variceales. La hemorragia variceal se asocia a una recurrencia de hasta el 40% a las 6 semanas cuando no se ofrece tratamiento endoscópico complementario²⁰. Conociendo las limitaciones de infraestructura (falta de salas de endoscopia exclusivas para pacientes con COVID-19) y además el riesgo inherente de infección para el personal de la salud, es importante tomar en cuenta las características clínicas (hepatopatía conocida, datos de hipertensión portal) que puedan sugerir que se trata de una HTDA asociada a causa variceal y que, por tanto, es más probable que se requiera un tratamiento endoscópico específico. Dado que la pandemia lleva activa más de 2 años, el médico endoscopista continuará enfrentándose al dilema de realizar o no una endoscopia en un paciente con COVID-19 y sospecha de HTDA.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, entre las que se encuentran su diseño retrospectivo y la poca cantidad de pacientes incluidos. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, es la serie publicada más grande de nuestro medio con realización de endoscopia superior, y al ser un tema de actualidad contribuye a la toma de decisiones basándose en las características de los pacientes que necesitan tratamiento endoscópico.

Conclusiones

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en los pacientes con COVID-19. La COVID-19 grave no incrementa el riesgo de HTDA. Los hallazgos más frecuentes en la endoscopia superior de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y HTDA fueron de causa no variceal. La hemorragia de causa variceal se asoció a mayor necesidad de tratamiento endoscópico.

Debido a que la COVID-19 es una nueva enfermedad, se requieren más datos y comprensión de los mecanismos para conocer el impacto de la HTDA y su tratamiento, aunque las recomendaciones para el manejo de esta no son diferentes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Bibliografía

- Murcio-Pérez E, Zamarripa-Mottú RA, Andrade-De Paulo G, Aguilar-Nájera O, Tchekmedyian JA, Blanco-Velasco G, et al. Adherence to recommendations for endoscopy practice during COVID-19 pandemic in Latin America: how are we doing it? *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8:e000558.
- Torres-López J. ¿Cuál es el origen del SARS-CoV-2? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58:1-2.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-3.
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100-15.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269.
- Ye L, Yang Z, Liu J, Liao L, Wang F. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: a systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:1414-22.
- Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: a review. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;56:173-7.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158:1518-9.
- Kim J, Doyle JB, Blackett JW, May B, Hur C, Lebwohl B. Effect of the coronavirus 2019 pandemic on outcomes for patients admitted with gastrointestinal bleeding in New York City. *Gastroenterology.* 2020;159:1155-7.e1.
- Pesavento R, Ceccato D, Paschetto G, Monticelli J, Leone L, Frigo A, et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: the Padua province experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2629-35.
- Patel P, Sengupta N. PPIs and beyond: a framework for managing anti-coagulation-related gastrointestinal bleeding in the era of COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2020;65:2181-6.
- Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, Antonelli G, Ebigbo A, Pellissè M, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy.* 2020;52:483-90.
- Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontadis GI. ACG Clinical Guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:899-917.
- Benites-Goñi H, Pascacio-Fiori M, Monge-del Valle F, Plácido-Damián Z, Gonzales-Carazas E, Padilla-Espinoza M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in the time to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Rev Gastroenterol Peru.* 2020;40:219-23.
- Trindade AJ, Izard S, Coppa K, Hirsch JS, Lee C, Satapathy SK. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med.* 2021;289:887-94.
- Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K. Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: a matched case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1609-16.
- Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanti L, Ricciardiello L, Souza Lino A, et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8:e000578.
- 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;45:101521.
- Barrett LF, Lo KB, Stanek SR, Walter JW. Self-limited gastrointestinal bleeding in COVID-19. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44:e77-e80.
- Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-dela Cuesta, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al. Consenso mexicano de hipertensión portal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78:92-113.