



ORIGINAL

Incidencia y factores predictivos de anemia ferropénica tras una hemorragia digestiva alta no asociada a hipertensión portal



Montserrat Planella de Rubinat^{a,b,*}, Montserrat Teixidó Amorós^{b,c},
Raquel Ballester Clau^{a,b}, Javier Trujillano Cabello^{b,d}, Mercedes Ibarz Escuer^{b,c}
y Josep Maria Reñé Espinet^{a,b,d}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^b Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lérida, España

^c Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^d Universitat de Lleida, Lérida, España

Recibido el 30 de noviembre de 2014; aceptado el 25 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 23 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Hemorragia digestiva;
Anemia ferropénica;
Modelos logísticos

Resumen

Introducción: Se desconoce la incidencia de anemia ferropénica (AF) tras un episodio de hemorragia digestiva no asociada a hipertensión portal (HDA).

Objetivos: El objetivo principal fue estudiar la incidencia de AF tras una HDA, y los secundarios describir los factores predictivos de AF y elaborar modelos que permitan detectar aquellos pacientes que se beneficiarían de ferroterapia.

Material y método: Desde abril de 2007 hasta mayo de 2009 se valoraron de forma prospectiva 391 pacientes con HDA. Se excluyeron todas las hemorragias secundarias a hipertensión portal y pacientes con condiciones clínicas y/o biológicas que pudieran artefactuar el patrón ferrocénico. Se practicó una analítica con parámetros férricos al ingreso, al 5.º y al 30.º día de la HDA. Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple y un modelo de árboles de decisión.

Resultados: De los 124 pacientes incluidos 76 (61,3%) presentaron AF a los 30 días de la HDA. Las variables predictoras de AF: edad > 75 años (p=0,037; OR 3,9; IC 95%: 1,3-11,6), urea inicial > 80 mg/dl (p=0,027; OR 2,9; IC 95%: 1,1-7,6), ferritina inicial ≤ 65 ng/dl (p=0,002; OR 7,6; IC 95%: 2,9-18,5), Hb inicial ≤ 100 g/l (p=0,003; OR 3,2; IC 95%: 1,3-8,0), Hb al 5.º día ≤ 100 g/l (p<0,001; OR 14,9; IC 95%: 3,6-61,1) e índice de saturación de transferrina al 5.º día < 10% (p<0,001; OR 7,2; IC 95%: 2,6-20,3).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mplanella.lleida.ics@gencat.cat (M. Planella de Rubinat).

KEYWORDS

Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding;
Iron deficiency anemia;
Logistic models

Conclusiones: La mayoría de pacientes con HDA presentan AF a los 30 días del episodio hemorrágico. La identificación de los factores predictivos de la misma permite establecer una indicación de ferroterapia tras la HDA.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Incidence and predictive factors of iron deficiency anemia after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding without portal hypertension

Abstract

Introduction: There are few studies on iron deficiency anemia (IDA) after non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients without portal hypertension.

Objectives: To define the incidence of IDA after UGIB, to characterize the predictive factors for IDA and to design algorithms that could help physicians identify those patients who could benefit from iron therapy.

Material and method: We registered 391 patients with UGIB between April 2007 and May 2009. Patients with portal hypertension and those with clinical or/and biological conditions that could affect the ferrokinetic pattern were excluded. Blood analyses were performed, including ferric parameters upon admission, on the 5th day, and on the 30th day after the hemorrhage episode. We used a multiple logistic regression model and a classification and regression tree model.

Results: A total of 124 patients were included, of which 76 (61.3%) developed IDA 30 days after UGIB. The predictive variables were age > 75 years ($P = .037$; OR 3.9; 95% CI: 1.3-11.6), initial urea level > 80 mg/dL ($P = .027$; OR 2.9; 95% CI: 1.1-7.6), initial ferritin level ≤ 65 ng/dL ($P = .002$; OR 7.6; 95% CI: 2.9-18.5), initial hemoglobin level ≤ 100 g/L ($P = .003$; OR 3.2; 95% CI: 1.3-8.0), hemoglobin level on the 5th day ≤ 100 g/L ($P < .001$; OR 14.9; 95% CI: 3.6-61.1) and the value of the transferrin saturation index on the 5th day < 10% ($p < 0.001$; OR 7.2; 95% CI: 2.6-20.3).

Conclusions: Most patients with UGIB developed IDA 30 days after the episode. Identification of the predictive factors for IDA may help to establish guidelines for the administration of iron therapy.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La hemorragia digestiva alta continúa siendo una urgencia médica frecuente, y aunque en algunos estudios¹ se observa una disminución de su incidencia en la última década, en otros se mantiene entre 48 y 160 casos por 100.000 adultos y año². Recientemente se ha observado una disminución de la mortalidad derivada de la hemorragia digestiva³. La mayoría de pacientes fallecen por comorbilidad asociada o descompensación de enfermedades previas, a pesar del control de la hemorragia⁴. Es bien conocida la morbimortalidad de la hemorragia digestiva a corto plazo durante el periodo de hospitalización, sin embargo hay pocos datos en la literatura sobre la evolución a medio plazo, y en particular, no existen estudios sobre la incidencia de anemia por deficiencia de hierro (AF) en los meses siguientes a la hemorragia, ni tampoco sobre la influencia de la pérdida hemática en los parámetros analíticos clásicos de anemia⁵. Además, no existen guías sobre la recomendación de ferroterapia una vez superada la fase aguda, y la mayoría de médicos que atienden a estos pacientes indican tratamiento con hierro de una forma arbitraria.

El objetivo principal del estudio fue estudiar la incidencia de AF después de la fase aguda de hemorragia digestiva

alta no asociada a hipertensión portal (HDA) y los objetivos secundarios fueron describir los factores clínicos y biológicos predictivos de la misma y elaborar algoritmos de decisión que, de una forma fácil y rápida, permitan detectar aquellos casos que se beneficiarían de un tratamiento con hierro.

Material y métodos

Estudio prospectivo observacional que incluye la cohorte de pacientes con HDA atendidos en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Dicho hospital cuenta con una población de referencia de 300.000 habitantes. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos.

Desde abril de 2007 hasta mayo de 2009 se valoraron para su inclusión en el estudio todos los pacientes adultos (≥ 18 años) que ingresaron en el servicio de urgencias de nuestro centro por una hemorragia digestiva aguda.

Las causas de exclusión se reflejan en la [figura 1](#).

Hay que destacar que se excluyeron todos aquellos pacientes con hemorragia secundaria a hipertensión portal, a los que ya presentaban anemia o ferropenia en analíticas previas al episodio hemorrágico o que habían recibido

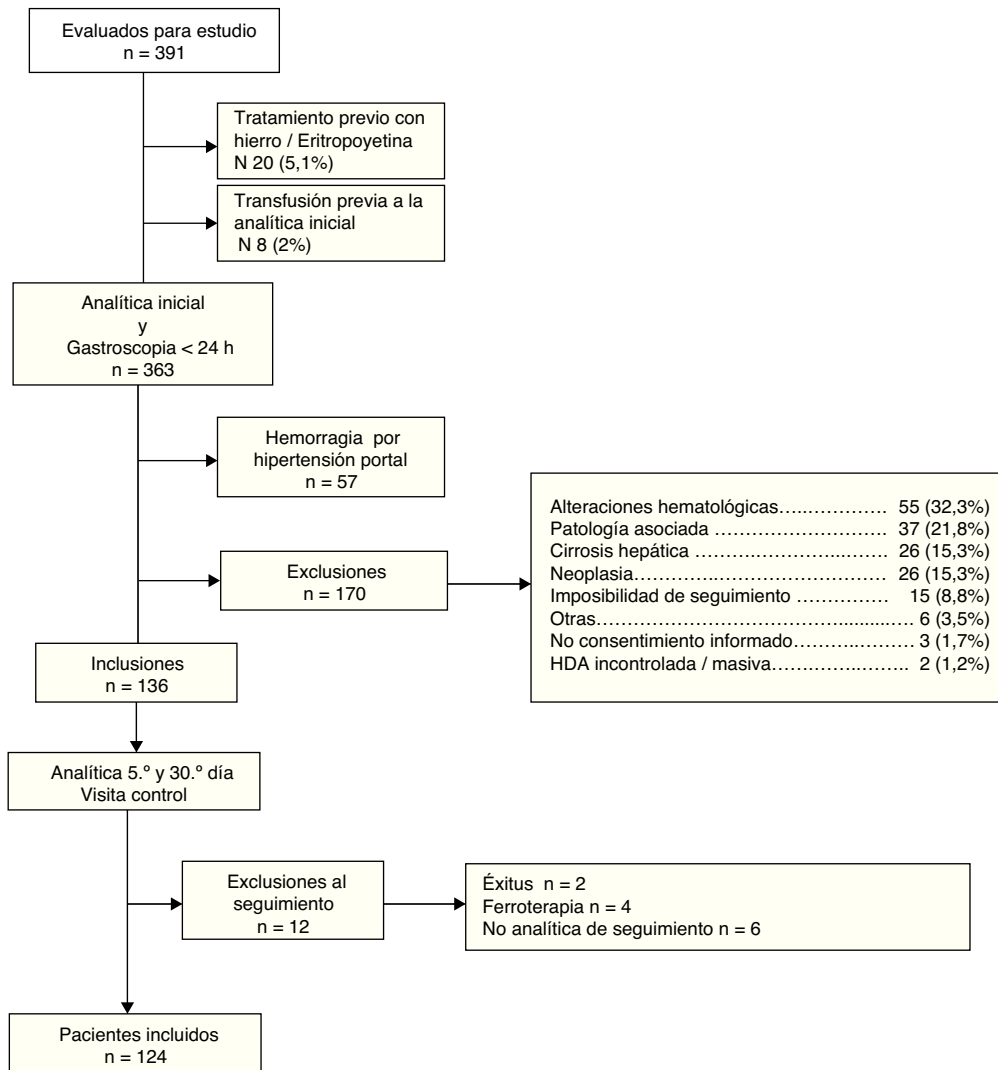


Figura 1 Diagrama del estudio y causas de exclusión.

tratamiento con hierro o factores estimulantes eritrocitarios en los últimos 6 meses, a aquellos con alteraciones hematológicas (macrocitosis, talasemia, leucemia, etc.) y a aquellos con determinadas enfermedades asociadas que pudieran artefactuar el patrón ferrocínético (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia activa). También se excluyeron aquellos pacientes a los que se les transfundió concentrados de hematíes previa realización de analítica basal (8 pacientes de 391 [2%]).

Por lo tanto, se aseguró que los pacientes analizados finalmente en nuestro estudio presentaran como único factor etiológico de AF el episodio de HDA.

En todos los casos se efectuó una analítica inicial al ingreso en urgencias.

Se practicó una endoscopia en el transcurso de las primeras 24h de la admisión en urgencias. Se trataron endoscópicamente con tratamiento combinado (adrenalina + polidocanol y/o colocación de clips hemostáticos) las lesiones con estigmas de alto riesgo (sangrado activo en jet o en sábana o vaso visible no sangrante) o estigmas de moderado riesgo (coágulo rojo adherido)⁶⁻⁸.

Se consideró que existía persistencia del sangrado en los casos con sangrado activo (espontáneo o inducido por el tratamiento) que no cedía con el tratamiento endoscópico y se consideró que se había conseguido hemostasia cuando cesaba el sangrado después del mismo.

Se consideró recidiva hemorrágica cuando, tras el episodio hemorrágico inicial y tras haber conseguido hemostasia, reaparecía exteriorización del sangrado junto con inestabilidad hemodinámica (TAS < 100 mm Hg y/o FC > 100 pulsaciones por minuto) y/o descenso de 20 g/l de Hb en menos de 12 h⁹. En los casos de recidiva hemorrágica se practicó nueva endoscopia y retratamiento endoscópico de la lesión. Consideramos que los pacientes eran candidatos a tratamiento quirúrgico cuando presentaron persistencia de la hemorragia tras el primer tratamiento endoscópico, o en caso de recidiva hemorrágica después del segundo tratamiento endoscópico⁶. Los pacientes que precisaron tratamiento endoscópico ingresaron en el servicio de gastroenterología, y los que no lo precisaron, si la situación clínica y presencia de enfermedades asociadas no lo contraindicaba, fueron dados de alta con tratamiento antisecretor oral, en las primeras 24h tras la

endoscopia⁶. Se interrumpió el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, la antiagregación¹⁰ o anticoagulación en aquellos pacientes que tomaban dichos fármacos, se administró vitamina K o hemoderivados si era preciso previa valoración por el servicio de hematología^{11,12}. Se transfundieron concentrados de hematíes, en función del estado hemodinámico del paciente, de los valores de hemoglobina, enfermedades asociadas y riesgo de recidiva hemorrágica^{13,14}.

A todos los pacientes se les administró un bolus inicial de 80 mg de pantoprazol seguido de la perfusión endovenosa 8 mg/h⁶. A los pacientes con úlcera péptica que precisaron tratamiento endoscópico se les mantuvo esta perfusión durante 72 h^{6,15}.

En los casos con diagnóstico de úlcera péptica se investigó la infección por *Helicobacter pylori*, y en los casos en que resultó positivo se erradicó^{6,9,16}. En las úlceras gástricas con *Helicobacter pylori* negativo se completó tratamiento antisecretores durante 8 semanas, comprobándose posteriormente la cicatrización de la lesión con nueva endoscopia de forma ambulatoria⁹.

Se estudiaron las características demográficas, clínicas, analíticas y endoscópicas de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se utilizó el índice de Charlson para valorar la comorbilidad¹⁷ y el índice de Rockall¹⁸ para la estratificación del riesgo de mortalidad.

En todos los casos se efectuó una analítica inicial en urgencias que incluía hemograma, ionograma, función renal, índice de normalización de la ratio tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, reticulocitos y hemoglobinización de reticulocitos (Ret-He), hierro, transferrina (Tf), ferritina, receptor soluble de la transferrina (sTfR) y proteína C reactiva. Las determinaciones anteriores permitieron también calcular el índice de saturación de la transferrina (IST) (Fe/Tf) y el índice de ferritina (IF) (sTfR/logF).

A los pacientes incluidos en el estudio también se les practicó un hemograma dentro de las primeras 24 h y una analítica, que incluía los mismos parámetros que la analítica inicial, al 5.º y 30.º día de la HDA. Se consideró Hb más baja dentro de las primeras 24 h, el valor de hemoglobina más bajo constatado dentro de las primeras 24 h, siempre previo a transfusión.

Se registró la incidencia de AF, la recidiva hemorrágica, la mortalidad y las causas de la misma a los 30 días del episodio hemorrágico.

Se definió *anemia* siguiendo los criterios de la OMS, si la cifra de hemoglobina era inferior a 130 g/l en los varones e inferior a 120 g/l en las mujeres y AF cuando además se añadía microcitosis y/o hipocromía con valores de ferritina inferiores a 30 ng/dl y/o índice de saturación de la transferrina inferior al 15%¹⁹.

Las variables se presentan como media \pm desviación estándar o como porcentaje. Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado, y para las variables continuas se usó el test de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis univariado con todas las variables incluidas en el estudio en las primeras 24 h y al 5.º día tras la HDA.

Para calcular el riesgo de AF tras la HDA se construyeron 2 modelos multivariantes utilizando todas las variables

disponibles (*maximum models*), uno con las variables disponibles en las primeras 24 horas y otro con las variables disponibles en el quinto día post-HDA. Se utilizaron 2 metodologías: la primera, una regresión logística (RL) múltiple con la selección de las variables más relevantes mediante una estrategia de paso a paso hacia atrás no automática para seleccionar las que predicen AF a los 30 días, y la segunda un modelo de árboles de decisión tipo CART con sistema de validación cruzada²⁰⁻²³. Para comparar los diferentes modelos se utilizó el área bajo la curva ROC (AUC)²⁴.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 11.5) y con el módulo Answer-Tree para el desarrollo de los modelos CART (versión 15.0).

Resultados

Desde abril de 2007 hasta mayo de 2009 se evaluaron 391 pacientes con hemorragia digestiva, de los cuales se incluyeron en el estudio 136: 12 de ellos se excluyeron durante el seguimiento, por lo que los pacientes finalmente estudiados fueron 124 (fig. 1).

De los 124 pacientes 101 (81,5%) eran varones y 23 mujeres (18,5%). La edad media fue de 60 ± 20 años. La mayoría (61,3%) de los pacientes presentaba enfermedad asociada. En el 66,1% de los casos, existía el antecedente de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes o anticoagulantes (tabla 1).

La presentación clínica más frecuente de la HDA fue en forma de melenas, y en casi un 20% de los casos se constató repercusión hemodinámica con hipotensión al ingreso en urgencias. La principal causa de sangrado fue la úlcera duodenal (53,2%), seguida de la úlcera gástrica (24,2%) y de la enfermedad esofágica (esofagitis péptica, síndrome de Mallory Weiss, 12%). Las otras causas de sangrado fueron: duodenitis erosiva (3,3%), lesiones agudas de mucosa gástrica (2,4%), úlceras de Cameron (1,6%), angiodisplasias (1,6%), pólipo gástrico (0,8%) y Dieulafoy (0,8%).

En el 54% de las lesiones se identificaron signos endoscópicos de alto y moderado riesgo. Se efectuó tratamiento endoscópico en el 55,6% de los casos, incluyendo 2 casos de angiodisplasias que aunque no presentaban estigmas directos de sangrado, en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes se les atribuyó la causa de la HDA y se trataron con argón plasma.

La recidiva global tras una HDA no secundaria a hipertensión portal registrada en nuestro centro es del 10,8%. En el subgrupo de pacientes incluidos en este estudio (pacientes sin enfermedad asociada grave), la recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico inicial (n = 69) fue del 5,8% (n = 4). La mortalidad global por HDA no secundaria a hipertensión portal registrada en nuestro centro es del 5,6%, y la mortalidad en los pacientes incluidos en este estudio fue de un 1,4%. Las causas de la muerte fueron la presencia de comorbilidad asociada en uno de los casos y la HDA en el otro.

A los 30 días de la HDA 76 pacientes (61,3%) presentaron AF, mientras que 48 (38,7%) no.

Tabla 1 Factores asociados a AF a los 30 días del episodio de HDA. Variables clínicas y endoscópicas en las primeras 24 h

	Total (n = 124)	No anemia (n = 48)	Anemia (n = 76)	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (años)^a</i>	60,3 ± 20	58,5 ± 19	61,4 ± 21	1,00 (0,98-1,02)	0,431
<i>Edad > 75 años</i>	35 (28,2%)	7 (14,6%)	28 (36,8%)	3,41 (1,35-8,63)	0,008
<i>Sexo masculino</i>	101 (76,5%)	39 (77,7%)	62 (75,4%)	1,02 (0,40-2,58)	0,963
<i>Comorbilidad</i>					
Charlson ^a	3,4 ± 2	3,0 ± 2	3,7 ± 2	1,15 (0,96-1,37)	0,118
Charlson ≥ 5	39 (31,7%)	9 (19,1%)	30 (39,5%)	2,82 (1,20-6,67)	0,021
<i>Tratamiento asociado</i>					
AINE	21 (16,9%)	7 (14,6%)	14 (18,4%)	1,51 (0,57-3,99)	0,403
Antiagregante	54 (43,6%)	23 (47,9%)	31 (40,8%)	0,75 (0,36-1,55)	0,436
Anticoagulante	7 (5,6%)	2 (4,2%)	5 (6,6%)	1,62 (0,30-8,70)	0,571
<i>Tiempo evolución</i>					
Tiempo horas ^a	49,7 ± 50	54,7 ± 55	46,5 ± 47	0,99 (0,99-1,01)	0,378
Tiempo ≥ 12 h	81 (65,3%)	31 (65,2%)	50 (65,3%)	0,99 (0,46-2,15)	0,990
<i>Melenas</i>	105 (84,7%)	37 (77,1%)	68 (89,5%)	2,52 (0,93-6,83)	0,068
<i>Constantes ingreso</i>					
TAS mm Hg ^a	122,3 ± 23	129,1 ± 20	118,0 ± 24	0,97 (0,96-0,99)	0,012
TAS < 100 mm Hg	22 (17,9%)	4 (8,3%)	18 (24,0%)	3,47 (1,09-10,99)	0,034
FC lpm ^a	92,1 ± 19	91,3 ± 17	92,5 ± 19	1,00 (0,98-1,02)	0,719
FC ≥ 100 lpm	37 (30,6%)	11 (23,9%)	26 (34,7%)	1,68 (0,74-3,86)	0,215
<i>Diagnóstico</i>					
UD + duodenitis	70 (56,5%)	30 (62,5%)	40 (52,6%)	0,67 (0,32-1,39)	0,280
UG	30 (24,2%)	9 (18,8%)	21 (27,6%)	1,65 (0,68-3,99)	0,261
Esófago	15 (12,1%)	8 (16,7%)	7 (9,2%)	0,50 (0,17-1,50)	0,215
Otros	9 (7,2%)	1 (2,1%)	8 (10,5%)	5,50 (0,67-45,69)	0,152
<i>Tamaño ulcus</i>					
Ulcus mm ^a	9,1 ± 5	9,4 ± 6	8,8 ± 4	0,97 (0,89-1,06)	0,567
Ulcus > 10 mm	15 (12,5%)	5 (11,4%)	10 (13,2%)	1,30 (0,42-4,07)	0,648
<i>Tratamiento endoscópico</i>	69 (55,6%)	22 (45,8%)	47 (61,8%)	1,91 (0,92-3,98)	0,080
<i>Rockall^a</i>	3,5 ± 2	3,0 ± 2	3,9 ± 2	1,34 (1,07-1,69)	0,009
<i>Transfusión</i>	64 (51,6%)	18 (37,5%)	46 (60,5%)	2,55 (1,21-5,37)	0,013

Valores como n (%).

FC: frecuencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; TAS: tensión arterial sistólica; UD: ulcus duodenal; UG: ulcus gástrico.

^a Media y desviación estándar.

Se compararon las características clínicas, endoscópicas y analíticas de los pacientes que presentaron AF a los 30 días de la HDA con aquellos que no la presentaron (tablas 1-3).

En el análisis multivariado basado en RL las variables disponibles en las primeras 24 h del ingreso con capacidad predictiva independiente para la presencia de AF a los 30 días del episodio de HDA son: edad > 75 años, urea > 80 mg/dl, ferritina ≤ 65 ng/dl y Hb más baja en las primeras 24 h ≤ 100 g/l (tabla 4).

El modelo basado en CART no incluye la variable edad, e incluye 3 reglas de decisión combinando las variables: Hb más baja en las primeras 24 h, ferritina y urea inicial y selecciona distintos puntos de corte para las mismas (fig. 2).

El modelo LR obtuvo una AUC de 0,83 (IC 95%: 0,76-0,90) y el CART de 0,85 (IC 95%: 0,78-0,92).

Realizamos un segundo modelo predictivo con las variables disponibles al 5.º día del episodio de HDA. En el análisis multivariado basado en RL las variables con capacidad predictiva independiente para la presencia de AF a los 30 días

del episodio de HDA son: Hb ≤ 100 g/l al 5.º día, IST ≤ 10% al 5.º día y ferritina ≤ 65 ng/dl al ingreso (tabla 4).

El modelo CART incluye 3 reglas de decisión combinando las variables: Hb al 5.º día, IST al 5.º día y urea inicial y selecciona distintos puntos de corte para las mismas (fig. 3).

El modelo LR obtuvo una AUC 0,87 (IC 95%: 0,8-0,93) y el CART de 0,89 (IC 95%: 0,84-0,96).

De los 4 pacientes con recidiva hemorrágica 3 presentaron AF a los 30 días y uno no (6,4% vs 4,5%, p=0,77).

Discusión

No existen estudios previos que demuestren la existencia y valoren la incidencia de AF tras un episodio de HDA a pesar de que, en la práctica clínica, es frecuente indicar tratamiento con hierro tras el episodio agudo. Nuestro estudio demuestra que el 61% de los pacientes presentan AF a los 30 días del episodio hemorrágico. Posiblemente la

Tabla 2 Factores asociados a AF a los 30 días del episodio de HDA. Variables analíticas en las primeras 24 h

	Total (n = 124)	No anemia (n = 48)	Anemia (n = 76)	OR (IC 95%)	p
Hb inicial (g/l) ^a	106 ± 3	116 ± 3	99 ± 3	0,76(0,64-0,89)	< 0,001
Hb inicial ≤ 100 g/l	49 (39,5%)	13 (27,1%)	36 (47,4%)	2,42(1,11-5,28)	0,026
Reticulocitos (%) ^a	2,3 ± 2	2,3 ± 2	2,2 ± 2	0,99(0,78-1,24)	0,945
Ret-He (pg) ^a	33,5 ± 3	33,9 ± 2	33,2 ± 3	0,92(0,81-1,05)	0,239
Hb 24 (g/l) ^a	93 ± 2	104 ± 3	86 ± 2	0,67(0,55-0,82)	< 0,001
Hb 24 ≤ 100 g/l	76 (61,3%)	19 (39,6%)	57 (75%)	4,58(2,10-9,90)	< 0,001
Urea (mg/dl) ^a	82,4 ± 45	65,2 ± 31	93,2 ± 49	1,12 (1,10-1,11)	0,001
Urea > 80 mg/dL	54 (43,5%)	13 (27,1%)	41 (53,9%)	3,15(1,44-6,88)	0,004
Creatinina (mg/dl) ^a	1,50 ± 6	2,21 ± 9	1,05 ± 1	0,96(0,85-1,10)	0,424
PCR inicial (mg/l) ^a	10,2 ± 24	14,6 ± 30	7,4 ± 20	0,98(0,97-1,10)	0,223
Ferritina (ng/dl) ^a	102,5 ± 115	148,3 ± 136	73,1 ± 87	0,99(0,98-0,99)	0,003
Ferritina ≤ 65 ng/dl	65 (52,8%)	13 (27,1%)	52 (69,3%)	6,08(2,72-13,59)	< 0,001
Transferrina (mg/dl) ^a	225,4 ± 41	223,8 ± 33	226,5 ± 45	1,00(0,99-1,01)	0,722
IS transferrina (%) ^a	25,1 ± 41	22,5 ± 11	26,7 ± 18	1,01(0,99-1,04)	0,159
RS transferrina (mg/l) ^a	2,3 ± 2	2,2 ± 1	2,3 ± 2	1,05(0,56-1,99)	0,451

Valores como n (%).

Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confianza; IS: índice de saturación; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reactiva; Ret-He: hemoglobinización de reticulocitos; RS: receptor soluble.

^a Media y desviación estándar.

incidencia real de dicha anemia sea superior, puesto que para demostrar que la única causa de dicha anemia era el episodio hemorrágico se excluyeron todos los pacientes con enfermedad asociada, condiciones biológicas y analíticas que pudieran influir en la valoración de los parámetros hematológicos.

La valoración de los factores predictivos de AF post-HDA es importante para establecer la indicación de tratamiento con hierro después del episodio hemorrágico.

En múltiples estudios previos se han identificado factores clínicos (edad avanzada, presencia de enfermedad asociada, inestabilidad hemodinámica) y endoscópicos (estigma de sangrado, tamaño de la úlcera, localización de la lesión) predictores de una evolución adversa de la HDA^{25,26}.

Incluimos todas las variables clínicas y endoscópicas identificadas como factores predictores de evolución adversa en

estudios previos, y también se incluyeron todos los parámetros biológicos que pueden verse afectados en un episodio hemorrágico y que definen el estado de AF y/o estado ferrodeficitario.

De todas las variables clínicas y endoscópicas incluidas, la única variable predictiva de AF en el modelo de RL fue la edad superior a 75 años, y este hecho se podría explicar por una menor capacidad de respuesta y regeneración medular en los pacientes ancianos²⁷.

Variables como el índice de Charlson, la hipotensión al ingreso, el índice de Rockall y la necesidad de transfusión, que resultaron significativas en el análisis univariado, no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariado. No se encontraron diferencias al analizar el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, sexo, tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes

Tabla 3 Factores asociados a AF a los 30 días del episodio de la HDA. Variables analíticas al quinto día de evolución

	Total (n = 124)	No anemia (n = 48)	Anemia (n = 76)	OR (IC 95%)	p
Hb 5.º día (g/l) ^a	109 ± 2	121 ± 2	101 ± 1	0,27 (0,17-0,44)	< 0,001
Hb 5.º día ≤ 100 g/l	40 (32,3%)	4 (8,3%)	36 (47,4%)	9,90 (3,23-30,28)	< 0,001
Reticulocitos (%) ^a	2,8 ± 1	2,8 ± 2	2,8 ± 1	1,00 (0,77-1,31)	0,987
Ret-He (pg) ^a	30,6 ± 4	31,4 ± 3	30,1 ± 5	0,92 (0,84-1,01)	0,075
PCR 5.º día (mg/l) ^a	11,6 ± 17	11,7 ± 20	11,5 ± 14	0,99 (0,98-1,02)	0,948
Ferritina (ng/dl) ^a	93,4 ± 104	133,0 ± 117	68,9 ± 88	0,99 (0,98-0,99)	0,003
Ferritina ≤ 40 ng/dl	50 (40,7%)	11 (23,4%)	39 (51,3%)	3,45 (1,53-7,77)	0,002
Transferrina (mg/dl) ^a	239,1 ± 42	239,1 ± 44	239,1 ± 41	1,00 (0,99-1,01)	0,959
IS transferrina (%) ^a	10,7 ± 5	14,1 ± 6	8,7 ± 3	0,76 (0,67-0,86)	< 0,001
IS transferrina ≤ 10%	65 (52,5%)	10 (20,8%)	55 (72,4%)	10,28 (4,23-4,98)	< 0,001
RS transferrina (mg/l) ^a	1,4 ± 1	1,3 ± 1	1,4 ± 1	1,43 (0,14-14,60)	0,546

Valores como n (%).

Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confianza; IS: índice de saturación; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reactiva; Ret-He: hemoglobinización de reticulocitos; RS: receptor soluble.

^a Media y desviación estándar.

Tabla 4 Factores de riesgo asociados a AF a los 30 días del episodio de HDA. Modelos con las variables disponibles en las primeras 24 h y a los 5 días del episodio

	OR (IC 95%)	p
Variables primeras 24 h		
Edad > 75 años	3,9 (1,3-11,6)	0,037
Urea > 80 mg/dl	2,9 (1,1-7,6)	0,027
Ferritina inicial ≤ 65 ng/dl	7,6 (2,9-18,5)	0,002
Hb 24 h ≤ 100 g/l	3,2 (1,3-8,0)	0,003
Variables disponibles al quinto día		
Hb 5 D ≤ 100 g/l	14,9(3,6-61,1)	<0,001
IST 5 D < 10%	7,2 (2,6-20,3)	<0,001
Ferritina inicial ≤ 65 ng/dl	3,6 (1,3-10,1)	0,014

5D: valores al quinto día; Hb 24h: hemoglobina más baja las primeras 24 h; IC: intervalo de confianza; IS: índice de saturación de la transferrina; OR: odds ratio.

o anticoagulantes, tamaño de la lesión, signo de hemorragia y necesidad de tratamiento endoscópico.

La causa más frecuente de HDA fue la úlcera péptica, un dato similar al comunicado en otras series¹. No se constataron diferencias en la incidencia de AF entre las distintas causas de HDA.

Por otra parte, se incluyeron en el análisis todos los parámetros biológicos clásicos para la definición de AF y se realizó también la determinación de Ret-He. La determinación de Ret-He valora la hemoglobinización de los reticulocitos que habitualmente aparecen entre los 3 y 5 días posteriores al inicio de la eritropoyesis, por ello se efectuó una analítica al 5.º día que nos permitiera evaluar con mayor precisión la población reticulocitaria. En estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con eritropoyetina, la determinación de Ret-He conjuntamente con el IF en la gráfica de Thomas son predictores de ferropenia, sin verse alterados por los reactantes de fase aguda (por ejemplo ferritina)²⁸. En nuestro estudio el valor de Ret-He no resultó predictor de AF a los 30 días de la UGIB, ni en

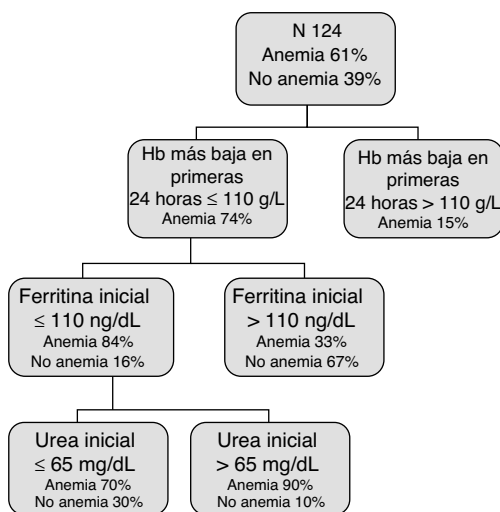


Figura 2 CART con las variables disponibles en las primeras 24 h.

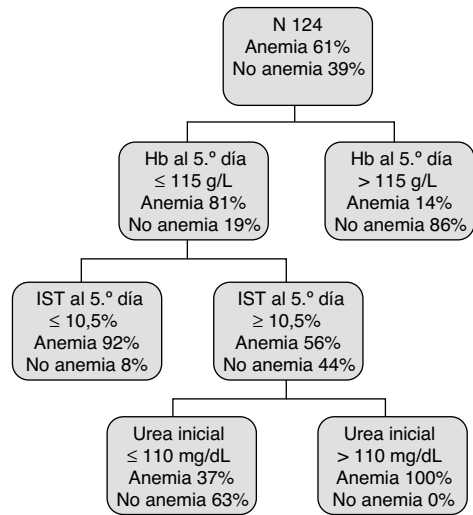


Figura 3 CART con las variables disponibles al 5.º día.

la determinación inicial ni a los 5 días del episodio, si bien en este último caso estuvo cerca de la significación estadística.

Las variables biológicas con capacidad predictiva de AF seleccionadas por ambos modelos (LR y CART) fueron la Hb menor a 100 g/l en las primeras 24 h, la urea y la ferritina inicial, la Hb y el ISTF al 5.º día.

La hemoglobina más baja en las primeras 24 h y la hemoglobina al 5.º día de la HDA son factores predictores de anemia a los 30 días. La hemoglobina inicial no es un buen reflejo de la hemoglobina real debido al estado de hemoconcentración secundario a la hipovolemia. Además, a la hemodilución fisiológica posthemorragia debida al paso de líquidos desde el espacio extravascular al intravascular, se le añade la hemodilución secundaria a la reposición de volumen como tratamiento de la HDA²⁹. Es por ello que un dato importante que se desprende de este estudio es la necesidad de tener en cuenta el valor de hemoglobina más bajo en las primeras 24 h.

Otro parámetro predictor de AF post-HDA es la cifra de urea en la analítica inicial. La elevación de la urea se debe, por una parte, a la absorción de las proteínas de la sangre a nivel intestinal y, por otra parte, a la disminución de la presión de filtración y del filtrado glomerular en relación con la hipovolemia. Así pues, un mayor sangrado implica mayor volumen de sangre en la luz intestinal y mayor absorción de urea.

La ferritina inicial también es un factor predictivo de anemia. A pesar de que la cifra obtenida (65 ng/dl) esté dentro de la normalidad, es posible que los depósitos de hierro no sean suficientemente óptimos para garantizar la eritropoyesis necesaria ante una pérdida hemática aguda.

El índice de saturación de la transferrina al 5.º día de la UGIB es también predictor de anemia a los 30 días, y este hecho se explica por el estímulo que representa la pérdida de hierro para la producción de transferrina. Se estimula la eritropoyesis por aumento de la secreción de eritropoyetina, detectable ya al cabo de 2-3 días de la hemorragia³⁰.

Los 2 modelos nos permiten identificar los pacientes que se beneficiarían de tratamiento con hierro para evitar el desarrollo de una AF tras el episodio de HDA, pero la ventaja del modelo CART es la simplicidad en la interpretación

de los resultados. El CART es un modelo muy práctico, ya que siguiendo un sencillo algoritmo de decisión, en las primeras 24 h del ingreso, conociendo la Hb más baja, la ferritina y la urea, podemos predecir qué pacientes tendrán más posibilidad de presentar anemia a los 30 días. Este modelo inicial será de gran importancia para aquellos pacientes tributarios de alta precoz sin necesidad de ingreso hospitalario. De hecho, en este algoritmo la hemoglobina más baja en las primeras 24 h del ingreso ya nos permite identificar a la mayoría (74%) de los pacientes que presentarán AF a los 30 días de la HDA, y esto es de gran utilidad en la práctica clínica habitual, dado que esta enfermedad conlleva una corta estancia hospitalaria. El algoritmo al 5.º día nos ha sido útil para estudiar mejor el comportamiento de la eritropoyesis en fase subaguda del evento hemorrágico.

Las limitaciones del estudio son: el tamaño de la muestra, ya que del total de episodios de HDA atendidos en nuestro centro solo se incluyeron 124 pacientes, y la razón principal fueron los estrictos criterios de inclusión, como ya se ha mencionado anteriormente, y otra limitación es que el estudio se ha realizado en un solo centro y sería importante realizar una validación externa de nuestros modelos.

El estudio demuestra que la incidencia de AF tras un episodio de HDA es del 61%, y que la aplicación de unos sencillos algoritmos CART permite identificar, dentro de las primeras 24 h, a los pacientes que se beneficiarán de tratamiento con hierro, y por consiguiente, adoptar una medida terapéutica antes del alta del paciente, ya sea con hierro por vía oral o intravenosa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-41.
- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:945-53.
- Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding 1998 and 2006. HCUP Statistical Brief #65. December 2008. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality [consultado 21 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahr.gov/reports/statbriefs/sb65.pdf>
- Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: A prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:84-9.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48:1066-76.
- Acute upper gastrointestinal bleeding: Management. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. National Clinical Guideline Centre (UK). Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:1132-8.
- Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2004;126:441-50.
- Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al., Societat Catalana de Digestologia. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:70-85.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-909.
- Baradaran R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:619-22.
- Choudhari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: Diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut*. 1994;35:464-6.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208.
- Bellotto F, Fagioli S, Pavei A, Gregory SA, Cati A, Silverj E, et al. Anemia and ischemia: Myocardial injury in patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 2005;118:548-51.
- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*. 2000;343:310-6.
- Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:617-29.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-51.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
- Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Ginebra: World Health Organization; 2008.
- Colombet I, Ruelland A, Chatellier G, Gueyffier F, Degoulet P, Jaulent MC. Models to predict cardiovascular risk: Comparison of CART, multilayer perceptron and logistic regression. *Proc AMIA Symp*. 2000:156-60.
- Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. Decision trees: An overview and their use in medicine. *J Med Syst*. 2002;26:445-63.
- Harper PR. A review and comparison of classification algorithms for medical decision making. *Health Policy*. 2005;71:315-31.
- Trujillano J, Sarria-Santamera A, Esquerda A, Badia M, Palma M, March J. Approach to the methodology of classification and regression trees. *Gac Sanit*. 2008;22:65-72.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.

25. Brullet E, Campo R, Bedós G, Barcons S, Gubern JM, Bordas JM. Site and size of bleeding peptic ulcer: Is there any relation to the efficacy of hemostatic sclerotherapy. *Endoscopy*. 1991;23:73–5.
26. Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC, Domenech JM, Sáinz S, Call J, et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci*. 1993;38:2062–70.
27. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45:210–7.
28. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: A concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol*. 2006;23:23–36.
29. Menitove JE. Red cell transfusion therapy in anemia. En: Mintz PD, editor. *Transfusion therapy: Clinical principles and practice*. 2nd ed Bethesda MD: AABB Press; 2005. p. 319–33.
30. Winslow RM. A physiological basis for the transfusion trigger. En: Spiess BD, Counts RB, Gould SA, editores. *Perioperative transfusion medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 27–43.