

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Hemoragiile digestive superioare non-variceale. Studiu epidemiologic, clinico-evolutiv și terapeutic

Doctorand **Cornelia Popovici**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Oliviu Pascu**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CUPRINS .....</b>                                                                                                              | <b>7</b>  |
| <b>ABREVIERI UTILIZATE IN TEXT .....</b>                                                                                          | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUCERE .....</b>                                                                                                          | <b>11</b> |
| <b>STADIUL ACTUAL ALCUNOAȘTERII .....</b>                                                                                         | <b>13</b> |
| 1. EPIDEMIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE NON-VARICEALE .....                                                            | 15        |
| 2. ETIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE NON-VARICEALE .....                                                                | 17        |
| 3. ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR CU HEMORAGII DIGESTIVE SUPERIOARE<br>NON-VARICEALE .....                             | 29        |
| 4. TRATAMENTUL HEMORAGIEI DIGESTIVE SUPERIOARE NON-VARICEALE .....                                                                | 34        |
| <b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ .....</b>                                                                                                | <b>47</b> |
| 1. IPOTEZA DE LUCRU/OBIECTIVE .....                                                                                               | 49        |
| 2. METODOLOGIE GENERALĂ .....                                                                                                     | 50        |
| 2.1 <i>Designul studiului</i> .....                                                                                               | 50        |
| 2.2 <i>Pacienți</i> .....                                                                                                         | 50        |
| 3. STUDIUL 1. DATE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ÎN<br>DOUĂ UNITĂȚI MEDICALE DIN TRANSILVANIA .....     | 52        |
| 3.1. <i>Introducere</i> .....                                                                                                     | 52        |
| 3.2. <i>Scop</i> .....                                                                                                            | 52        |
| 3.3. <i>Material și metodă</i> .....                                                                                              | 52        |
| 3.4. <i>Rezultate</i> .....                                                                                                       | 53        |
| 3.5. <i>Discuții</i> .....                                                                                                        | 57        |
| 3.6. <i>Concluzii</i> .....                                                                                                       | 58        |
| 4. STUDIUL 2. ETIOLOGIA HDS LA PACIENȚI INTERNAȚI ÎNTR-UN CENTRU MEDICAL<br>TERȚIAR ȘI UN SPITAL MUNICIPAL DIN TRANSILVANIA ..... | 59        |
| 4.1. <i>Introducere</i> .....                                                                                                     | 59        |
| 4.2. <i>Obiectivele studiului</i> .....                                                                                           | 59        |
| 4.3. <i>Material și metodă</i> .....                                                                                              | 60        |
| 4.4. <i>Rezultate</i> .....                                                                                                       | 60        |
| 4.4. <i>Discuții</i> .....                                                                                                        | 76        |
| 4.5. <i>Concluzii</i> .....                                                                                                       | 78        |
| 5. STUDIUL 3. GRAVITATEA CAZURILOR DE HDS NE-VARICEALĂ. COMPARAȚIE ÎNTRE UN<br>CENTRU TERȚIAR ȘI UN SPITAL MUNICIPAL .....        | 79        |
| 5.1. <i>Introducere</i> .....                                                                                                     | 79        |
| 5.2. <i>Scop</i> .....                                                                                                            | 79        |
| 5.3. <i>Material și metodă</i> .....                                                                                              | 79        |
| 5.4. <i>Rezultate</i> .....                                                                                                       | 80        |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.5. <i>Discuții</i> .....                                                                                                                                         | 96  |
| 5.6. <i>Concluzii</i> .....                                                                                                                                        | 98  |
| 6. STUDIUL 4. HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ NON-VARICEALĂ: ASPECTE<br>TERAPEUTICE ȘI EVOLUTIVE. COMPARAȚIE ÎNTRE UN CENTRU TERȚIAR ȘI UN SPITAL<br>MUNICIPAL..... | 99  |
| 4.1 <i>Introducere</i> .....                                                                                                                                       | 99  |
| 6.2 <i>Scop</i> .....                                                                                                                                              | 99  |
| 6.3. <i>Material și metodă</i> .....                                                                                                                               | 100 |
| 6.4. <i>Rezultate</i> .....                                                                                                                                        | 101 |
| 6.5. <i>Discuții</i> .....                                                                                                                                         | 119 |
| 6.6. <i>Concluzii</i> .....                                                                                                                                        | 122 |
| 7. STUDIUL 5. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ MORTALITATEA LA PACIENȚII CU HDS NE-<br>VERICEALE.....                                                                     | 123 |
| 7.1. <i>Introducere</i> .....                                                                                                                                      | 123 |
| 7.2. <i>Scop</i> .....                                                                                                                                             | 123 |
| 7.3. <i>Material și metode</i> .....                                                                                                                               | 123 |
| 7.4. <i>Rezultate</i> .....                                                                                                                                        | 124 |
| 7.5. <i>Discuții</i> .....                                                                                                                                         | 130 |
| 7.6. <i>Concluzii</i> .....                                                                                                                                        | 131 |
| CONCLUZII GENERALE .....                                                                                                                                           | 133 |
| ORIGINALITATEA TEZEI .....                                                                                                                                         | 135 |
| REFERINȚE.....                                                                                                                                                     | 137 |

**Cuvinte cheie:** hemoragia digestivă superioară non-variceală, endoscopie digestivă superioară de urgență, epidemiologie, etiologie, tratamentul HDS

## INTRODUCERE

Hemoragiile digestive superioare reprezintă una din cele mai frecvente urgențe medico-chirurgicale. Ghidurile internaționale cuprind o serie de recomandări printre care, o importanță majoră o are indicația de efectuare a endoscopiei digestive superioare în primele 24 ore la toți pacienții cu HDS.

În țara noastră, conform datelor Societății Române de Endoscopie, în puține centre medicale există serviciu permanent de gardă de endoscopie, iar în multe din unitățile în care se efectuează EDS de urgență în timpul orelor de program nu există baza materială necesară aplicării tehnicilor de hemostază endoscopică.

În acest context, în lucrarea de față am dorit să evaluăm situația cazurilor de HDS ne-variceală în două unități medicale din România- una în care există gardă de endoscopie digestivă și alta în care EDS de urgență se efectuează sporadic, în cursul orelor de program.

Lucrarea a fost concepută pe două linii generale.

Prima linie și cea mai importantă a fost cea în care am dorit să realizăm o analiză comparativă a situației cazurilor de HDS ne-variceală din cele două unități medicale menționate și să urmărim impactul pe care îl are efectuarea EDS de urgență și a hemostazei endoscopice în managementul pacienților cu HDS ne-variceală.

Cea de a doua linie a lucrării a fost reprezentată de analiza modificărilor survenite în timp- pe un interval de 5 ani- în situația cazurilor de HDS ne-variceală în fiecare din aceste două centre. Acest studiu care a inclus peste 2000 de pacienți ne-a permis să obținem o imagine de ansamblu asupra cazurilor de HDS ne-variceale din practica medicală curentă din țara noastră și a confirmat că efectuarea EDS de urgență și a hemostazei endoscopice au un rol important în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului acestor pacienți.

## Metodologie generală

Am urmărit pacienții cu HDS internați în două perioade de timp în două centre medicale: un spital dintr-un oraș de mărime medie din Transilvania (Spitalul Municipal „Dr. Grigore Alexandrescu” din Hunedoara), spital în care există cabinet de endoscopie dar nu se efectuează endoscopie de urgență și un centru terțiar (Clinica Medicală III Cluj-Napoca) unde există gardă permanentă de endoscopie.

Pacienții din cele două centre au fost analizați comparativ din punct de vedere al datelor epidemiologice, al etiologiei, gravității, tratamentului și evoluției clinice. De asemenea am urmărit și evoluția în timp a parametrilor menționați în cadrul fiecărei unități medicale alese.

Au fost luați în studiu toți pacienții cu HDS non-variceală care s-au prezentat în perioada 2002- 2005 și în 2010 în cele două centre, la care diagnosticul de HDS de cauză non-variceală a fost stabilit prin EDS.

Au fost excluși pacienții la care nu s-a efectuat EDS și pe cei la care EDS a stabilit că sursa sângerării a fost datorată hipertensiunii portale.

Pacienții au fost împărțiți în patru loturi:

Lotul I - pacienți internați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca în 2002-2005;

Lotul II - pacienți internați în Clinica Medicală III Cluj-Napoca în 2010;

Lotul III - pacienți internați în Spitalul Municipal Hunedoara în 2002-2005

Lotul IV - pacienți internați în 2010 în Spitalul Municipal Hunedoara

# **Studiul 1. Date epidemiologice privind HDS în două unități medicale din Transilvania**

## **Introducere**

Incidența HDS variază între 50-150 cazuri la 100000 de locuitori/an. Există puține studii care au urmărit tendințele evolutive ale acestei patologii, dar incidența pare să fie în ușoară scădere .

## **Scop**

-analiza situației generale a cazurilor de HDS internate în cele două centre medicale, în cele două perioade de timp.

Am urmărit date epidemiologice, evoluția numerică în timp a cazurilor de HDS și situația abordării endoscopice a pacienților.

## **Rezultate**

În 2002-2005 s-au prezentat în Clinica Medicală III Cluj 1587 de pacienți cu HDS. Din cei 1544 pacienți la care s-a efectuat EDS 64,5% au avut HDS ne-variceală. În 2010 au fost 617 pacienți din care 63,2% au avut hemoragii ne-variceale.

În 2002-2005 în Spitalul Municipal Hunedoara s-au internat 399. Din cei 319 pacienți introduși în studiu 77,5% au fost cu HDS ne-variceală. În 2010 s-au internat 89 de pacienți cu HDS din care 79,5% au avut HDS ne-variceală.

Pacienții din lotul I au avut vârstă semnificativ mai mare - 60 (49; 70) ani decât cei din lotul III -57 (44; 68) ani ( $p=0,01$ ). În 2010, deși pacienții din lotul II au avut vârstă mai mare (63 (54; 74) ani) decât cei din lotul IV (62 (46; 71) ani), diferența nu a fost semnificativă ( $p=0,1$ ).

În 2010 vârsta pacienților din Cluj a fost mai semnificativ mai mare (63 (53,7; 74) ani) decât cea a celor din 2002-2005 (60 (49; 70) ani). Proporția pacienților peste 60 ani în 2010 a fost semnificativ mai mare ( $p=0,002$ ).

În 2002-2005 în centrul terțiar s-a efectuat EDS la 97,3% dintre pacienți iar în spitalul municipal la 79,5% ( $p<0,0001$ ). În 2010 în Cluj s-a efectuat EDS la 98,08% dintre pacienți iar în Hunedoara la 82,3% ( $p<0,0001$ ).

## **Discuții**

În timp ce în spitalul municipal se observă o medie relativ constantă a numărului de pacienți cu HDS și chiar o tendință de scădere în timp a acesteia, în centrul terțiar tendința a fost de creștere, astfel încât, după 5 ani, numărul de pacienți cu HDS care au fost internați aici a fost de 1,6 ori mai mare decât media înregistrată în intervalul 2002-2005.

Această situație este datorată cel mai probabil creșterii adresabilității pacienților din aria noastră geografică către un centru care poate asigura asistență medicală specializată de urgență cazurilor de HDS.

Am constatat o creștere în timp a vârstei a pacienților cu HDS în ambele unități medicale aspect concordant cu datele din literatură.

Raportul bărbați: femei a fost de aproximativ 2:1 raport similar cu cel din literatură.

În centrul medical terțiar nu s-a efectuat EDS la aproximativ 2% dintre pacienți iar în spitalul municipal- la app 20% . Această diferență semnificativă între cele două unități spitalicești se datorează în principal lipsei unui serviciu de endoscopie care să dețină baza materială și umană necesară efectuării EDS de urgență.

## **Concluzii**

Conform datelor studiului nostru și în aria noastră geografică a crescut vârsta pacienților cu HDS.

Existența unui serviciu permanent de endoscopie digestivă de urgență, asistența medicală specializată și implementarea unor ghiduri de practică bazate pe recomandările consensurilor internaționale a condus la creșterea adresabilității pacienților spre centrul terțiar.

## Studiul 2. Etiologia HDS la pacienți internați într-un centru medical terțiar și un spital municipal din Transilvania

### Introducere

Etiologia HDS este unul dintre principalii factorii care determină evoluția și prognosticul pacienților.

### Obiective.

Scopul acestui studiu a fost de a analiza cauzele HDS la pacienții internați în cele două unități sanitare. Am urmărit și evoluția în timp a diferitelor etiologii ale HDS și ponderea acestora pe grupe de vârstă și sex.

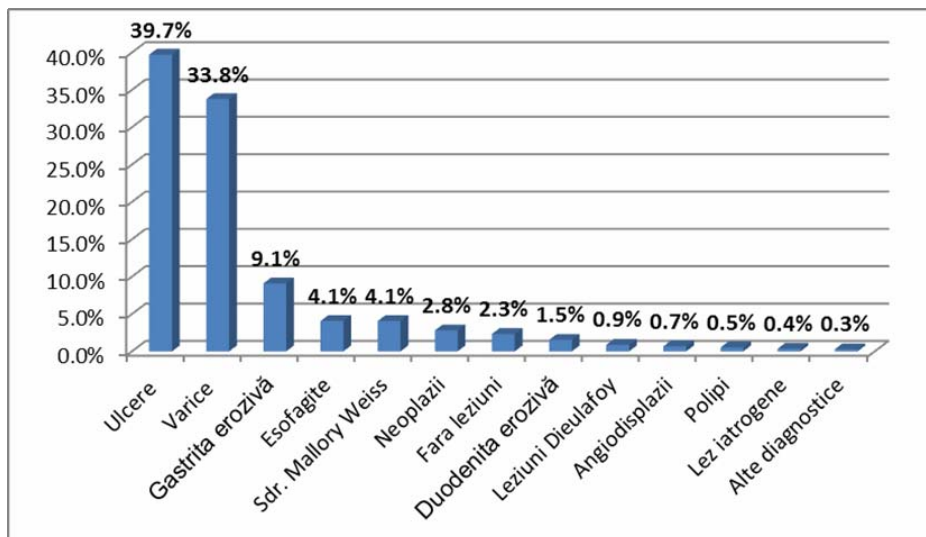
### Metodă.

În primul subcapitol am analizat cauzele HDS și tendințele lor evolutive per ansamblu la pacienții din toate cele patru loturi, considerând că, prin numărul mare de pacienți am putea să obținem rezultate elocvente asupra etiologiilor HDS în aria noastră geografică.

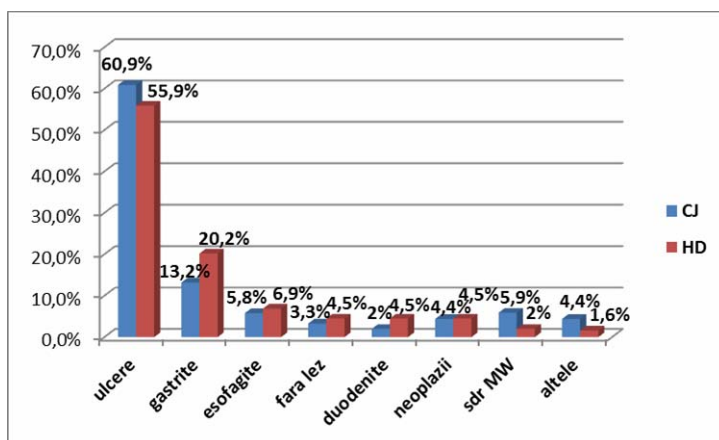
În al doilea subcapitol am urmărit să comparăm profilul etiologic al pacienților din fiecare unitate medicală aleasă ca referință în studiul nostru.

### Rezultate.

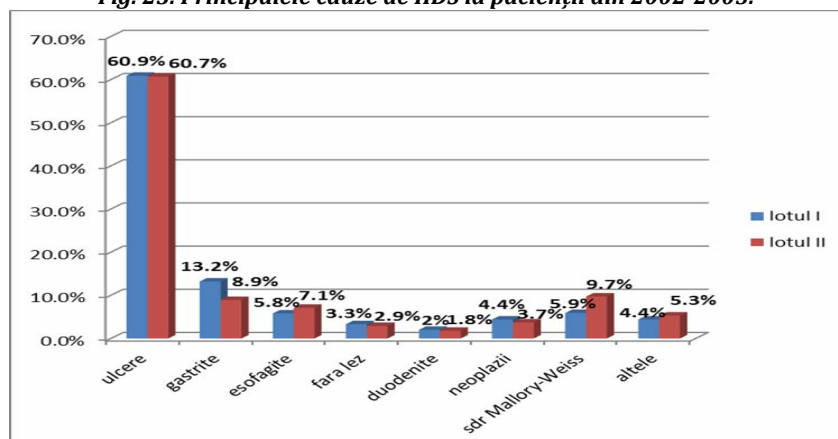
În perioada de timp urmărită (anii 2002-2005 și 2010) s-au prezentat în cele două centre de referință alese 2714 pacienți cu HDS.



***Etiologia HDS la pacienții în studiu***



**Fig. 23. Principalele cauze de HDS la pacienții din 2002-2005.**



**Fig26. Principalele etiologii ale HDS la pacienții din Cluj în cele două perioade**

## Discuții.

Așa cum arată și datele din literatură și în studiul nostru patologia ulceroasă a fost cea mai frecventă cauză de HDS urmată de cea variceală.

Ulcerul duodenal a fost mai frecvent la tineri corelat cel mai probabil cu infecția cu *Helicobacter pylori*. Ulcerul gastric a predominat semnificativ la vârstnici. Acest fapt poate fi atribuit mai multor factori care acționează sinergic la acest grup populațional: scăderea producției de mucus, de bicarbonat și de prostaglandine; consumul mai crescut de AINS corelat cu frecvența mai mare a artropatiilor la această vârstă, folosirea frecventă în populația geriatrică a antiagregantelor și anticoagulantelor necesare în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare<sup>180</sup>. Nu în ultimul rând infecția cu HP este mai frecventă la vârstnici decât la tineri.

Ca și tendințe evolutive în timp, în studiul nostru am constatat o scădere a proporției pacienților cu ambele tipuri de patologie ulceroasă, mai evidentă în cazul ulcerului duodenal.

La pacienții din lotul studiat hemoragia de cauză variceală s-a situat pe locul al doilea ca frecvență fiind responsabilă de 34% din cazurile de HDS. Acest procent este mai mare decât cel descris în literatură (4-20%)<sup>11,13,14,86</sup> și se explică prin numărul mai mare de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală dar și etanolică din aria noastră geografică. Din datele noastre rezultă că proporția pacienților cu HDS variceale a avut tendința de creștere în timp.

Proporția pacienților cu gastrite erozive a scăzut în timp, cel mai probabil în corelație cu administrarea pe scară largă a tratamentului cu IPP.

La grupa de vârstă peste 80 ani diagnosticul de esofagită și ulcer esofagian a fost semnificativ mai frecvent decât celelalte diagnostice. În studiul nostru, procentul de pacienți cu esofagite și ulcere esofagiene a fost în creștere din 2002 până în 2010.

Procentul de neoplazii complicate cu HDS a fost similar cu cel descris în mai multe studii<sup>10,11,14,187</sup>. Neoplaziile au fost semnificativ mai numeroase la pacienții peste 60 ani și la bărbați aspecte concordante cu datele din literatură referitoare la epidemiologia cancerelor gastrice<sup>188,189</sup>.

Ponderea neoplaziilor digestive superioare complicate cu HDS în lotul nostru s-a redus semnificativ din 2003 până în 2005 (aproape la jumătate).

Referitor la cauzele HDS în cele două unități medicale, am constatat un procent semnificativ mai mare de HDS variceale la pacienții internați în centrul terțiar. Aceasta s-a datorat în special faptului că, fiind o unitate medicală specializată în asistența pacienților cu patologie gastroenterologică în general și a cazurilor severe în special, pacienții cirofici cu HDS (din toată regiunea) sunt adresați acestui centru medical.

În privința etiologiilor hemoragiilor ne-variceale, în spitalul municipal s-au diagnosticat mai frecvent gastrite și duodenite erozive comparativ cu centrul terțiar.

### **Concluzii**

Deși am constatat o tendință de scădere în timp în ponderea ulcerelor gastrice și duodenale, acestea continuă să reprezinte cea mai frecventă cauză de HDS.

Spre deosebire de marea majoritate a datelor din literatură, în studiul nostru procentul de hemoragii variceale din a fost mai ridicat și cu tendință de creștere în timp, concordant cu numărul mare de ciroze hepatice din țara noastră raportat la alte țări.

Neoplaziile digestive superioare hemoragice au avut un trend descendent.

## **Studiul 3. Gravitatea cazurilor de HDS ne-variceală. Comparație între un centru terțiar și un spital municipal.**

### **Introducere**

Prognosticul pacienților cu HDS este dat de asocierea unor factori clinici și endoscopici indicatori ai severității hemoragiei digestive non-variceale.

### **Scop**

Am analizat principalele caracteristici clinice, de laborator și endoscopice la pacienții internați în cele două unități medicale.

De asemenea am urmărit acești factori de prognostic pe două perioade de timp la interval de 5 ani pentru a analiza tendințele evolutive în profilul gravității cazurilor de HDS ne-variceale care s-au adresat celor două unități medicale.

### **Material și metodă**

La pacienții din loturile prezentate la Subcapitolul „Metodologie generală” am analizat: parametri clinic, date de laborator; clasele Forrest; necesitatea internării pe secția de Terapie Intensivă (ATI).

### **Rezultate**

Pacienții din Hunedoara au avut mai frecvent HDS exteriorizată prin melenă, comparativ cu cei din Cluj, acești din urmă prezentând mai frecvent hematemeză ( $p=0,01$ ).

Am determinat o prevalență crescută a comorbidităților gastro-intestinale, cardio-vasculare neuro-psihice și metabolice la pacienții din Cluj, comparativ cu cei din Hunedoara ( $p<0,001$ ).

Proporția pacienților care au prezentat resângere în lotul I (13,05%) a fost înalt semnificativ mai mare decât cea din lotul III (4,04%) ( $p=0,0001$ ). Rata de resângere la lotul II a fost de 17,5% semnificativ mai mare decât la Lotul IV (3,44%) ( $p=0,01$ ).

Pacienții din lotul I au prezentat într-un procent mai mare anemie severă sau moderată comparativ cu cei din lotul III ( $p<0,001$ ).



Pacienții din Cluj au avut mai frecvent clase Forrest mai severe (IA, IB, IIA) comparativ cu cei din Hunedoara. ( $p < 0,001$ ).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți din lotul I au fost internați pe secția de ATI, comparativ cu cei din lotul III ( $p < 0,001$ ).

Pacienții examinați între anii 2002-2005 s-au prezentat mai frecvent pentru melenă, comparativ cu cei din 2010 ( $p = 0,01$ ).

În ceea ce privește asocierea diferitelor comorbidități, am constatat diferențe statistice semnificative în cazul afecțiunilor cardiovasculare, renale și a celor neuro-psihice, care au fost mai frecvente la lotul II comparativ cu lotul I ( $p < 0,001$ ).

Rata de resângere la lotul I a fost semnificativ mai mică față de cea a pacienților din lotul II ( $p = 0,04$ ).

Pacienții din 2010 au prezentat înalt semnificativ mai frecvent leziuni cu clase Forrest mai severe comparativ cu cei examinați între 2002-2005 ( $p < 0,001$ ).

Rata de resângere la pacienții din lotul III nu a diferit semnificativ față de cea înregistrată la pacienții din lotul IV ( $p = 0,8$ ).

### **Discuții**

Lotul de pacienți din centrul terțiar a avut o medie de vârstă semnificativ mai mare și un procent al comorbidităților mai ridicat comparativ cu lotul din spitalul municipal.

În ambele perioade de timp studiate, pacienții din centrul medical terțiar s-au prezentat mai frecvent decât cei din spitalul municipal cu indicatori de hemoragie activă, cu șoc hemoragic sau cu anemie moderată sau severă.

În corelație cu aceste date, la endoscopia digestivă s-au decelat la pacienții din Cluj leziuni cu hemoragie activă sau cu stigmat de hemoragie recentă mult mai frecvent decât pacienții din Hunedoara.

Rata de resângere înregistrată la pacienții din Cluj a fost mai mare decât cea a pacienților din Hunedoara. Această diferență a ratei de resângere între cele două loturi ar putea fi atribuită mai multor factori: predominanța leziunilor clasa Forrest III la pacienții din Hunedoara, asocierea mai frecventă a cirozei hepatice și a anemiei severe la pacienții din lotul I –afecțiuni descrise în literatură ca și factori de risc pentru resângere<sup>196</sup>

În intervalul de 5 ani analizat, pe lângă creșterea globală a numărului de pacienți a crescut și numărul cazurilor severe.

### **Concluzii**

Centrul medical terțiar cu gardă permanentă de endoscopie de urgență concentrează cazurile severe de HDS.

Numărul și gravitatea cazurilor de HDS din centrul medical terțiar a crescut constant.

## **Studiul 4. HDS non-variceală: aspecte terapeutice și evolutive. Comparație între un centru terțiar și un spital municipal**

### **Introducere**

Ghidurile internaționale recomandă efectuarea EDS în primele 24 ore la majoritatea pacienților care se prezintă cu HDS și, acolo unde este cazul- terapie endoscopică. La aceasta trebuie asociat tratament cu IPP în doze mari inițial intra venos (72h) apoi oral<sup>83</sup>.

### **Scop**

Studiul de față își propune compararea managementului pacienților cu HDS non-variceale internați în cele două centre de referință menționate.

Am urmărit situația endoscopiilor de urgență, modalitățile de abordare terapeutică, rata de resângere, durata spitalizării și mortalitatea.

### **Material și metodă**

La pacienții cu HDS non-variceală din cele 4 loturi prezentate la capitolul „Metodologie generală” am urmărit: situația EDS; hemostaza endoscopică; tratamentul medicamentos; necesarul de transfuzii; durata spitalizării; tratamentul chirurgical; rata de resângerare și mortalitatea .

### **Rezultate**

În cazul lotului I s-a efectuat EDS de urgență la 88,7% dintre pacienți înalt semnificativ mai mult decât la lotul III (28,3% ).La lotul I s-a efectuat hemostază endoscopică la 37,2% dintre pacienți.La pacienții din lotul III nu s-a efectuat terapie endoscopică.

Pacienții din Cluj au primit mai frecvent tratament antisecretor p.o. iar pacienții din Hunedoara au primit mai frecvent tratament i.v. ( $p<0,001$ ).

Pacienții din lotul I au primit semnificativ statistic mai frecvent transfuzii decât cei din lotul III ( $p=0,01$ ).

Pacienții internați în Cluj au avut mai puține zile de spitalizare (7 (4; 9) zile) decât cei din Hunedoara (10 (7; 14) zile) ( $p<0,001$ ).

Nu am determinat o diferență semnificativă între localități în ceea ce privește necesarul de intervenție chirurgicală ( $p=0,2$ ).

Nu am observat o diferență semnificativă statistic a ratei mortalității între cele două loturi( $p=0,8$ ).

În lotul II s-a efectuat EDS de urgență la 98,4% din pacienți, înalt semnificativ mai mult față de lotul IV (46,6%).La pacienții din lotul II s-a efectuat hemostază endoscopică la 45,1%. La pacienții din lotul IV nu s-a efectuat hemostază endoscopică.

Numărul de zile de spitalizare la pacienții din 2010 din Cluj (6 (4; 9) zile) a diferit de cel al pacienților din Hunedoara (7 (5; 9) zile) ( $p=0,02$ ).

În centrul terțiar în 2010 s-a efectuat EDS de urgență și hemostază endoscopică la un procent înalt semnificativ mai mare de pacienți comparativ cu perioada 2002-2005.( $p<0,001$ ).

Pacienții examinați în 2010 au primit mai frecvent tratament injectabil comparativ cu cei din 2002-2005 ( $p<0,001$ ).

Numărul de zile de spitalizare la lotul I a fost semnificativ mai mare față de lotul II .

Procentul de pacienți care au necesitat intervenție chirurgicală nu a diferit între cele două perioade ( $p=0,1$ ).

Rata de mortalitate la lotul II a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul I ( $p=0,02$ ).

Pacienții din lotul IV au efectuat EDS în primele 24h de la internare într-un procent semnificativ mai mare față de cei din lotul III ( $p=0,01$ ).

Numărul de zile de spitalizare la pacienții din 2010 din Hunedoara a fost semnificativ mai mic de cel al celor din 2002-2005 ( $p<0,001$ ).Rata de mortalitate și necesarul de intervenții chirurgicale nu au diferit semnificativ între cele două perioade în spitalul.

### **Discuții**

La pacienții din ambele spitale s-a administrat tratament antisecretor în doze mai mici decât cele recomandate de consensurile internaționale.

Rata de resângerare înregistrată la pacienții din spitalul municipal a fost de aproximativ 3%. Această diferență a ratei de resângerare între cele două spitale ar putea fi atribuită mai multor factori: predominanța leziunilor clasa Forrest III la pacienții din spitalul municipal; terapia medicamentoasă efectuată la majoritatea cazurilor din spitalul municipal cu IPP pe cale iv și în doze mai mari; asocierea mai frecventă a cirozei hepatice și a anemiei severe la pacienții din centrul terțiar –afecțiuni descrise în literatură ca și factori de risc pentru resângerare<sup>195</sup>.

Nu am evidențiat diferențe semnificative în privința ratei mortalității între cele două loturi deși au existat diferențe semnificative în ponderea factorilor de prognostic a severității hemoragiei digestive. Aceasta arată că aplicarea endoscopiei în urgență și hemostaza endoscopică au putut estompa diferențele etiologice, de gravitate și de risc de deces între cele două loturi.

Durata spitalizării a fost semnificativ mai mică la pacienții din lotul la care s-a efectuat EDS de urgență lucru constatat și de alți autori<sup>3,83,197</sup>.

În ceea ce privește EDS de urgență și hemostaza endoscopică am constatat o îmbunătățire a aplicării recomandărilor ghidurilor internaționale în centrul terțiar. În 2010 s-a administrat mai frecvent tratament i.v. și a crescut doza de IPP.

Pacienții internați în 2010 au avut semnificativ mai puține zile de spitalizare comparativ cu cei din 2002-2005.

În spitalul municipal în 2010 s-a efectuat mai frecvent EDS în primele 24 ore de la internare, deși nu s-a implementat încă aplicarea metodelor de hemostază endoscopică. În privința tratamentului medicamentos am observat creșterea administrării i.v. a terapiei antisecretoarei și a procentului pacienților care au primit doze mai mari de IPP.

Durata spitalizării în 2010 a fost semnificativ mai mică comparativ cu 2002-2005.

Deși pacienții internați în 2010 au fost mai vârstnici și au acumulat mai multe comorbidități, necesarul de intervenții chirurgicale și mortalitatea nu au diferit în cele două perioade de timp. Aceste rezultate ar putea fi atribuite creșterii utilizării tratamentului cu IPP iv, datele din literatură arătând că utilizarea IPP la pacienții cu HDS duce la scăderea resângărilor, a necesarului de intervenții chirurgicale, a duratei de spitalizare, iar în unele studii chiar a mortalității<sup>138,200,201</sup>, cât și creșterii numărului de endoscopii de urgență deși nu s-a aplicat hemostază endoscopică.

### **Concluzii**

Abordarea pacienților cu HDS ne-variceală internați în centrul terțiar în care s-a desfășurat studiul s-a ameliorat pe parcursul anilor, în 2010 managementul pacienților fiind conform ghidurilor internaționale și naționale. Excepție o face administrarea tratamentului cu IPP care nu a fost conform acestor ghiduri.

Pacienții la care s-a efectuat EDS de urgență au avut mai puține zile de spitalizare.

Aplicarea sistematică a EDS de urgență și a hemostazei endoscopice combinate a dus la scăderea necesarului de unități transfuzate și a duratei spitalizării.

În ciuda acestor îmbunătățiri a rezultatelor tratamentului, din cauza creșterii gravității cazurilor adresate centrului medical terțiar, am înregistrat o creștere a mortalității, mortalitate care totuși se menține la nivelul mediei mortalității raportate în literatură.

## **Studiul 5. Factori care influențează mortalitatea la pacienții cu HDS non-variceale**

### **Introducere**

În ciuda progreselor apărute în managementul pacienților cu HDS, mortalitatea la acești pacienți se menține ridicată.

### **Scop**

-identificarea factorilor asociați cu mortalitatea la pacienții din loturile studiate.

### **Material și metode**

Am inclus în studiu 1683 de pacienți la care prin endoscopie s-a stabilit diagnosticul de HDS ne-variceală.

Din pacienții cu HDS la care nu s-a efectuat endoscopie am selectat 151 de pacienți. La acești pacienți anamneza, datele examenului obiectiv, probele de laborator, ecografia abdominală și calcularea scorului etiologic predictiv al HDS variceale sau ne-variceale (cu un cut off de 0,968) ne-au permis încadrarea lor în rândul pacienților cu HDS ne-variceale.

### **Rezultate**

#### **1. Pacienții la care s-a efectuat EDS**

Vârsta pacienților care au decedat a fost semnificativ mai mare (70 (59; 77) ani) decât cea a supraviețuitorilor (60 (49; 71) ani) ( $p < 0,001$ ).

Procentul de decese nu a fost diferit semnificativ între cele două unități medicale ( $p = 0,3$ )

Mortalitatea prin șoc hemoragic la pacienții din centrul terțiar a fost de 0,79% iar la cei din spitalul municipal de 1,64% ( $p = 0,26$ ).

Procentul de decese nu a diferit între sexe ( $p=0,4$ ), în funcție de simptomele de la internare ( $p=0,4$ ) sau etiologia HDS ( $p=0,4$ ).

Mortalitatea s-a corelat cu gradul anemiei, clasele Forrest, prezența comorbidităților cardiovasculare ( $p=0,001$ ), respiratorii ( $p=0,003$ ), boli metabolice ( $p=0,02$ ), boli renale ( $p<0,001$ ), alte neoplazii decât cele digestive ( $p<0,001$ ), prezența șocului la internare ( $p<0,001$ ) și cu internarea pe secția de ATI ( $p<0,001$ ).

2. Pacienții la care nu s-a efectuat EDS

Vârsta pacienților care au decedat a fost semnificativ mai mare (73 (67,2; 83,7) ani) decât cea a supraviețuitorilor (63 (48; 75) ani).

Pacienții internați în centrul terțiar au avut un procent semnificativ mai ridicat de decese decât cei din spitalul municipal ( $p=0,001$ ).

Pacienții care au decedat au avut mai frecvent hematemeză ( $p=0,01$ ).

Mortalitatea a fost mai mare la pacienții cu comorbidități cardiovasculare ( $p=0,001$ ).

Mortalitatea la pacienții la care nu s-a efectuat EDS a fost înalt semnificativ mai mare comparativ cu cei la care s-a efectuat EDS în ambele perioade de timp ( $p<0,001$ ).

### **Discuții**

Pacienții cu HDS ne-variceale care au decedat au fost mai vârstnici și au avut mai frecvent comorbidități importante comparativ cu supraviețuitorii. În plus, acești pacienți au prezentat mai frecvent anemie severă iar endoscopic aveau leziuni cu hemoragie activă rezultate concordante cu datele din literatură referitoare la factorii de prognostic al gravității unei HDS<sup>4,61-65</sup>.

Majoritatea pacienților din centrul terțiar care au decedat au avut o durată de spitalizare  $< 24$  ore și motivația principală pentru lipsa examinării endoscopice a fost starea generală foarte gravă sau decesul survenit înainte ca pacientul să ajungă în serviciul de endoscopie.

### **Concluzii**

Rezultate studiului nostru sunt concordante cu datele din literatură, pacienții cu HDS ne-variceală care au decedat având semnificativ mai frecvent indicatori clinici, de laborator și endoscopici de severitate ai hemoragiei digestive superioare.

Mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții la care nu s-a efectuat EDS.

## **Originalitatea tezei**

Importanța EDS și a tratamentului endoscopic în managementul HDS este general acceptată de gastroenterologii. Impactul asupra evoluției HDS nu a fost evaluat însă în țara noastră. În acest sens am realizat un studiu amplu retrospectiv, care a urmărit atât evoluția HDS nevariceale într-un centru terțiar cu serviciu permanent de endoscopie diagnostică și terapeutică, comparativ cu un spital municipal în care accesibilitatea la EDS este mai redusă. Pentru această comparație, am ales două centre de referință pentru realitatea practică de zi cu zi din România.

Studiul de față este singurul studiu din România care analizează comparativ situația HDS nevariceale dintr-un centru terțiar și un spital municipal. Este un studiu retrospectiv, în care am urmărit evoluția a peste 2200 de pacienți din Cluj-Napoca și a 488 pacienți din Hunedoara. În primul rând, se constată o pondere diferită a hemoragiilor variceale față de cele ne-variceale între cele două centre. Apoi, cum era de așteptat, în centrul terțiar severitatea cazurilor de HDS nevariceală este apreciată prin vârsta mai înaintată a pacienților, numărul și gravitatea mai mare a comorbidităților, severitatea anemiei, prezența șocului hemoragic la internare, clasele Forrest mai severe, a fost mai mare. Cu toate acestea, prin efectuarea EDS de urgență și aplicarea metodelor de hemostază endoscopică necesitatea intervențiilor chirurgicale și mortalitatea au fost aceleași în

ambele unități medicale. Am observat și o reducere a duratei spitalizării, ceea ce influențează cel mai probabil favorabil și costurile / spitalizare.

În plus în acest studiu am încercat să arătăm și tendințele evolutive din managementul pacienților cu HDS ne-variceale atât într-un centru specializat de gastroenterologie cât și într-un spital municipal. Am efectuat o comparare a modificărilor- într-un interval de 5ani- a cauzelor de HDS, a profilului pacienților cu HDS ne-variceale, cât și a terapiei medicale și endoscopice și a rezultatelor acestora la acești pacienți.

PhD Thesis Abstract

# **Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Epidemiological, clinical course and treatment**

PhD student Cornelia Popovici

PhD coordinator Prof. Oliviu Pascu

## CONTENTS

|                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CONTENTS</b>                                                                                                                                              | <b>7</b>  |
| <b>ABBREVIATIONS USED IN THE TEXT</b>                                                                                                                        | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                                                                                          | <b>11</b> |
| <b>LITERATURE REVIEW</b>                                                                                                                                     | <b>13</b> |
| 1. THE EPIDEMIOLOGY of non-variceal upper gastrointestinal bleeding                                                                                          | 15        |
| 2. THE ETIOLOGY of non-variceal upper gastrointestinal bleeding                                                                                              | 17        |
| 3. ISSUES in the clinical course of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding                                                               | 29        |
| 4. THE TREATMENT of non-variceal upper gastrointestinal bleeding                                                                                             | 34        |
| <b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>                                                                                                                                 | <b>47</b> |
| 1. WORKING HYPOTHESIS / OBJECTIVES                                                                                                                           | 49        |
| 2. METHODOLOGICAL OVERVIEW                                                                                                                                   | 50        |
| 2.1 Study design                                                                                                                                             | 50        |
| 2.2. Patients                                                                                                                                                | 50        |
| 3. STUDY 1. Epidemiological data on upper gastrointestinal bleeding in two medical units in Transylvania                                                     | 52        |
| 3.1. Introduction                                                                                                                                            | 52        |
| 3.2. Objectives of the study                                                                                                                                 | 52        |
| 3.3. Data and Methods                                                                                                                                        | 52        |
| 3.4. Results                                                                                                                                                 | 53        |
| 3.5. Discussion                                                                                                                                              | 57        |
| 3.6. Conclusions                                                                                                                                             | 58        |
| 4. STUDY 2. The HDS Etiology in patients admitted to a tertiary medical centre and to a municipal hospital in Transylvania                                   | 59        |
| 4.1. Introduction                                                                                                                                            | 59        |
| 4.2. Objectives of the study                                                                                                                                 | 59        |
| 4.3. Data and Methods                                                                                                                                        | 60        |
| 4.4. Results                                                                                                                                                 | 60        |
| 4.4. Discussion                                                                                                                                              | 76        |
| 4.5. Conclusions                                                                                                                                             | 78        |
| 5. STUDY 3. The severity of non-variceal HDS cases. A comparison between a tertiary centre and a municipal hospital                                          | 79        |
| 5.1. Introduction                                                                                                                                            | 79        |
| 5.2. Objectives of the study                                                                                                                                 | 79        |
| 5.3. Data and Methods                                                                                                                                        | 79        |
| 5.4. Results                                                                                                                                                 | 80        |
| 5.5. Discussion                                                                                                                                              | 96        |
| 5.6. Conclusions                                                                                                                                             | 98        |
| 6. STUDY 4. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding: therapeutic aspects and prognosis. A comparison between a tertiary centre and a municipal hospital | 99        |
| 6.1 Introduction                                                                                                                                             | 99        |
| 6.2 Objectives of the study                                                                                                                                  | 99        |
| 6.3. Data and methods                                                                                                                                        | 100       |
| 6.4. Results                                                                                                                                                 | 101       |
| 6.5. Discussion                                                                                                                                              | 119       |

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.6. Conclusions                                                            | 122 |
| 7. STUDY 5. Factors influencing mortality in patients with non-variceal HDS | 123 |
| 7.1. Introduction                                                           | 123 |
| 7.2. Objectives of the study                                                | 123 |
| 7.3. Data and Methods                                                       | 123 |
| 7.4. Results                                                                | 124 |
| 7.5. Discussion                                                             | 130 |
| 7.6. Conclusions                                                            | 131 |
| GENERAL CONCLUSIONS                                                         | 133 |
| THESIS ORIGINALITY                                                          | 135 |
| REFERENCES                                                                  | 137 |

Keywords: non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB), emergency upper gastrointestinal endoscopy, epidemiology, etiology, UGIB treatment

## INTRODUCTION

Upper gastrointestinal bleeding is one of the most common medico-surgical emergencies. International guidelines contain a number of recommendations, a major one being the advice to perform an upper gastrointestinal endoscopy within 24 hours in all patients with UGIB.

In this country, according to the Romanian Society of Endoscopy, there are few medical centres where constant on-call endoscopy services are available, and in many of the units where emergency upper endoscopy is performed during working hours, there are no suitable material resources for the application of endoscopic techniques.

Within this context, the present study aims to assess the state of cases of non-variceal UGIB in two medical units in Romania: one where there are constant on-call endoscopy services, and one where emergency upper GI endoscopy is performed sporadically during working hours.

The work has been developed in two general directions. The first and most important one aims to achieve a comparative analysis of the situation in cases of non-variceal UGIB in two the medical units mentioned and to examine the impact emergency upper GI endoscopy and endoscopic haemostasis have on the management of patients with NVUGIB. The second direction of work has been the analysis of changes – over a 5-year time frame– to cases of NVUGIB in each of these two centres. The fact that this study has included over 2,000 patients has allowed us to obtain an overview of the cases of NVUGIB in current medical practice in our country and has confirmed that carrying out emergency upper GI endoscopy and endoscopic haemostasis have a key role in improving clinical outcomes in these patients.

### General Methodology

I have examined patients with UGIB hospitalized during two periods of time in two medical centres: a hospital in a medium-sized city in Transylvania (Municipal Hospital "Grigore Alexandrescu" Hunedoara), a hospital where there is an endoscopy section, but where no emergency endoscopy is performed, and a tertiary centre (Medical Clinic III Cluj-Napoca) where there is constant on-call endoscopy provision.

Patients in the two centres were analyzed comparatively in terms of epidemiological data, etiology, severity, treatment and clinical course. I have also observed evolution in time of the



parameters listed in each medical unit chosen. The study has included all patients with non-variceal HDS that were seen during the period 2002 - 2005 and in 2010 in the two centres, and to whom the diagnosis of NVUGIB was determined through upper GI endoscopy. Patients who did not undergo upper GI endoscopy and those cases where upper GI endoscopy has determined that the source of bleeding was due to portal hypertension were excluded.

Patients were divided into four groups:

Group I - patients admitted to the Medical Clinic III Cluj-Napoca, 2002-2005;

Group II - patients hospitalized at the Medical Clinic III Cluj-Napoca in 2010;

Group III - patients hospitalized at Hunedoara City in 2002-2005

Group IV - patients hospitalized at 2010 in Hunedoara City Hospital

## **Study 1. Epidemiological data on upper gastrointestinal bleeding in two medical units in Transylvania**

### **Introduction**

UGIB incidence varies between 50-150 cases per 100,000 inhabitants per year. There are few studies that have followed the evolutionary trends of this disease, but the incidence appears to be decreasing slightly.

### **Aims**

The main purpose has been the analysis of the general situation of UGIB cases admitted to two medical centres in the two specified time periods.

I have observed epidemiological data, the numerical evolution UGIB cases, and the endoscopic approach concerning the patient situation.

### **Results**

Between 2002-2005, 1,587 patients with UGIB were seen at the Medical Clinic III Cluj. Of the 1544 patients who underwent UGIB 64.5% were NVUGIB. In 2010 there were 617 patients of which 63.2% had non-variceal bleeding.

Between 2002-2005, Hunedoara City Hospital admitted 399 patients. Out of 319 patients selected for the study 77.5% were NVUGIB. In 2010 there were 89 patients hospitalized with HDS of which 79.5% were NVUGIB.

Patients in group I were significantly higher in age – 60 (49, 70) years – compared with those in group III – 57 (44, 68) years ( $p = 0.01$ ). In 2010, although patients in group II were of older age – 63 (54, 74) years – than those in group IV – 62 (46, 71) years – the difference was not significant ( $p = 0.1$ ).

In 2010, the Cluj patients' age was significantly higher – 63 (53.7, 74) years – compared with those from 2002 to 2005 – 60 (49, 70) years. The proportion of patients over 60 in 2010 was significantly higher ( $p = 0.002$ ).

Between 2002-2005, an upper GI endoscopy was performed on 97.3% of the patients in the tertiary centre and on 79.5% of the patients in the municipal hospital ( $p < 0.0001$ ). In 2010, an upper GI endoscopy was performed on 98.08% of the patients in Cluj and on 82.3% of the patients in Hunedoara ( $p < 0.0001$ ).

### **Discussion**

While in the municipal hospital there has been a relatively constant average number of patients with UGIB and even a downward trend over time, in the tertiary centre there has been an increasing trend, so that after 5 years, the number of patients with UGIB who were hospitalized was 1.6 times the average for the period 2002-2005. This is most likely due to the increased referral of

patients in our geographical area to a centre that can provide specialized emergency medical cases HDS.

We found an increase over time in the age of patients with UGIB in both medical units, which is consistent with the findings in the wider literature.

The male-female ratio was about 2:1, similar to that in the field.

In the tertiary medical centre an upper GI endoscopy was not performed on approximately 2% of patients and in the municipal hospital on approx. 20%. This significant difference between the two hospitals is mainly due to the lack of an endoscopy service that has the necessary material and personnel resources to carry out emergency endoscopy.

### **Conclusions**

According to our study, in our geographical area the age of patients with UGIB has increased.

The existence of a permanent emergency endoscopy, specialized care and implementation of practice guidelines based on the recommendations of international consensus has increased the referral of patients to the tertiary centre.

**Study 2.** The UGIB etiology in patients admitted to a tertiary medical centre and to a municipal hospital in Transylvania

### **Introduction**

The UGIB etiology is one of the main factors that determine the evolution and prognosis of patients.

### **Aims**

The purpose of this study has been to analyse the causes of UGIB in patients hospitalized in the two medical units. I also observed the evolution in time of the various causes of UGIB and their incidence by age and sex.

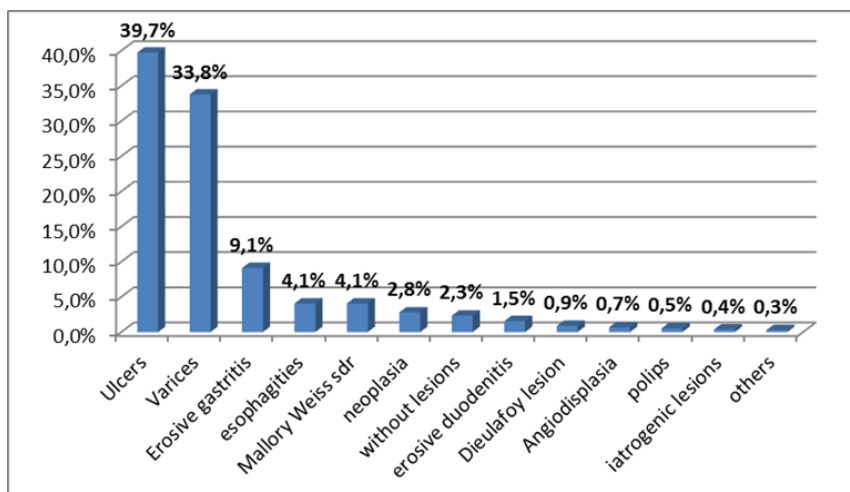
### **Methods**

In the first sub-chapter I have analysed the causes of UGIB and their evolution trends overall in patients in all four groups, considering that the high number of patients would produce meaningful results on UGIB etiologies in our geographical area.

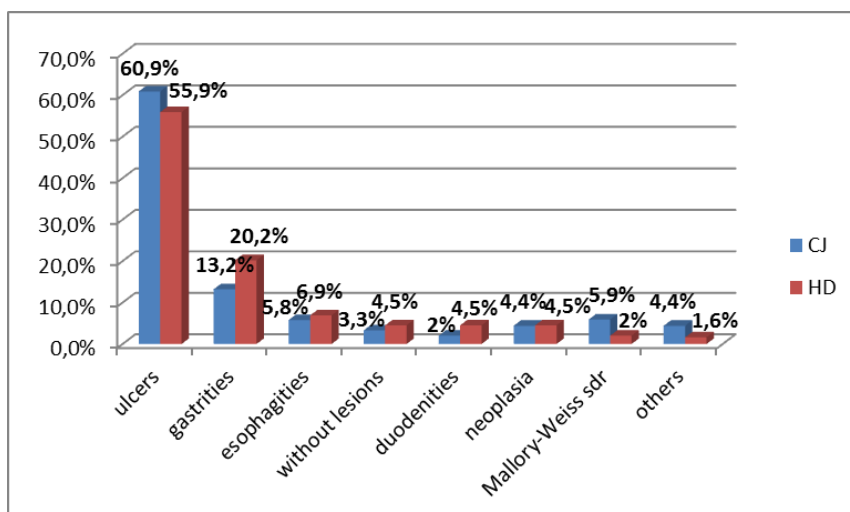
In the second chapter we sought to compare the etiologic profile of patients at each facility chosen as a reference in our study.

### **Results**

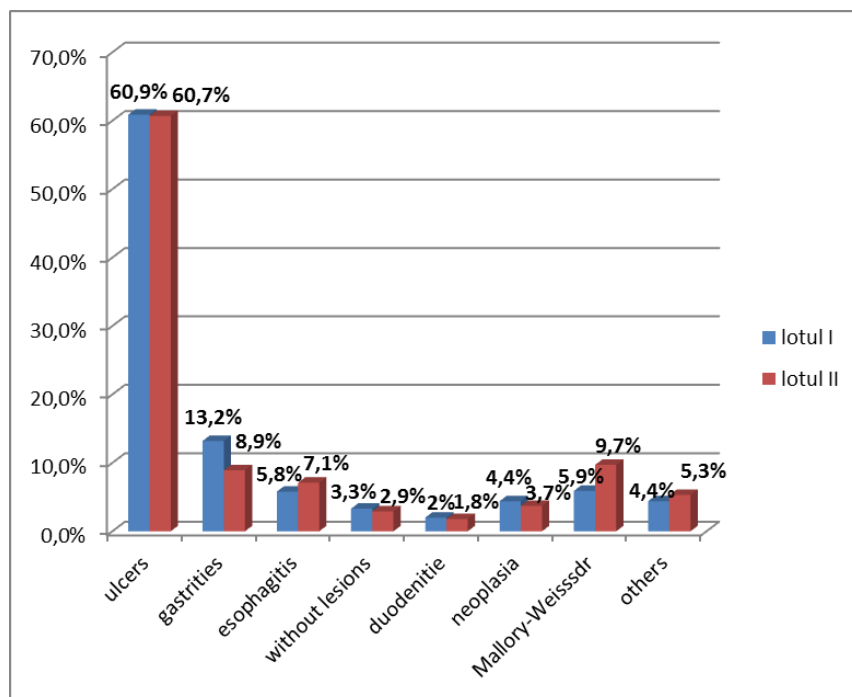
In the period monitored (2002-2005 and 2010), 2714 patients with UGIB were admitted in the two selected medical centers.



**UGIB etiology in patients included in the study**



**Fig. 23. The main causes of UGIB in patients from 2002-2005.**



**Fig26. The main causes of UGIB in Cluj patients in the two periods**

## Discussion

In line with the data in the literature, our study, too, shows that ulcer pathology was the most common cause of UGIB, followed by the variceal one. Duodenal ulcer was more common in younger individuals, correlated probably with *Helicobacter pylori* infection. Gastric ulcer was significantly dominant in the elderly. This can be attributed to several factors that act synergistically in this population: lower production of mucus, of bicarbonate and of prostaglandins; higher consumption of NSAIDs correlated with greater frequency of arthropathy in this age group, frequent use of antiplatelet and anticoagulant in geriatric population, required to treat cardiovascular diseases<sup>180</sup>. Last but not least, HPeste infection is more frequent in the elderly than in the young.

In terms of evolutionary trends over time, our study has found a decrease in the proportion of patients with both types of ulcerative pathology, which was more common in the case of duodenal ulcer.

In the patients in the study group, the variceal hemorrhage ranked second in frequency, being responsible for 34% of cases of UGIB. This percentage is higher than that described in the literature (4-20%)<sup>11, 13, 14, 86</sup> and is explained through the higher number of patients with cirrhosis of viral and ethanolic etiology in our geographical area. Our data shows that the proportion of patients with variceal UGIB has tended to increase over time.

The proportion of patients with erosive gastritis has decreased over time, probably in conjunction with the administration of large-scale treatment with PPI.

In the group aged over 80 years, the diagnosis of esophagitis and esophageal ulcer was significantly more frequent than other diagnoses. In our study, the percentage of patients with esophagitis and esophageal ulcers has been growing from 2002 to 2010.

The percentage of neoplasia complicated by HDS was similar to that described in several studies<sup>10, 11, 14, 187</sup>. Neoplasias were significantly higher in number in patients over 60 years and in male, which is consistent with the literature on the epidemiology of gastric cancers<sup>188, 189</sup>.

The occurrence of UGIB complicated upper gastrointestinal neoplasia in our study was significantly reduced from 2003 to 2005 (almost by half).

Regarding the causes of UGIB in the two medical units, we found a significantly higher percentage of variceal HDS in patients hospitalised in the tertiary centre. This was mainly due to the fact that being a medical facility specializing in the care of patients with gastroenterological pathology in general, and with severe cases in particular, cirrhotic patients with UGIB (throughout the region) are referred to this the medical centre.

Regarding the non-variceal bleeding etiologies, the municipal hospital diagnosed erosive gastritis and duodenitis more frequently compared with the tertiary centre.

### **Conclusions**

Although we found a decreasing trend over time in the incidence of gastric and duodenal ulcers, they continue to represent the most common cause of UGIB.

Unlike the vast majority of data in the literature, in our study the percentage of variceal bleeding was higher with increasing trend over time, consistent with the large number of cirrhosis in our country compared with other countries.

Upper gastrointestinal bleeding neoplasias have had a downward trend.

**Study 3.** The severity of NVUGIB cases. A comparison between a tertiary centre and a municipal hospital

### **Introduction**

The prognosis of patients with UGIB is given by the association of clinical and endoscopic factors and indicating the severity of non-variceal gastrointestinal bleeding.

### **Aim**

I have analysed the main clinical, laboratory and endoscopic features in patients admitted to two medical units.

I have also observed these prognosis factors over two time periods, at a 5-year interval, in order to analyse evolution trends in the profile of the severity of cases of NVUGIB which were referred to the two medical units.

### **Methods**

In the patients in groups presented in the "General Methodology" sub-chapter, we analyzed: clinical parameters, laboratory data, Forrest classes; the need for hospitalization in the intensive care unit (ICU).

### **Results**

Patients from Hunedoara displayed UGIB externalized through melena more frequently, compared with those from Cluj, the latter showing haematemesis more frequently ( $p = 0.01$ ).

We determined an increased prevalence of gastrointestinal, cardiovascular, neuro-psychic and metabolic comorbidities in patients from Cluj, compared with those from Hunedoara ( $p < 0.001$ ).

The proportion of patients who experienced re-bleeding in group I (13.05%) was highly significantly greater than in group III (4.04%) ( $p = 0.0001$ ). The rate of re-bleeding in group II was significantly higher than the 17.5% in Group IV (3.44%) ( $p = 0.01$ ).

Patients in group I had a higher percentage of moderate or severe anaemia compared with those in group III ( $p < 0.001$ ).

Cluj patients had more frequent severe Forrest classes (IA, IB, IIA) compared with those in Hunedoara ( $P < 0.001$ ).

A significantly higher percentage of patients in group I were hospitalized in the ICU ward, compared with those in group III ( $p < 0.001$ ).

Patients examined in the years 2002-2005 were investigated more frequently for melena, compared with those in 2010 ( $p = 0.01$ ).

In terms of the association of various comorbidities, we found statistically significant differences for cardiovascular, renal and neuro-psychological ones, which were more frequent in group II patients compared with group I ( $p < 0.001$ ).

Re-bleeding rate in group I was significantly lower than that of patients in group II ( $p = 0.04$ ).

The 2010 patients showed highly significantly more frequent cases of lesions with more severe Forrest classes than those examined during 2002-2005 ( $p < 0.001$ ).

Re-bleeding rate in patients in group III did not differ significantly from that of patients in group IV ( $p = 0.8$ ).

### **Discussion**

The group of patients from the tertiary centre had a significantly higher mean age and a higher percentage of comorbidities compared with the group from the municipal hospital.

During both time periods studied, patients in the tertiary medical centre were examined more frequently for indicators of active bleeding, hemorrhagic shock or moderate or severe anemia than those in the municipal hospital.

In line with these data, the digestive endoscopy has detected lesions with active bleeding and evidence of recent hemorrhage more frequently in the Cluj patients than in those from Hunedoara.

The re-bleeding rate in patients registered in Cluj was higher than that of patients in Hunedoara. This difference in the rate of re-bleeding between the two groups could be attributed to several factors: the predominance of lesions of Forrest class III in patients from Hunedoara, more frequent association of liver cirrhosis and of severe anemia in patients in group I (disorders described in the literature as risk factors for re-bleeding<sup>196</sup>).

During the five years analysed, in addition to the overall increase in the number of patients, the number of severe cases increased, as well.

### **Conclusions**

The tertiary medical centre with constant on-call emergency endoscopy services draws in the severe cases of UGIB.

The number and the severity of UGIB cases in the tertiary medical centre has grown steadily.

## **Study 4. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding: therapeutic aspects and prognosis. A comparison between a tertiary centre and a municipal hospital**

### **Introduction**

International guidelines recommended upper GI endoscopy within 24 hours in most patients with UGIB and, where appropriate, endoscopic therapy. To this must be associated high-dose PPI therapy initiated into the vein (72h) and then orally<sup>83</sup>.

### **Aim**

This study aims to compare the management of patients with NVUGIB hospitalized in the two centres studied.

I have observed the state of emergency endoscopy, therapeutic approaches, re-bleeding rate, length of stay, and mortality.

### **Methods**

In the patients with NVUGIB in the 4 lots discussed in the "General Methodology", I observed: the situation of upper GI endoscopy; the endoscopic hemostasis; the drug treatment; the transfusion requirements; the length of stay; the surgical treatment; re-bleeding and mortality rate.

## Results

In the case of group I, emergency endoscopy was carried out on 88.7% of patients – significantly more than in group III (28.3%). In group I, endoscopic hemostasis was performed on 37.2% of the patients. No patient in group III received endoscopic therapy.

Patients from Cluj received p.o. anti-secretory treatment more frequently, while patients from Hunedoara received i.v. treatment more frequently ( $P < 0.001$ ).

Patients in group I received transfusions significantly more frequently than those in group III ( $p = 0.01$ ).

Patients admitted in Cluj had fewer days of hospitalization (7 (4, 9) days) than those in Hunedoara (10 (7, 14) days) ( $p < 0.001$ ).

I have not determined a significant difference between localities in terms of the requirement for surgery ( $p = 0.2$ ).

I have not noticed a significant difference in mortality between the two groups ( $p = 0.8$ ).

In group II, emergency endoscopy was carried out on 98.4% of the patients, significantly higher than in group IV (46.6%). For patients in group II, endoscopic hemostasis was performed on 45.1%. Patients in group IV did not receive endoscopic hemostasis.

The number of days of hospitalization for patients in 2010 Cluj (6 (4, 9) days) differed from that for patients in Hunedoara (7 (5, 9) days) ( $p = 0.02$ ).

In 2010, in the tertiary centre, a significantly higher percentage of patients received emergency EDS and endoscopic hemostasis in comparison with the period 2002-2005 ( $P < 0.001$ ).

Patients examined in 2010 received injectable treatment more frequently than those in 2002-2005 ( $p < 0.001$ ).

The number of days of hospitalization in group I was significantly higher compared with group II.

The percentage of patients that required surgical intervention did not differ between the two periods ( $p = 0.1$ ).

The mortality rate in group II was significantly higher than in group I ( $p = 0.02$ ).

Patients in group IV received upper GI endoscopy in the first 24 hours of hospitalization in a significantly higher percentage than those in group III ( $p = 0.01$ ).

The number of days of hospitalization for patients in 2010 in Hunedoara was significantly lower than that of those during 2002-2005 ( $p < 0.001$ ). The mortality rate and the need for surgical intervention did not differ significantly between the two periods in hospital.

## Discussion

Patients in both hospitals received anti-secretory therapy at doses lower than those recommended by international consensus.

Re-bleeding rate in patients registered at the municipal hospital was about 3%. This difference in the rate of re-bleeding between the two hospitals could be attributed to several factors: the predominance of lesions of Forrest class III in patients at the municipal hospital; drug therapy performed with intravenous PPI and in higher doses for most of the cases at the municipal hospital; frequent association of liver cirrhosis and severe anemia in patients from tertiary centre (conditions described in the literature as risk factors for re-bleeding<sup>195</sup>).

There were no significant differences in mortality rate between the two groups, although there were significant differences in the occurrence of gastrointestinal bleeding severity prognosis factors. This shows that the application of the emergency endoscopy and endoscopic hemostasis were able to minimise etiological, severity and risk of death differences between the two groups.

The length of hospitalization was significantly lower in patients in the group undergoing emergency endoscopy a fact corroborated in work by other authors<sup>3, 83, 197</sup>.

As far as emergency endoscopy and endoscopic hemostasis are concerned, we found an improvement in the application of international guidelines in the tertiary centre. In 2010, i.v. treatment was administered more frequently and the dose of PPI increased.

Patients admitted in 2010 had significantly fewer days of hospitalization than those in 2002-2005.

In 2010, at the municipal hospital, upper GI endoscopy was performed more frequently in the first 24 hours of admission, although the methods of endoscopic hemostasis had not yet been applied. Regarding medical treatment, I noticed an increase in i.v. administration in anti-secretory therapy and in the percentage of patients who received higher doses of PPIs.

Length of stay in 2010 was significantly lower than in 2002-2005.

Although patients admitted in 2010 were older and had accumulated more comorbidities, the need for surgery and mortality were not different in the two time periods. These results could be attributed to increased use of i.v. PPI therapy, data in the literature showing that the use of PPIs in patients with HDS has decreased re-bleeding, the need for surgery, length of hospitalization, and even death according to some studies <sup>138, 200, 201</sup>. The results could also relate to the increasing the number of emergency endoscopies although endoscopic hemostasis was not applied.

### **Conclusions**

The management of patients with NVUGIB admitted to tertiary center where the study was conducted has improved over the years. In 2010 the management of patients was aligned to national and international guidelines. The exception is the administration of PPI treatment, which was not in accordance with these guidelines.

Patients who underwent emergency endoscopy had fewer days of hospitalization.

Systematic application of emergency endoscopy and combined endoscopic hemostasis have reduced the need for units transfused and duration of hospitalization.

Despite these improvements in treatment outcomes, due to the increasing severity of cases referred to the tertiary medical centre, we recorded an increase in mortality. However, mortality still remains around the average level reported in the literature.

## **Study 5. Factors influencing mortality in patients with NVUGIB.**

### **Introduction**

Despite advances in the management of patients with UGIB, the level of mortality in these patients remains high.

### **Aim**

The aim of the study is to identify factors associated with mortality in patients in the groups investigated.

### **Methods**

We included 1683 patients in was diagnosed – through endoscopy – with NVUGIB.

We selected 151 patients from among the patients with HDS who were not administered an endoscopy. For these, case history, physical examination data, laboratory tests, abdominal ultrasound and the calculation of the predictive etiologic score for variceal and NVUGIB (with a cut off of 0.968) allowed their inclusion in the category of patients with NVUGIB.

### **Results**

1. Patients who were performed an upper GI endoscopy

The age of patients who died was significantly higher (70 (59, 77) years) than that of survivors (60 (49, 71) years) ( $p < 0.001$ ).

The proportion of deaths was not significantly different between the two medical units ( $p = 0.3$ ).



Mortality due to hemorrhagic shock in the patients at the tertiary center was of 0.79% and at the municipal hospital of 1.64% ( $p = 0.26$ ).

The percentage of deaths did not differ between males and females ( $p = 0.4$ ), depending on the symptoms of hospitalization ( $p = 0.4$ ) or UGIB etiology ( $P = 0.4$ ).

Mortality correlated with the degree of anemia, Forrest classes, presence of cardiovascular ( $p = 0.001$ ) and respiratory ( $p = 0.003$ ) comorbidities, metabolic diseases ( $p = 0.02$ ), renal diseases ( $p < 0.001$ ), neoplasias other than digestive ( $p < 0.001$ ), presence of shock on admission ( $p < 0.001$ ) and ICU admission ( $p < 0.001$ ).

## 2. Patients without upper GI endoscopy.

The age of patients who died was significantly higher (73 (67.2, 83.7) years) than that of survivors (63 (48, 75) years).

Patients admitted to the tertiary centre had a significantly higher proportion of deaths than those in the municipal hospital ( $p = 0.001$ ).

Patients who died had haematemesis more frequently ( $p = 0.01$ ).

Mortality was higher in patients with cardiovascular comorbidities ( $p = 0.001$ ).

Mortality in patients who did not undergo upper GI endoscopy was significantly higher compared with those who underwent endoscopy in both time periods ( $p < 0.001$ ).

## Discussion

Patients with NVUGIB who died were older and had significant comorbidities more frequently compared with survivors. In addition, these patients displayed more frequently severe anemia and had endoscopic active bleeding lesions, which is consistent with the literature data on prognosis factors of UGIB severity<sup>4, 61-65</sup>.

Most patients in the tertiary centre who died had a hospitalization length of <24 hours and the main reason for the lack of endoscopic examination was the very serious general condition or death occurring before the patient reached the endoscopy service.

## Conclusions

The results of our study are consistent with the literature data. Patients with NVUGIB who died had significantly more frequently clinical, laboratory and endoscopic indicators of severity of upper gastrointestinal bleeding.

Mortality was significantly higher in patients who did not undergo upper GI endoscopy.

## Originality of the thesis

The importance of upper GI endoscopy and of endoscopic treatment in the management of UGIB is generally accepted by gastroenterologists. The impact on the evolution of UGIB has not yet been evaluated in our country. Thus, we performed a comprehensive retrospective study, which followed development of NVUGIB in a tertiary centre with regular diagnostic and therapeutic endoscopy compared with a municipal hospital where access to emergency endoscopy is lower. For this comparison, we chose two centres representative of everyday practice in Romania.

This is the only study in Romania that analyses comparatively the state of NVUGIB in a tertiary centre and in a municipal hospital. It is a retrospective study in which we observed more than 2200 patients in Cluj-Napoca and 488 patients in Hunedoara. First, there is a different occurrence of the variceal bleeding compared to non-variceal one in the two centres. Then, as expected, in the tertiary centre, the severity of NVUGIB cases was higher, assessed on the basis of the older age of patients, the higher number and greater severity of comorbidities, the severity of anemia, the presence of hemorrhagic shock on admission, more severe Forrest classes. However, by performing emergency endoscopy and methods of endoscopic hemostasis, the need for surgery

and mortality were the same in both medical facilities. We also observed a reduction in the duration of hospitalization, which perhaps influences positively hospital costs.

In addition, this study aimed to show the evolution trends in the management of patients with NVUGIB in both a specialized centre for gastroenterology and in a municipal hospital. We performed – within a 5 year time frame – a comparison of the changes in the causes of UGIB, of the profile of NVUGIB patients, and of medical and endoscopic therapy and its outcomes in these patients.