



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA Y MORTALIDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS

“Upper digestive bleeding and mortality in hospitalized patients with
COVID-19: a systematic review and meta-analysis”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

CAMILA LUCERO GRANDA CALDERÓN

MARIANA MARTEL HUERTA

ASESORES

JORGE LUIS ESPINOZA RÍOS

RAY WILLY TICSE AGUIRRE

LIMA – PERÚ

2021

JURADO

Presidente: Dr. Jaime Wilfredo Zegarra Piérola
Vocal: Dra. Adelina Zarela Lozano Miranda
Secretario: Dra. Guiliana Mas Ubillus

Fecha de Sustentación: 01 de setiembre del 2021

Calificación: 92

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Dr. Jorge Luis Espinoza Ríos

Departamento Académico de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado

Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0002-9293-8658

CO-ASESOR

Dr. Ray Willy Ticse Aguirre

Departamento Académico de la Unidad de Educación Médica de la Facultad de

Medicina Alberto Hurtado

Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0002-4568-5723

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a nuestras familias, quienes nos apoyaron durante toda la carrera; y a nuestros amigos, quienes nos acompañaron durante estos arduos años de esfuerzo y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores, por brindarnos sus conocimientos y orientarnos durante la elaboración de este trabajo; a nuestros padres y hermanos, por estar detrás de nosotras en cada paso de este largo camino; y a nuestra universidad, por la formación que nos permitió volvernos las profesionales que somos hoy en día.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No se requirió de financiamiento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. OBJETIVOS | 3 |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS | 4 |
| IV. RESULTADOS | 6 |
| V. DISCUSIÓN | 10 |
| VI. CONCLUSIONES | 14 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 15 |
| VIII. TABLAS Y FIGURAS | 21 |
| ANEXOS | |

RESUMEN

Antecedentes: No se ha determinado si la hemorragia digestiva aumenta la mortalidad en pacientes con COVID-19, pero se teme que el uso de anticoagulantes profilácticos afecte negativamente a estos sangrados y haya una mayor exposición al contagio al realizar endoscopías. **Objetivo:** Determinar la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y hemorragia digestiva y comparar el efecto del manejo endoscópico con el del tratamiento conservador. **Métodos y Materiales:** Se realizó una revisión sistemática según PRISMA de las bases de datos de PubMed, Ovid, Clinical Key y Cochrane. Se incluyeron pacientes hospitalizados con COVID-19, no gestantes, mayores de 18 años con y sin hemorragia digestiva, de estudios publicados entre el 01 de enero de 2020 y el 30 de abril de 2021. La calidad de los artículos fue evaluada con las escalas de Newcastle-Ottawa y de National Institutes of Health. Se usó Review Manager 5.4.1 de Cochrane para el metaanálisis. **Resultados:** Se encontró un OR 2,7 significativo para la mortalidad de pacientes COVID-19 expuestos a hemorragia digestiva (IC 95% [1,77-4,13], I² = 20%, y $p < 0,00001$) y un OR 2,04 significativo en el subanálisis de casos y controles (IC 95% [1,23-3,38], $p = 0,006$ e I² = 0%). Los resultados son cuestionables debido a los valores y pesos de cada estudio. **Conclusión:** No hay evidencia suficiente para asegurar que los pacientes con COVID-19 y hemorragia digestiva tengan una mortalidad mayor que aquellos sin sangrado. Parece haber una buena respuesta al manejo conservador.

Palabras claves: Hemorragia Gastrointestinal, Infecciones por Coronavirus, Mortalidad (DeCS).

ABSTRACT

Background: It hasn't been determined whether gastrointestinal hemorrhage increases mortality in COVID-19 patients, however the use of prophylactic anticoagulation for the infection is feared as it might negatively affect them due to increased bleeding and increase risk of infection due to performing endoscopies.

Objective: To determine the mortality in COVID-19 patients with digestive bleeding and to compare the effect on mortality of the endoscopic versus the conservative treatment.

Methods and Materials: A systematic review of the PubMed, Ovid, Clinical Key and Cochrane databases was made, according to PRISMA. Studies involving hospitalized patients older than 18 years old with COVID-19, not pregnant, with and without gastrointestinal hemorrhage, ranging from January 1st 2020 to April 30th 2021 were included. Their quality was assessed with the Newcastle-Ottawa and the National Institutes of Health scales. Cochrane's Review Manager 5.4.1 was used for the meta-analysis. **Results:** A significative OR of 2,7 was found concerning mortality of COVID-19 patients with digestive bleeding (CI 95% [1,77-4,13], $p < 0,00001$ and $I^2 = 20\%$). Another significative OR of 2,04 was found when doing a sub-analysis of the case-control studies (CI 95% [1,23-3,38], $p = 0,006$ and $I^2 = 0\%$). These results are questionable due to the values and weight of each study. **Conclusion:** There isn't enough evidence to confirm that COVID-19 patients with gastrointestinal hemorrhage have a higher mortality than those without it. There seems to be a good response to conservative therapy.

Keywords: Gastrointestinal Hemorrhage, Coronavirus Infections, Mortality (DeCS).

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ha afectado drásticamente a todo el mundo. Hasta el 20 de junio de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un total de 177 866 160 casos y 3 857 974 muertes. (1) A nivel nacional, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) informó sobre 2 036 449 casos y 191 073 muertes hasta el 22 de junio del presente año. (2)

Causada por la infección del virus SARS-CoV-2, la COVID-19 se presenta usualmente con fiebre y síntomas respiratorios (tos, expectoración y disnea), debido a la abundancia del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en los neumocitos tipo 2 de los alvéolos; puerta de entrada para este virus. (3) La presentación de síntomas extrapulmonares podría deberse a la presencia de este receptor en otros tejidos y órganos, incluyendo los intestinos (4); siendo los principales síntomas gastrointestinales náuseas, diarrea, y vómitos. En menor medida, se observan casos de hemorragia digestiva (HD). (5)

Existe un incremento de mortalidad en pacientes infectados que sufren de comorbilidades cardíacas, renales, hematológicas y hepáticas (6); pero no se ha visto este aumento en aquellos con HD. A pesar de su poca prevalencia en pacientes con COVID-19, se teme que el uso de anticoagulantes para tratar la coagulopatía por COVID-19 y otros medicamentos gastrolesivos (esteroides y AINEs) causen una mayor mortalidad por estos sangrados gastrointestinales. (7) Sin embargo, hay estudios que parecen indicar que estos fármacos no suponen un riesgo para la población mencionada. (7,8, 9)

Otro punto a tomar en cuenta, es la disminución de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como la endoscopia y la colonoscopia. Esta perjudicó el diagnóstico precoz de enfermedades gastrointestinales (cáncer y várices esofágicas), aumentando la mortalidad y complicaciones de los pacientes con dichos diagnósticos. (10) La reducción se evidenció en un estudio, en Gran Bretaña, donde el promedio de diagnósticos semanales de cáncer disminuyó 58,2% ($p < 0,001$). (11) Asimismo, gran proporción de aquellos pacientes con HD no severa prefirieron no asistir a centros de salud por el riesgo de contagio por SARS-CoV-2, arriesgándose a presentar complicaciones a largo plazo. (12)

Debido a la falta de información sobre la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y HD y las controversias respecto a su manejo se hizo una revisión sistemática y metaanálisis. Se espera que los resultados permitan obtener una perspectiva más clara sobre la evolución de esta población para la toma de decisiones respecto a su manejo. Así, se podría dar tratamiento médico a los pacientes que no requieran de una intervención endoscópica de emergencia; lo cual disminuiría la exposición a la que se someten tanto los pacientes como los profesionales de la salud durante los procedimientos y reduciría la carga de trabajo en el sistema de salud.

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan hemorragia digestiva (alta) tiene una mayor mortalidad en comparación con aquellos que no tienen hemorragia.

Objetivos específicos:

1. Determinar si la presencia de hemorragia digestiva (alta) en pacientes hospitalizados con COVID-19 aumenta la mortalidad.
2. Comparar la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y hemorragia digestiva que son sometidos a endoscopia con los que reciben tratamiento conservador.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios transversales, casos y controles, cohortes y series de casos; en español, inglés o alemán; en las bases de datos *PubMed*, *Ovid*, *Clinical Key* y *Cochrane*; usando los siguientes términos de búsqueda: (1) “*COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Coronavirus OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus*”, (2) “*gastrointestinal bleeding OR digestive bleeding OR GI bleeding*”. Se excluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, reportes de casos, estudios duplicados, estudios sin texto completo y estudios en idiomas no mencionados. (Figura 1) Dos investigadores revisaron de forma independiente los resultados de búsqueda. Se incluyó a pacientes hospitalizados con COVID-19 (abarcando UCI), no gestantes, mayores de 18 años con y sin HD, de estudios publicados entre el primero de enero de 2020 y el 30 de abril de 2021.

La información fue recolectada y registrada en una base de datos a la que solo los investigadores tuvieron acceso, para mantener un orden de selección. Una vez determinados los estudios elegibles por ambos investigadores, se levantó el ciego y se resolvieron los conflictos de opinión. Los criterios de elegibilidad fueron aplicados a los textos completos de los artículos incluidos en la muestra final y se buscaron los datos sobre mortalidad, realización de endoscopías y tratamiento conservador. Además, se recolectó información considerada relevante para la evolución de los pacientes, incluyendo el uso previo de anticoagulantes, el porcentaje de ingreso a UCI y la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados y así anticipar el riesgo de sesgos, se utilizó la escala de *Newcastle-Ottawa* para estudios de casos y controles.

(13) Al no existir un equivalente validado para series de casos, se tuvo que usar “la

herramienta de evaluación de calidad para series de casos” del *National Institutes of Health* (NIH). (14)

Se usó *Review Manager* 5.4.1 (RevMan) de Cochrane (15) para clasificar y organizar los datos obtenidos de los estudios seleccionados, además de analizar la confianza de estos. Se crearon gráficos *Forest plot* para definir la heterogeneidad y significancia de lo reportado en dichos estudios.

El protocolo de esta revisión sistemática y metaanálisis se encuentra registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, Perú, con el código 205492. No está disponible para su acceso externo a la institución. Fue aprobado por la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y su Oficina de Regulación y Valoración Ética de la Investigación en mayo de 2021.

IV. RESULTADOS

Revisión sistemática

Se obtuvieron 353 registros de búsqueda de las cuatro bases de datos mencionadas. Se excluyeron 48 estudios duplicados antes del tamizaje y 291 después del tamizaje por títulos y resumen. De los 14 estudios restantes, se excluyeron siete debido a la ausencia de datos sobre mortalidad; 3 de los cuales tenían además una población inadecuada. Así, se incluyeron siete estudios en la revisión final, originarios de Estados Unidos, España y China: dos casos y controles y cinco series de casos (Figura 1). (16)

Trindade, et al. hicieron una cohorte pareada de pacientes COVID-19 con y sin HD, determinando los factores de riesgo y mortalidad asociados al sangrado. (7) Si bien cumplía con los criterios de inclusión, no contaba con los datos brutos necesarios para poder ser incorporada en el metaanálisis. No se pudo contactar a los autores satisfactoriamente.

Demografía

Los siete estudios incluyeron 1327 pacientes con COVID-19; 153 con HD y 1174 sin sangrado. La edad promedio fue de $68,7 \pm 7,23$ años y el 55,8% (741) fueron de sexo masculino, en comparación con 44,2% (586) de sexo femenino (tabla 1). Solamente en los casos y controles, se dividió a los pacientes según su sexo dependiendo de si tuvieron HD o no. (17, 18) Los pacientes de sexo masculino tuvieron la mayoría de casos de HD (78 hombres y 46 mujeres), pero no se halló una asociación significativa entre su sexo y el riesgo de sangrado (OR 1,21; IC 95% 0,79-1,85, $p=0,37$).

Las comorbilidades encontradas en los pacientes estudiados se pueden apreciar en la tabla 2. Solo los casos y controles reportaron el antecedente de enfermedad gastrointestinal: ocho pacientes con úlcera péptica (18) y dos con enfermedad inflamatoria intestinal. (17) El único estudio en informar sobre HD previa fue el de *Martin, et al.*, la cual estuvo presente en 27% (11/41) de sus participantes con HD. (17)

Mortalidad

Hubo un total de 322/1327 defunciones, equivalentes al 24,2% de toda la población estudiada. La proporción de muertes en los pacientes con HD es mayor que la de aquellos sin sangrado; habiendo fallecido 54/153 con HD (35,3%) y 268/1174 sin HD (22,8%) (Tabla 3).

Manejo de la hemorragia digestiva

Martin, et al. reportaron que el 63,41% de sus pacientes recibió tratamiento conservador, 26,83% fueron sometidos a endoscopia diagnóstica y 9,76% a endoscopia terapéutica. (17) Similarmente, el 53,01% de los participantes de *González, et al.* recibió tratamiento conservador, 32,53% endoscopia diagnóstica y 14,46% terapéutica (18). (Figura 2)

Anticoagulación

El uso de anticoagulación terapéutica como indicación previa al internamiento se reportó en 39% de los pacientes con COVID-19 y HD de *Martin, et al.* Se encontró una diferencia significativa ($p < 0,001$) en el uso de anticoagulación entre los pacientes que sangraron durante la hospitalización (42%) en comparación con los que ingresaron con la HD (7%). (17) Se hizo un análisis multivariado, pero no se

encontraron asociaciones significativas entre estos fármacos y la HD alta ($p = 0,37$) o baja ($p = 0,77$). (17)

Complicaciones de pacientes con COVID-19 y hemorragia digestiva

Martin, et al. registraron el ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica en 23,17% de sus pacientes y transfusiones sanguíneas en 36,59% de estos. (17)

González et al. informaron sobre un ingreso a UCI del 10,8% de sus participantes. (18)

Metaanálisis sobre mortalidad

Se evaluó la calidad de los estudios seleccionados para disminuir el riesgo de sesgo al realizar el metaanálisis. Se usó la escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS) para los casos y controles, la cual consta de tres secciones y una calificación basada en estrellas (máximo 10). (Anexo 1) En este análisis, se consideró un puntaje mayor o igual a 7 como de alta calidad; el cual fue obtenido por los estudios evaluados (*Martin, et al., González, et al.*). (17, 18) (Tabla 4)

Para evaluar las series de casos, se usó la escala del *National Institutes of Health* (NIH), que posee 9 ítems; puesto que no se cuenta con una modificación validada de la escala NOS para este tipo de estudios. (Anexo 2) Se consideró un puntaje de 8-9 como de buena calidad, 5-7 de calidad aceptable y menor de 5, mala. Cuatro estudios fueron de buena calidad (19-22) y uno (*Tan, et al*) de mala calidad (23), el cual se excluyó para tener menor riesgo de sesgo. (Tabla 5) Los resultados obtenidos de los seis estudios incluidos en el metaanálisis fueron graficados en un *forest plot* (Figura 3) y se midió el efecto de la mortalidad por medio del *Odds Ratio* (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

El estudio de mayor peso en el análisis es el de *González, et al.*; que cuenta con el mayor número de población y presenta un OR 2,21; IC 95% (1,20-4,04); y $p = 0,01$; lo que indica que es significativo. (18) Sin embargo, la mayoría de intervalos de confianza del resto de estudios cruza la línea de efecto nulo, lo que les resta significancia. (17, 19-21) El intervalo de confianza de *Zhou, et al.* no cruza la línea de efecto nulo (OR 64,37; IC 95%; [3,65-1136,71]) y tiene un p significativo ($p = 0,004$) (22), pero la gran amplitud del IC pone en duda la veracidad de estos datos. Debido a los valores poco significativos de cinco de los seis estudios, se determinó que *González, et al.* tiene un bajo riesgo de sesgo (18) y los demás artículos tienen un mayor riesgo. (17, 19-22)

En total había 1195 pacientes con COVID-19 con y sin HD, de los cuales fallecieron 307. Hubo 52/151 (34,43%) defunciones en los participantes con HD y 255/1044 (24,42%) en aquellos sin HD. Respecto a la mortalidad en pacientes COVID-19 con HD, se obtuvo un OR combinado de 2,7 (IC 95% [1,77-4,13]; I² = 20%; y $p < 0,00001$); que asocia al sangrado como factor de riesgo. Se hizo un subanálisis de los casos y controles, porque tienen un mayor nivel de evidencia que las series de casos (Figura 4). Se obtuvieron 455 pacientes, con 32/124 defunciones en el grupo de HD y 48/331 en los controles. El OR calculado fue de 2,04, con IC 95% (1,23-3,38), $p = 0,006$ e I² = 0%.

V. DISCUSIÓN

La mortalidad de los pacientes con COVID-19 y HD en el presente metaanálisis aparenta ser mayor que la de aquellos sin sangrado (OR 2,7; $p < 0,00001$). No obstante, solo uno de los seis artículos presentó validez estadísticamente significativa (18). Consecuentemente es el estudio con mayor peso en ambos análisis, lo cual sugiere que influyó la significancia de los resultados finales. Por esto, no se puede afirmar que la HD sea un factor de riesgo para la mortalidad. *Zuin, et al.* realizaron una breve revisión sistemática y metaanálisis, donde encontraron un mayor riesgo significativo de muerte en sujetos con COVID-19 que experimentaron HD (OR 3,85; IC 95% [1,22–9,70]; $p= 0,004$). No obstante, reconocen las limitaciones de su estudio debido a la naturaleza de sus fuentes primarias y la pequeña muestra poblacional. (24)

Entre los estudios relacionados a la mortalidad en esta población, existe una serie de casos cuyos pacientes con COVID-19 y HD tuvieron una mortalidad no significativa de 21,7% (5/23); atribuida a la evolución de la infección mas no al sangrado. (25) Por otro lado, en una cohorte de pacientes con COVID-19 con y sin HD, sí se halló diferencia significativa respecto a la mortalidad si el sangrado ocurría durante la hospitalización (OR 1,58; IC 95% [1,06-2,34]: $p=0,02$) pero no si se presentaba al ingreso (OR 0,62; IC 95% [0,21-1,24]; $p=0,17$). (7) La literatura coincide con los resultados del análisis, pues no hay suficientes datos significativos para aseverar que la HD aumente la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Respecto al manejo de los pacientes con COVID-19 y HD, a causa de la pandemia, se produjo una disminución en la cantidad de procedimientos endoscópicos realizados para minimizar el riesgo de contagio de los pacientes y el personal. Una

encuesta internacional, hecha en 55 países, determinó una disminución total del 83% de estos procedimientos (82% en endoscopías altas y 85% en bajas) (10) y otra encuesta, hecha en 44 países, reportó un descenso en la frecuencia de endoscopías en el 99% de centros incluidos. (26) Esto se asocia a un menor número de pacientes que acuden por la cuarentena, al cese de intervenciones electivas (27) y priorización de las de urgencia y emergencia (28), una menor cantidad de personal disponible y a la redistribución de materiales y recursos humanos a áreas COVID-19. (29) En lo que respecta a Perú, se cuenta con escasa información publicada, pero un hospital público reportó la realización de 0,68 endoscopías de emergencia diarias, en comparación con 1,18 previas a la pandemia. (30)

Debido a las limitaciones para realizar endoscopías, varios pacientes con COVID-19 y HD fueron sometidos a un tratamiento conservador. Comparando su respuesta con el tratamiento endoscópico, una revisión sistemática hecha por *Iqbal, et al.* encontró que el 59% (75/127) de los pacientes fueron sometidos a tratamiento conservador; mientras que solo 10,2% requirieron endoscopia terapéutica. (31) Se halló una mortalidad de 19,1%, atribuida casi totalmente a la COVID-19; solo una muerte estuvo relacionada a la HD. (31) En otro estudio, se observó que ninguno requirió endoscopia (0/24); ya que todos respondieron al tratamiento conservador y no se reportó mortalidad a los 5 días. (32). En contraste, un abstracto sobre el manejo de 68 pacientes con COVID-19 y HD, publicado por el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) tras su reunión anual del 2020, determinó una mortalidad mayor pero no significativa ($p = 0,22$) en aquellos que recibieron solo tratamiento conservador (23/54) en comparación con los que tuvieron endoscopias diagnósticas (3/14). (33)

En el presente análisis, los resultados encontrados respecto al manejo de estos pacientes concuerdan con la literatura descrita. (17, 18) Se puede suponer que el tratamiento conservador es viable en pacientes hemodinámicamente estables y cuyo sangrado logre controlarse con las medidas tomadas dentro de un lapso apropiado. Además, se puede inferir que el tratamiento endoscópico no es necesario en la mayoría de casos de HD en pacientes con COVID-19; pareciendo ser el virus el principal factor de riesgo para un desenlace desfavorable.

La anticoagulación se utiliza como contramedida al estado protrombótico inducido por COVID-19. Una de las controversias en el manejo de estos pacientes es si su indicación representa un riesgo para la HD. Un estudio en pacientes infectados y anticoagulados halló hemorragia digestiva en 12/60 de sus participantes, pero la mortalidad atribuida a estos sangrados no fue significativa ($p = 1,00$). (34) Se describe una asociación independiente en los pacientes COVID-19, no relacionada con HD, entre anticoagulación terapéutica y aumento de mortalidad (OR 6,16; IC 95% [2,96-12,83]; $p \leq 0.0001$), pero no con dosis profiláctica. (35) Por el contrario, *Nadkarni, et al.* reportan un efecto protector de la dosis terapéutica en pacientes con SARS-CoV-2, con una disminución significativa del 47% del riesgo de mortalidad en hospitalizados ($p < 0,001$). (35) *Trindade, et al.* no hallaron una diferencia significativa de sangrado gastrointestinal entre los que recibieron anticoagulantes y los que no (OR 1,14; $p = 0,5109$), pero la naturaleza del estudio no permitió determinar si la dosis era profiláctica o de tratamiento; aunque se estima que la mayoría eran profilácticas. (7) De forma parecida, lo descrito por *Martin, et al.*, no encontró asociaciones significativas entre el uso de anticoagulantes y HD. (17) No existe evidencia suficiente para determinar si su uso profiláctico o terapéutico

incrementa la mortalidad, pero la literatura publicada parece indicar que la dosis profiláctica no conlleva repercusiones negativas en el sangrado.

Respecto a las complicaciones de los pacientes con COVID-19 y HD que potencialmente podrían aumentar la mortalidad, *Trindade, et al.* registraron un ingreso a UCI del 45,71% (96/210) de los pacientes hospitalizados con HD y encontraron que no hubo una diferencia significativa sobre la necesidad de ventilación mecánica entre pacientes con y sin HD. (7) Además, se vio que 46% de sus participantes con HD requirieron transfusión sanguínea de dos paquetes globulares en promedio. (7) En los resultados también se obtuvieron datos sobre complicaciones (17, 18), pero no son suficientes para hacer una comparación.

Este estudio no está exento de limitaciones. La falta de acceso a otras bases de datos y del conocimiento del idioma chino evitaron que se incluyeran más artículos que podrían haber beneficiado el análisis. Además, no se basó en ensayos clínicos aleatorizados, los cuales le dan mayor nivel de evidencia a cualquier metaanálisis. En cambio, se incluyeron series de casos y casos y controles. No se pudo determinar el impacto en el requerimiento de UCI ni la causa de la mayoría de sangrados. Los estudios en general tienen reportes deficientes en la información necesaria para los objetivos específicos que fueron planteados: mortalidad, y comparación entre tratamiento endoscópico y manejo conservador.

En el protocolo no se había especificado las escalas que se iban a utilizar para la evaluación de calidad de los estudios previo al metaanálisis. En este caso, se usó la de *Newcastle-Ottawa* para casos y controles y la del NIH para series de casos.

Para el metaanálisis se utilizó el programa *Review Manager* (RevMan) versión 5.2.
Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.

No se requirió financiamiento. No se encontraron conflictos de interés.

No se encuentran disponibles para acceso público los datos utilizados en este metaanálisis ni las plantillas de recolección de datos para la revisión sistemática.

VI. CONCLUSIONES

La evidencia actual es insuficiente para afirmar que la HD aumente la mortalidad de los pacientes con COVID-19. Por otro lado, sugiere que la mayoría de pacientes responden a tratamiento conservador y no requieren endoscopia terapéutica; por lo cual no supone un riesgo realizar menos procedimientos para disminuir la exposición al SARS-CoV-2.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 June 2021 [Internet] Who.int. 2021. [Accedido el 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>
2. Ministerio de Salud. Sala situacional COVID-19 Perú [Internet]. covid19.minsa.gob.pe. 2021 [Accedido el 24 de junio de 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(2):106024.
4. Monkemüller K, Fry L, Rickes S. Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(4):383-388.
5. Ye L, Yang Z, Liu J, Liao L, Wang F. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: A systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;36(6):1414-22.
6. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson C, Li R, Sigurslid H *et al*. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875-1883.
7. Trindade A, Izard S, Coppa K, Hirsch J, Lee C, Satapathy S. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med*. 2021;289(6):887-94.

8. Martin T, Wan D, Hajifathalian K, Tewani S, Shah S, Mehta A *et al.* Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1609-16.
9. Mauro A, De Grazia F, Lenti M, Penagini R, Frego R, Ardizzone S *et al.* Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3): 101521.
10. Parasa S, Reddy N, Faigel D, Repici A, Emura F, Sharma P. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Endoscopy: An International Survey of 252 Centers From 55 Countries. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1579-81.
11. Rutter M, Brookes M, Lee T, Rogers P, Sharp L. Impact of the COVID-19 pandemic on UK endoscopic activity and cancer detection: a National Endoscopy Database Analysis. *Gut.* 2020;70(3):537-43.
12. Schmiderer A, Schwaighofer H, Niederreiter L, Profanter C, Steinle H, Ziachehabi A, *et al.* Decline in acute upper gastrointestinal bleeding during COVID-19 pandemic after initiation of lockdown in Austria. *Endoscopy.* 2020;52(11):1036-8.
13. Wells, George & Shea, Beverley & O'Connell, D. & Peterson, je & Welch, Vivian. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of case-control studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital Research Institute; 2011 [accedido el 24 de mayo de 2021.] Disponible en http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools [<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>].

15. Review Manager (RevMan) versión 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
17. Martin T, Wan D, Hajifathalian K, Tewani S, Shah S, Mehta A, *et al.* Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterolog.* 2020;115(10):1609-16.
18. González R, Jacob J, Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, González del Castillo J, *et al.* Incidence, Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients With COVID-19. *J Clin Gastroenterolog.* [Internet] 2020 [Accedido el 15 de abril de 2021]. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001465 [Publicación anticipada en línea]
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
20. Zhang L, Han C, Zhang S, Duan C, Shang H, Bai T *et al.* Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: Impact on disease course and in-hospital mortality. *J Gastroenterolog Hepatol.* 2020;36(2):421-9.
21. Wang Z, Shu C, Ran X, Xie C, Zhang L. Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in a Designated ICU: Clinical Features and Predictors for Mortality. *Risk Manag Healthc Polic.* 2020;13:833-45.

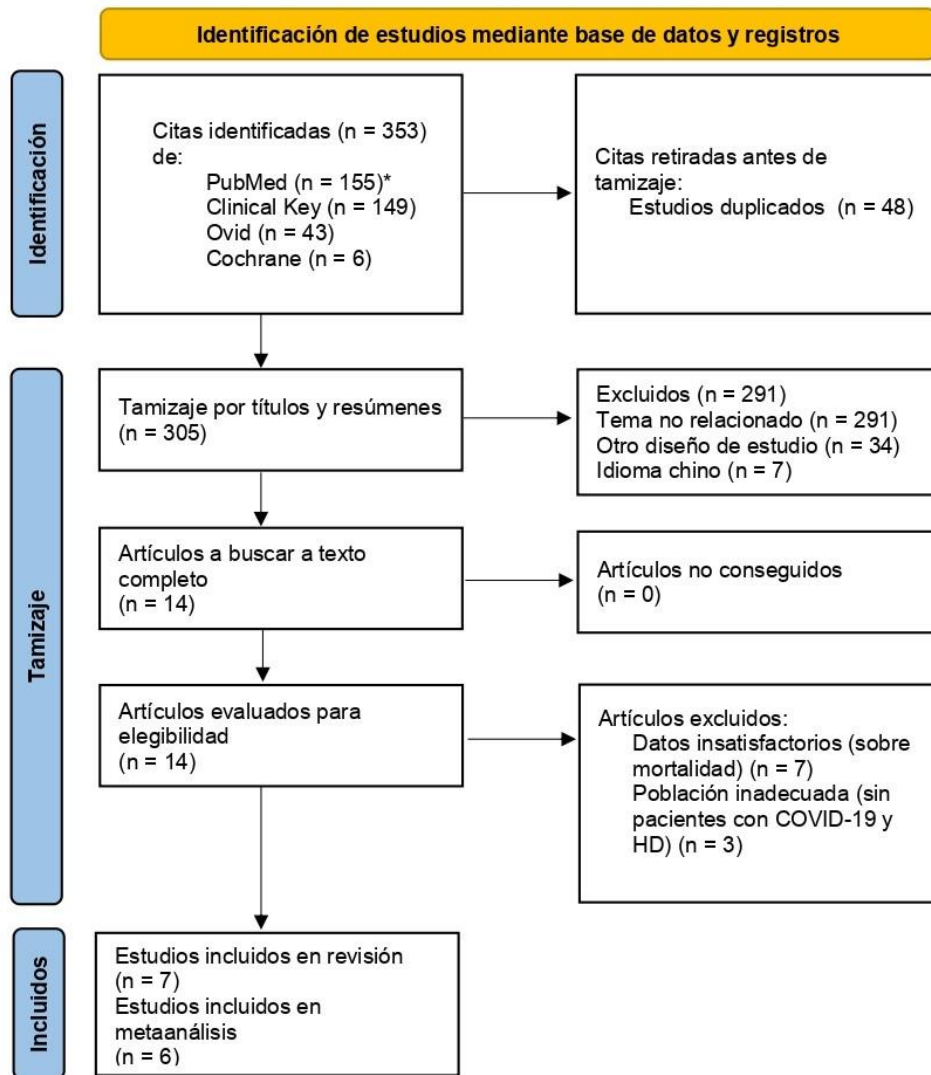
22. Zhou S, Mi S, Luo S, Wang Y, Ren B, Cai L *et al.* Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear, Nose & Throat J.* 2020;100(2S):140S-147S.
23. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y *et al.* Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med.* 2020;1(1):128-138.
24. Zuin M. Higher risk of death in COVID-19 patients complicated by gastrointestinal bleeding events: a meta-analysis. *Minerva Gastroenterol.* 2021.
25. Mauro A, De Grazia F, Lenti M, Penagini R, Frego R, Ardizzone S, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* [Internet] 2021;45(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740120302163>
26. Alborai M, Piscoya A, Tran Q, Mendelsohn R, Butt A, Lenz L *et al.* The global impact of COVID-19 on gastrointestinal endoscopy units: An international survey of endoscopists. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(3):156-61.
27. Goenka M, Afzalpurkar S, Ghoshal U, Guda N, Reddy N. Impact of COVID-19 on gastrointestinal endoscopy practice in India: a cross-sectional study. *Endosc Int Open.* 2020;08(07):E974-9.
28. Żorniak M, Sirtl S, Mahajan U, Stubbe H, Chapula M, Wosiewicz P *et al.* Influence of COVID-19 pandemic on endoscopic procedures in two European large-capacity endoscopy units: "keep calm, keep safe and scope on"?. *Dig*

- Dis. [Internet] 2020 [Accedido el 28 de junio de 2021]. DOI: 10.1159/000511076 [Publicación anticipada en línea]
29. Belle A, Barret M, Bernardini D, Tarrerias A, Bories E, Costil V *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on gastrointestinal endoscopy activity in France. *Endoscopy*. 2020;52(12):1111-5.
 30. Benites-Goñi H, Pascacio-Fiori M, Monge Del Valle F, Plácido Damián Z, Gonzáles Carazas E, Padilla Espinoza M *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic in the time to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Rev Gastroenterol Peru*. 2020;40(3):219-23.
 31. Iqbal U, Anwar H, Siddiqui H, Khan M, Kamal F, Confer B, *et al.* Acute Gastrointestinal Bleeding in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc*. [Internet] 2021 [Accedido el 02 de julio de 2021]. DOI: 10.5946/ce.2021.071 [Publicación anticipada en línea]
 32. Shalimar E, Vaishnav M, Elhence A, Kumar R, Mohta S, Palle C *et al.* Outcome of Conservative Therapy in Coronavirus disease-2019 Patients Presenting With Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(3):327-333.
 33. Nawaz M, Bashir M, Celdir M, Crowe B, Zivari K, Al-Ani F *et al.* S0611 Gastrointestinal Bleeding in Patients With COVID-19: Outcomes With and Without Endoscopic Evaluation. *Am J Gastroenterolog*. 2020;115(1):S306-S306.
 34. Musoke N, Lo K, Albano J, Peterson E, Bhargav R, Gul F *et al.* Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;196:227-30.

35. Nadkarni G, Lala A, Bagiella E, Chang H, Moreno P, Pujadas E *et al.* Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1815-26.

VIII. TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



*8 referencias adicionales fueron identificadas por búsqueda directa, incluyendo bibliografía de las referencias revisadas. 3 fueron excluidas después de la revisión de texto completo y 5 fueron incluidas.

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (16)

Tabla 1: Demografía poblacional de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

| Estudios | Tipo de estudio | País | Total de participantes | | Edad | | Sexo | |
|---------------|-------------------|----------------|------------------------|--------|--------|--------|--------------------------------|------------------------------|
| | | | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD |
| Martin 2020 | Casos y controles | Estados Unidos | 82 | 41 | 67.6 | 68.7 | M: 54 (66) F: 28 (34) | M: 27 (66) F: 14 (34) |
| González 2020 | Casos y controles | España | 249 | 83 | 64 | 77 | M: 139 (61.4) F: 11 (38.6) | M: 51 (55.8) F: 32 (44.2) |
| Tan 2020 | Serie de casos | China | 130 | 2 | 55.5 | | M: 59 (45) F: 73 (55) | |
| Wang 2020 | Serie de casos | China | 54 | 5 | 67.4 | | M: 38 (64.4) F: 21 (35.6) | |
| Yang 2020 | Serie de casos | China | 50 | 2 | 59.7 | | M: 35 (67) F: 17 (33) | |
| Zhang 2020 | Serie de casos | China | 397 | 12 | 65 | | M: 234 (57.2) F: 175 (42.8) | |
| Zhou 2020 | Serie de casos | China | 212 | 8 | 59.5 | | M: 104 (47.3) F: 116 (52.7) | |

M: masculino, F: femenino.

Tabla 2: Comorbilidades de los pacientes de los estudios incluidos.

| Estudios | Hipertensión | | Diabetes | | Dislipidemia | | Enfermedad cardiovascular | | Enfermedad renal | | Enfermedad pulmonar | | Enfermedad hepática | | Malignidad | | Enfermedad gastrointestinal | | Antecedente de HD | |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|------------------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|----------|------------|-----------|-----------------------------|------------|-------------------|---------|
| | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD |
| Martin 2020 | 27 (66) | 49 (60) | 15 (37) | 26 (32) | - | - | 10 (24) | 20 (24) | 9 (22) | 17 (21) | EPOC/Asma: 5 (12) | EPOC/Asma: 13 (16) | 2 (5) | 2 (2) | 11 (27) | 12 (15) | EII: 0 (0) | EII: 2 (5) | 4 (5) | 11 (27) |
| González 2020 | 117 (47) | 57 (68.7) | 49 (19.7) | 29 (34.9) | 93 (37.3) | 36 (43.4) | 21 (8.4) | 13 (15.7) | 26 (10.4) | 20 (24.1) | EPOC: 23 (9.2) Asma: 24 (9.6) | EPOC: 12 (14.5) | 10 (4) | 10 (12) | 25 (10) | 16 (19.3) | UP: 3 (1.2) | UP: 5 (6) | - | - |
| Tan 2020 | - | - | 16 (12) | - | 9 (7) | - | 44 (33) ECV: 5 (4) | - | - | - | Tuberculosis: 3 (2) | - | Cirrosis: 2 (2) Esteatosis: 7 (5) | - | - | - | - | - | - | - |
| Wang 2020 | 31 (52.5) | - | 15 (25.4) | - | - | - | 13 (22) | - | - | - | 8 (13.6) Fumadores: 9 (15.3) | - | 4 (6.78) | 3 (5.1) | - | - | - | - | - | - |
| Yang 2020 | - | - | 9 (17) | - | - | - | ECV: 7 (13.5) ECC: 5 (10) | - | - | - | EPOC: 4 (8) Fumadores: 2 (4) | - | - | 2 (4) | - | - | - | - | - | - |
| Zhang 2020 | 208 (50.9) | - | 91 (22.2) | - | - | - | 49 (12) ECV: 25 (6.1) | - | 12 (2.9) | - | EPOC: 23 (5.6) | - | 8 (2) | 28 (6.8) | - | - | - | - | - | - |
| Zhou 2020 | 83 (37.7) | - | 34 (15.5) | - | - | - | 25 (11.4) ECV: 8 (3.6) | - | 4 (1.8) | - | EPOC: 4 (1.8) Fumadores: 20 (9.1) | - | Consumo de alcohol: 13 (5.9) | 16 (7.3) | - | - | - | - | - | - |

HD: hemorragia digestiva, CV: cardiovascular, ECV: enfermedad cerebrovascular, ECC: enfermedad cardiaca crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, UP: úlcera péptica. Valores porcentuales entre paréntesis “()”.

Tabla 3: Mortalidad de pacientes con COVID-19 con y sin hemorragia digestiva.

| Estudios | Total de participantes | | Mortalidad | |
|---------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | Sin HD | Con HD | Sin HD | Con HD |
| Martin 2020 | 82 (66,67%) | 41 (33,33%) | 13 (15,85%) | 10 (24,39%) |
| González 2020 | 249 (75,00%) | 83 (25,00%) | 35 (14,06%) | 22 (26,51%) |
| Tan 2020 | 130 (98,48%) | 2 (1,51%) | 13 (10,00%) | 2 (100,00%) |
| Wang 2020 | 54 (91,52%) | 5 (8,47%) | 37 (68,52%) | 4 (80,00%) |
| Yang 2020 | 50 (96,15%) | 2 (3,85%) | 30 (60,00%) | 2 (100,00%) |
| Zhang 2020 | 397 (97,07%) | 12 (2,93%) | 96 (24,18%) | 6 (50,00%) |
| Zhou 2021 | 212 (96,36%) | 8 (3,63%) | 44 (20,75%) | 8 (100,00%) |
| Total | 1174 | 153 | 268 | 54 |

HD: hemorragia digestiva.

Figura 2: Manejo de la hemorragia digestiva de pacientes con COVID-19.

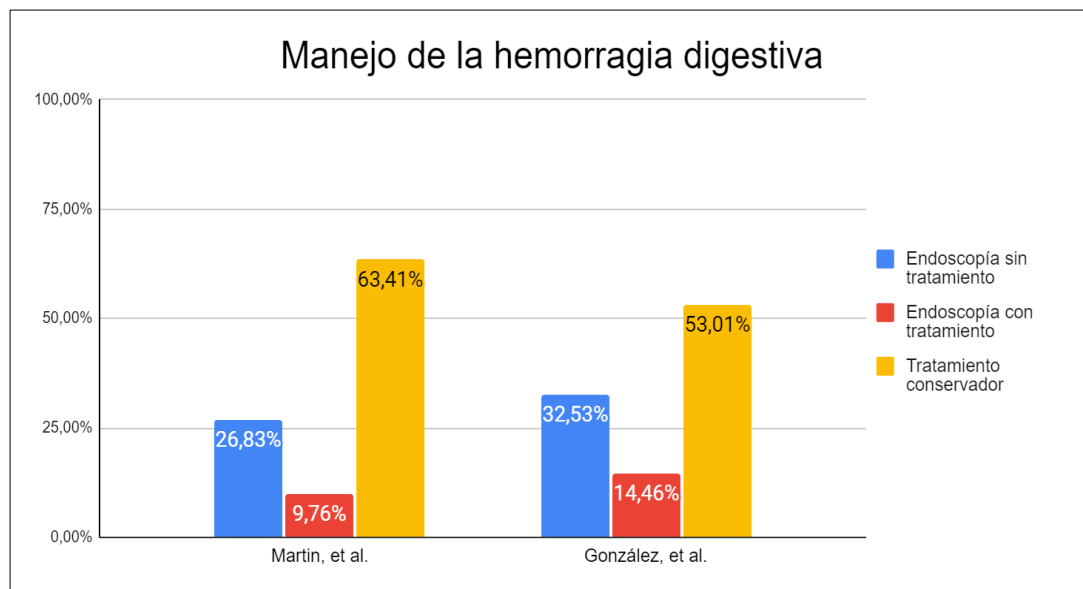


Tabla 4: Evaluación de calidad de los casos y controles según la escala de *Newcastle-Ottawa*

| Estudio | Selección | Comparabilidad | Exposición | Estrellas | Calidad |
|-------------------------|-----------|----------------|------------|-----------|---------|
| Martin, <i>et al.</i> | 3 | 2 | 2 | 7 | Alta |
| González, <i>et al.</i> | 3 | 2 | 2 | 7 | Alta |

Ver Anexo 1.

Tabla 5: Evaluación de calidad de las series de casos según la escala del NIH.

| Estudio | ÍTEMS | | | | | | | | | TOTAL | Calidad |
|----------------------|-------|---|----|---|---|---|----|---|---|-------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | | |
| Tan, <i>et al.</i> | Y | Y | NR | Y | N | N | NR | N | N | 3 | Mala |
| Yang, <i>et al.</i> | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | 8 | Buena |
| Zhang, <i>et al.</i> | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | 9 | Buena |
| Wang, <i>et al.</i> | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | Y | Y | 8 | Buena |
| Zhou, <i>et al.</i> | Y | Y | Y | Y | Y | Y | NR | Y | Y | 8 | Buena |

ÍTEMS

1. ¿Se describió claramente la pregunta o el objetivo del estudio?
2. ¿La población del estudio fue clara y completamente descrita, incluyendo la definición del caso?
3. ¿Los casos fueron consecutivos?
4. ¿Los sujetos fueron comparables?
5. ¿La intervención fue claramente descrita?
6. ¿Fueron los resultados medidos claramente definidos, válidos, confiables e implementados consistentemente en todos los participantes?
7. ¿El periodo de seguimiento fue el adecuado?
8. ¿Los métodos estadísticos fueron bien descritos?
9. ¿Los resultados fueron bien descritos?

Y: sí; N: no; NR: no reportado.

Ver Anexo 2.

Figura 3: Mortalidad de pacientes COVID-19 con hemorragia digestiva

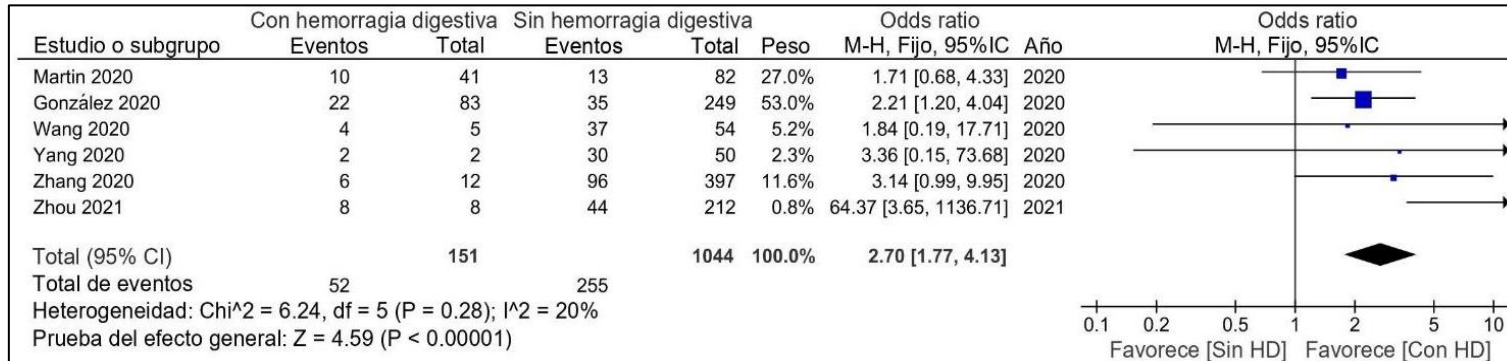
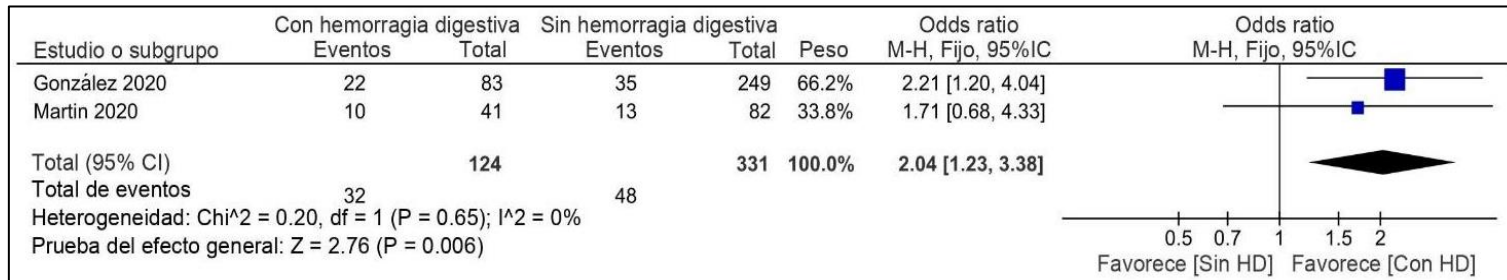


Figura 4: Mortalidad de pacientes COVID-19 con HD de los casos y controles



ANEXOS

ANEXO 1: ESCALA DE *NEWCASTLE OTTAWA* (NOS)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation *
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases *
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls *
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) *
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview where blind to case/control status *
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes *
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups *
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

ANEXO 2: ESCALA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (NIH)

| Criteria | Yes | No | Other (CD, NR, NA)* |
|--|------------|-----------|--------------------------------|
| 1. Was the study question or objective clearly stated? | | | |
| 2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition? | | | |
| 3. Were the cases consecutive? | | | |
| 4. Were the subjects comparable? | | | |
| 5. Was the intervention clearly described? | | | |
| 6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? | | | |
| 7. Was the length of follow-up adequate? | | | |
| 8. Were the statistical methods well-described? | | | |
| 9. Were the results well-described? | | | |
| Quality Rating (Good, Fair, or Poor) | | | |
| Rater #1 initials: | | | |
| Rater #2 initials: | | | |
| Additional Comments (If POOR, please state why): | | | |

***CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported**