



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA ” BUCUREȘTI**

**MANAGEMENT DE DIAGNOSTIC ȘI  
TRATAMENT ÎN ULCERUL HEMORAGIC  
GASTRO-DUODENAL**

**REZUMATUL TEZEI DE  
DOCTORAT**

**DOCTORAND AHED EL-KHATIB**

*Conducător științific*

*Prof.Univ.dr.Sorin Oprescu*

**București 2017**

# CUPRINS

## I PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE.....	6
CAPITOLUL I. ELEMENTE DE ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE ALE TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR	
1.1 Generalități.....	9
1.2 Localizarea stomacului.....	9
1.3 Mijloacele de susținere ale stomacului.....	10
1.4 Configurația externă.....	10
1.5 Raporturile stomacului.....	12
1.6 Vascularizația stomacului.....	13
1.7 Inervația stomacului.....	14
1.8 Anatomia duodenului.....	15
1.9 Histologia stomacului și duodenului.....	16
CAPITOLUL II. CORELAȚII FIZIOPATOLOGICE ȘI CLINICE ÎN BOALA ULCEROASĂ GASTRO-DUODENALĂ	
2.1 Clasificarea Johnson.....	20
2.2 Helicobacter Pylori.....	23
2.3 Antiinflamatoarele nesteroidiene.....	24
2.4 Leziuni gastrice induse de stres.....	25
CAPITOLUL III. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ȘI PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN ULCERUL GASTRO-DUODENAL HEMORAGIC	
3.1 Definiție.....	27
3.2 Prezentare clinică.....	27
3.3 Principii de tratament.....	28
3.4 Tratamentul endoscopic-generalități .....	30.

3.5 Pregătirea pre-endoscopică.....	31
3.6 Momentul optim pentru endoscopie.....	32
3.7 Terapie prin injectare.....	32
3.8 Terapii mecanice.....	34
3.9 Terapii termice.....	35
3.10 Tratamentul chirurgical.....	35
3.11 Embolizarea transarterială ca alternativă la intervenția chirurgicală.....	41

## **II PARTEA SPECIALĂ**

### **CAPITOLUL IV. ANALIZA ȘI VALIDAREA (STUDIUL PROPRIU) SISTEMELOR DE EVALUARE A HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE**

4.1 Introducere .....	43
4.2 Materiale și metodă.....	44
4.3 Analiza statisticii demografice.....	45
4.4 Scoruri endoscopice.....	55
4.5 Rezultatele clasificării Forrest.....	61
4.6 Rezultatele scorului GBS.....	67
4.7 Concluziile capitolului.....	72

### **CAPITOLUL V. PROPUNEREA ȘI EVALUAREA UNUI SCOR PREDICTIV PENTRU NEVOIA DE SECOND LOOK ÎN ULCERELE GASTRO-DUODENALE HEMORAGICE**

5.1 Introducere.....	74
5.2 Determinanți ai scorului propriu pp-FIHUA.....	75
5.3 Materiale și metode.....	79
5.4 Rezultate și discuții .....	81
5.5 Stabilirea scorului pp-FIHUA.....	84
5.6 Concluziile capitolului.....	95

CAPITOLUL VI. ALGORITM DE MANAGEMENT AL ULCERELOR GASTRO-DUODENALE COMPLICATE HEMORAGIC .....	96
6.1 Introducere.....	96
6.2 Elaborarea protocolului.....	96
6.3 Momentul triajului .....	101
6.4 Algoritm de management .....	103
6.5 Concluzia capitolului.....	107
CONCLUZII.....	108
BIBLIOGRAFIE.....	112

## INTRODUCERE

Deși introducerea inhibitorilor de pompă protonică la finele anilor '80 au revoluționat tratamentul afecțiunilor ulceroase și au minimizat până aproape de suprimare anumite indicații chirurgicale, rămân totuși de actualitate complicațiile redutabile ale ulcerului gastro-duodenal care încă apelează la intervenția chirurgicală de urgență și anume perforația și hemoragia nerezolvabilă endoscopic. În pofida avantajelor indubitabile ale introducerii de molecule noi pentru inhibarea secreției acide, afecțiunile peptice rămân o problemă de sănătate publică importantă în toate țările lumii; numai în SUA sunt diagnosticate anual circa jumătate de milion de cazuri de boală ulceroasă peptică și circa 4 milioane de pacienți suferă de o formă de recurență a acesteia. Dintre aceștia o parte ajung să dezvolte complicații hemoragice și mai puțin perforative, hemoragiile tractului digestiv superior situându-se undeva la o incidență între 50-170 de cazuri la suta de mii de locuitori.

Teza de doctorat își centrează atenția pe managementul hemoragiilor gastro-duodenale și încearcă să explice fiziopatologia din spatele deciziilor terapeutice din protocoalele abordate. De asemenea, dorește să popularizeze cele mai noi decizii consensuale cu privire la tratamentul ulcerului hemoragic și să contribuie prin partea specială la studiul scorurilor de stratificare a pacienților și metodelor endoscopice optime de hemostază în serviciile de urgență. Întreaga lucrare are ca fundament de documentare medicina bazată pe dovezi și publicații și comunicări de impact.

Am structurat conținutul într-o manieră intuitivă, pornind de la elemente de anatomie și histologie ale tractului gastrointestinal superior care să ofere baza pentru aprofundarea particularităților etiopatogenice ale ulcerului gastro-duodenal, complicațiilor sale hemoragice, perforative și penetrante, precum și a capcanelor clinice întâlnite în camera de gardă (pneumoperitoneu în bursa omentală, diagnostic diferențial în perforații fără pneumoperitoneu, semnificația hematemezei, rolul lavajului, contraindicații ale endoscopiei). Ulterior am prezentat corelațiile fiziopatologice, precum și bazele farmacologice ale terapiei acute și profilactice.

Pe parcursul prezentării am atins câteva puncte relevante pentru problema de sănătate publică pe care o reprezintă patologia ulceroasă împreună cu complicațiile ei, de la

presiunea economică asupra sistemelor de sănătate până la morbiditatea generată la nivel individual.

Plecând de la principalele manifestări care însoțesc sângerările gastro-duodenale, am particularizat evaluarea, diagnosticul și tratamentul ulcerului gastro-duodenal hemoragic pe baza ghidurilor terapeutice și am analizat paradigme care de-a lungul timpului au fost înlocuite, revalidate sau sunt încă disputate la nivel de specialiști.

Ultimul capitol din partea generală este o trecere în revistă a principalelor indicații chirurgicale, dar pune accentul pe terapiile minim invazive endoscopice care în ultimele două decenii au revoluționat managementul general al afecțiunilor peptice și implicit și pe cel al complicațiilor acestora.

Dorința de a încuraja folosirea pe scară cât mai largă a minim invazivului pentru reducerea morbidității și mortalității asociate cu urgențele hemoragice gastro-duodenale se reflectă și în studiul clinic individual efectuat în cadrul departamentului Chirurgie IV din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, studiu care arată ca dozele mici de adrenalină nu sunt mai puțin eficiente în hemostază decât dozele mari dacă sunt aplicate în asociere cu altă modalitate, însă pot reduce precipitarea evenimentelor cardiovasculare adverse. Am făcut o analiză a principalelor scoruri utilizate în țările vest europene și am încercat validarea acestora pe cohorta noastră de studiu. Pe baza analizelor statistice am elaborat un scor propriu pe care îl utilizăm pentru a stratifica pacienții care necesită endoscopii iterative. Acest scor se poate extrapola pentru calcularea riscului de resângerare, a nevoii de intervenție, de dezvoltare a complicațiilor sau de deces.

După prezentarea datelor obținute din cercetarea proprie am considerat utile câteva remarci cu privire la imaginea de ansamblu asupra evaluării, managementului și tratamentului ulcerelor gastro-duodenale hemoragice și am elaborat o propunere de protocol pentru tratamentul acestora în unitatea noastră de primiri urgențe.

# CAPITOLUL I

## ELEMENTE DE ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE ALE TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR

Tubul digestiv este un sistem anatomico-funcțional continuu și unitar care se întinde de la orificiul bucal până la cel anal. Deși din punct de vedere biologic este privit ca o unitate indivizibilă, din considerente didactice este acceptată diviziunea lui pe criterii anatomice, funcționale, histologice, embriologice, etc. În acest sens, pentru o mai bună înțelegere, capitolul tratează separat elementele de anatomie, fiziologie, fiziopatologie și histologie, însă corelează informația cu aspecte clinice pentru a evidenția particularitățile care conduc la apariția, întreținerea, tratamentul și uneori complicarea bolii ulceroase gastro-duodenale. O recapitulare structurată a anatomiei stomacului și duodenului în care se detaliază localizarea, mijlocele de susținere, configurația externă, raporturile stomacului, vascularizația și inervația stomacului și duodenului, este urmată de noțiunile fundamentale de histologie în vederea înțelegerii proceselor fiziopatologice descrise în capitolele următoare. Modalitatea de prezentare a noțiunilor are în vedere explicarea unor noțiuni cu mare importanță funcțională, precum joncțiunea eso-gastrică, joncțiunea scuamo-columnară și aria cardială, noțiunea de lojă gastrică și motivele disputării existenței acesteia. Se evidențiază zonele cu vascularizație bogată față de cele cu vascularizație deficitară pentru a înțelege deciziile de tehnică și tactică chirurgicală din secțiunea rezervată tratamentului chirurgical. În ceea ce privește elementele de histologie, se clarifică straturile constitutive ale stomacului și duodenului, aspectul macroscopic și microscopic, punând-se accent pe particularitățile structurale întâlnite în diferite arii ale stomacului de aici derivând caracteristicile funcționale.



## CAPITOLUL II

### CORELAȚII FIZIOPATOLOGICE ȘI CLINICE ÎN BOALA ULCEROASĂ GASTRO-DUODENALĂ

Capitolul rezervat corelațiilor fiziopatologice și clinice în ulcerele gastro-duodenale debutează cu clasificarea ulcerelor după Johnson, urmând să prezinte mecanismele care stau la baza apariției ulcerelor, să descrie anatomo-patologia acestora și să coroboreze prezentarea clinică cu datele anatomice, fiziopatologice și histopatologice.

În cazul ulcerelor gastrice, Johnson a elaborat o clasificare bazată pe localizarea ulcerului la nivel stomacal, descoperind că cel mai adesea ulcerele au o localizare în apropierea micii curburi. Această constatare empirică a determinat o serie de cercetători să încerce să descopere un mecanism care stă la baza acestei evidențe. Walder și colaboratorii au efectuat numeroase studii pe vascularizația stomacului și au ajuns la concluzia că din cauza particularităților anatomice mica curbură este mai predispusă apariției ulcerelor .

Tradițional este acceptat că leziunile mucoale gastro-duodenale apar ca o consecință a perturbării echilibrului dintre factorii protectori și factorii de agresiune. Atât pepsina cât și acidul clorhidric, bila, alcoolul, medicația antiinflamatoare, infecția cu *Helicobacter Pylori* și perturbările motilității tractului digestiv constituie factori independenți de agresiune asupra mucoasei gastrointestinale, asocierea lor generând o probabilitate mai mare de apariție a leziunilor mucoale.

Mecanismele de apărare sunt categorisite de T.Brozowski în mecanisme preepiteliale, epiteliale și postepiteliale. Acestea sunt detaliate în capitol, iar repercusiunile fiziopatologice legate de acestea sunt susținute cu titluri bibliografice. Se discută cei mai importanți factori de agresiune independenți precum infecția cu *Helicobacter Pylori*, AINS și leziunile gastrice induse de stres precum și stadiile vindecării leziunilor ulceroase gastro-duodenale.

Implicațiile prezenței bacteriilor intrastomacale constau în reducerea motilității gastrice și întârzierea timpului de golire, producția de compuși N-Nitrozo care au potențial oncogenic și favorizarea apariției leziunilor ulceroase.

*Helicobacter Pylori* este o bacterie Gram negativă care colonizează stomacul și constituie principalul agent etiologic în apariția ulcerelor. Dacă în țările dezvoltate

frecvența ulcerelor asociate cu infecția cu *Helicobacter Pylori* este de circa 30-60%, în unele țări în curs de dezvoltare aceste valori trec de pragul de 60%. Această bacterie nu numai că joacă un rol determinant în apariția bolii ulceroase, dar a fost introdusă pe lista carcinogenilor dovediți. HP produce leziuni mucosale prin mecanisme multiple: secreția de molecule cu efect toxic, alterarea răspunsului inflamator al gazdei, creșterea secreției acide și inducerea apoptozei celulelor mucosale.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt una dintre cele mai versatile clase de medicamente cunoscute, cu o răspândire largă în rândul populației la nivel mondial. Numai în SUA 11% din populație folosește în mod frecvent AINS. Deși beneficiile aduse de aceste medicamente sunt foarte mari, ele contribuie în mod semnificativ la morbiditate și mortalitate prin efectele adverse pe care le provoacă. Efectul AINS este determinat printr-un mecanism topic și printr-un mecanism sistemic.

Un mare procent din leziunile ulceroase gastro-duodenale care sângerează sunt grevate pe modificări preexistente induse în timpul spitalizării pacienților. Recunoașterea acestui risc a dus la implementarea tratamentului antisecretor profilactic pentru toți pacienții cu risc de a dezvolta astfel de leziuni mucosale.

Într-un studiu efectuat pe pacienți critici s-a observat că la circa 1-3 zile de la debutul afecțiunii circa 75-100% dintre pacienți aveau modificări endoscopice sugestive pentru suferința epitelului gastric.

Într-un studiu efectuat de Spirt s-a arătat ca în comparație cu anii de dinaintea introducerii inhibitorilor de pompă protonică sângerarea gastrointestinală prin ulcere s-a redus de la circa 20% la pacienții gravi care nu primeau profilaxie antiulceroasă la sub 5% în zilele noastre. Aceste date indică o scădere a complicațiilor și a costurilor cu spitalizarea pentru pacientul grav prin aplicarea unei măsuri profilactice ieftine și eficiente.

Mecanismul principal prin care se produc aceste leziuni este legat de ischemia locală.

În plus față de cele amintite, cunoașterea etapelor evolutive ale ulcerelor gastro-duodenale este importantă în identificarea leziunilor care prezintă aspect suspect, precum și pentru implementarea protocoalelor de urmărire endoscopică. Există 6 stadii evolutive ale ulcerelor gastro-duodenale exemplificate în lucrare.



### **CAPITOLUL III.**

## **HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ȘI PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN ULCERUL GASTRO-DUODENAL HEMORAGIC**

Capitolul definește hemoragiile digestive superioare și descrie prezentarea clinică a complicațiilor hemoragice ale ulcerelor gastro-duodenale. Orice sângerare care aduce pacientul la medic este considerată urgență vitală până la proba contrarie și trebuie tratată cu maximă atenție. În timpul anamnezei clinicianul caută să grupeze informația pentru:

- a confirma sângerarea gastrointestinală,
- a estima cantitatea de sânge pierdut și viteza sângerării,
- a identifica sursa de sângerare,
- a estima comorbiditățile pacientului care pot genera complicații.

În mod similar prezența melenei este un indicativ al sângerării gastrointestinale superioare în 90% din cazuri, însă atunci când debitul este foarte mare, melena se poate transforma în hematochezie și pretează la diagnosticul diferențial cu afecțiunile hemoragice ale tractului digestiv inferior.

Deși ultimul capitol din partea specială este rezervat prezentării unui protocol local elaborat pe baza studiilor efectuate aici se trec în revistă principalele investigații de care trebuie să beneficieze pacientul cu HDS și principiile tratamentului cu explicații fiziopatologice urmate de detalierea tratamentului chirurgical și cel endoscopic.

Tratamentul endoscopic a evoluat mult în ultimul deceniu având rezultate excepționale în unele centre. Noile recomandări internaționale sugerează utilizarea a două modalități endoscopice în orice asocieră. Injecția cu adrenalina, metodele termice (electrocauterizare, Gold probe, APC) și cele mecanice (hemoclipuri, clipuri OVESCO, benzi de cauciuc) oferă un armamentariu divers pentru a stăpâni marea majoritate a sângerărilor gastro-intestinale superioare. În plus față de aceste modalități terapeutice o serie de observații au ajutat de-a lungul timpului la formularea de recomandări precum: utilizarea eritromicinei ca și prokinetic înainte de endoscopie, spălături gastrice cu ser rece și aspirația cheagurilor de sânge, administrarea de inhibitori de pompă protonică pentru a

menține pH-ul peste 6 cu scopul de a proteja pelicula de fibrină depusă peste leziunile ulceroase sângerânde. Ca o observație finală, modalități terapeutice chimice precum filme de fibrina și lipici derivat din fibrină sunt în evaluare în momentul de față.

După această scurtă trecere în revistă a principalelor modalități de tratament endoscopic probabil că cea mai importantă concluzie este că întotdeauna asocierea a două modalități endoscopice este superioară monoterapiei. Respectarea acestei reguli simple atrage după sine nu numai complianța cu recomandările internaționale dar și rezultate mai bune pentru pacienți și o reducere a mortalității și morbidității.

Introducerea endoscopiei terapeutice a determinat un declin în numărul intervențiilor chirurgicale pentru ulcere gastro-duodenale complicate hemoragice și implicit o scădere a morbidității generale. Unii autori raportează o creștere de circa 60% a opțiunii de tratament endoscopic pentru HDS și o reducere a tratamentului chirurgical de la 11,5% la 5,2%<sup>55</sup>. Rata mortalității a crescut totuși cu circa 2,5% probabil dintr-un cumul de factori: vârste mai înaintate ale pacienților, întârzierea tratamentului chirurgical, etc. Deși mult mai rar aplicată, chirurgia în HDS își are locul ei bine stabilit în special la pacienții cu sângerare necontrolată, iar scopul intervenției este în primul rând hemostatic și nu de a vindeca neapărat condiția care a generat hemoragia. Capitolul trece în revistă criteriile pentru intervenția chirurgicală, contraindicațiile și tipul de intervenții asociate diverselor tipuri de ulcere. De asemenea descrie embolizarea transarterială ca alternativă la intervenția chirurgicală.



## **CAPITOLUL IV**

### **ANALIZA ȘI VALIDAREA (STUDIUL PROPRIU) SISTEMELOR DE EVALUARE A HDS**

Datorită evoluției impredictibile a hemoragiilor digestive superioare, și cu precădere a celor complicate, nevoia de a dezvolta sisteme de evaluare a apărut încă de acum mai bine de jumătate de secol. În prezent există o multitudine de sisteme de evaluare a stării clinice, a leziunilor endoscopice precum și sisteme care măsoară probabilitatea decesului sau a dezvoltării complicațiilor, cu alte cuvinte permit stratificarea corectă a pacienților în funcție de riscul de resângere, de nevoia intervenției chirurgicale, de incidența complicațiilor ș.a. Mortalitatea în hemoragiile digestive superioare non variceale atinge chiar și 10% după unii autori în țările civilizate, ceea ce face din aceasta o mare problemă de sănătate publică.

Considerăm că revalidarea sistemelor de evaluare raportată la populația locală constituie o primă etapă în reducerea morbidității și mortalității asociate cu sângerea gastrointestinală a tractului digestiv superior. În acest sens am efectuat un studiu retrospectiv pe 82 de pacienți consecutivi referiți chirurgical pentru hemoragie digestivă superioară. Aceștia au fost stratificați după scorurile, Rockall, GBS, AIMS65, T score, și Clasificarea Forrest. În urma acestei stratificări s-a revalidat predictivitatea pozitivă a clasificării Forrest pentru riscul de resângere și a scorului GBS pentru a prezice necesitatea de tratament ( intervenție endoscopică, transfuzie, chirurgie).

Au fost efectuate culegeri de date anamnestice și clinice din fișele de prezentare și foile de internare a 82 de pacienți consecutivi care au fost referiți chirurgical pentru sângere gastrointestinală din tractul digestiv superior de cauza non-variceala. Studiul s-a efectuat pe o perioadă de 12 luni pe pacienți referiți clinicii de Chirurgie Generală IV.

După analizarea parametrilor clasici precum vârsta, condițiile comorbide asociate, parametrii vitali la prezentare (tensiune arterială, puls, saturații în oxigen ale hemoglobinei și numărul de respirații pe minut), valoarea hemoglobinei, diureza orară, evaluarea

prezenței melenei și a hematezei (tușeu rectal și sondă nazogastrică) s-a efectuat stratificarea pacienților în funcție de sistemele de scoring de evaluat. Ulterior s-au evaluat leziunile endoscopice în baza clasificării Forrest. În urma integrării acestor date s-au efectuat analizele statistice în Excel, SPSS și Epi Info, rezultatele arătând că decadele de vârstă afectate cel mai frecvent de complicații hemoragice ale ulcerelor gastro-duodenale sunt mai scăzute în populația studiată comparativ cu rezultatele din literatura de specialitate și s-a emis în acest sens ipoteza ca ar fi factori contributori utilizarea medicației ulcerogenice fără protecție gastrică și infecția cu *Helicobacter Pylori*. Deloc surprinzător ratele de infectare sunt mai mari în populația studiată, însă nici țările vest europene nu raportează și nu tratează corect HP, ceea ce a determinat introducerea testării și tratamentului în schema protocolului local. Am arătat o corelație clară a asocierii infecției HP cu înaintarea în vârstă și sexul masculin și am analizat principalele mecanisme patogenice; de asemenea am înfirmat existența unor corelații între apartenența demografică și infecția HP. După descrierea principalelor sisteme de scoring și calcularea indicilor pentru populația noastră am tras o serie de concluzii cu semnificație statistică și am identificat arii care ar necesita îmbunătățiri, ceea ce a condus la propunerea unui sistem propriu de scoring la pacienții care necesită endoscopie digestivă iterativă.

Cu ocazia aplicării scorului Forrest pentru populația din lotul nostru de studiu am realizat și o analiză separată a răspunsului la tratamentul endoscopic cu diferite doze de adrenalină asociată sau nu cu terapie multinodală. În ceea ce privește datele inițiale am descoperit că cea mai mare parte a pacienților sufereau de leziuni care se încadrau în categoria Forrest IIb și anume leziuni ulceroase cu prezența unui cheag peste craterul ulceros și fără sângerare activă. Cei mai puțini dintre pacienți au avut o leziune de tipul Forrest Ia- leziune cu sângerare acută prin prezența unui vas de sânge care sângerează în jet. Marea majoritate a autorilor au obținut rezultate similare în ceea ce privește rata de resângerare. Acest lucru deschide discuția cu privire la modalitățile endoscopice utilizate. Recomandarea Asociației Europene de Gastroenterologie și a celei americane este de a utiliza endoscopie intervențională multimodală, care constă în utilizarea a două modalități asociate, indiferent dacă este vorba de injectare, diatermie clasică sau plasma argon, nu este în totalitate respectată în instituțiile cu resurse limitate și în situația în care endoscopistul este păcălit de mirajul obținerii rapide și ușoare a hemostazei cu o singură modalitate. Studiul retrospectiv pe cohorta evaluată de noi a arătat că 35% dintre pacienți au necesitat doze mici de adrenalină și 65% doze mari de adrenalină. Pacienților cu doze

mici de adrenalină li s-a aplicat o metodă complementară de hemostază endoscopică (clipuri sau diatermie).

În desfășurarea studiului am pornit de la ideea că dozele mari de vasopresoare pot influența în mod negativ evoluția pacienților prin precipitarea evenimentelor cardiovasculare în special la pacienții cu co-morbidități. Deși nu am constatat nici o corelație între cantitatea de adrenalină administrată și mortalitate, nevoia de transfuzie sau durata spitalizării, recomandăm folosirea cu atenție a medicației vasopresoare.



## **CAPITOLUL V**

### **PROPUNEREA ȘI EVALUAREA UNUI NOU SCOR PREDICTIV PENTRU NEVOIA DE SECOND LOOK ÎN ULCERELE GASTRO-DUODENALE HEMORAGICE**

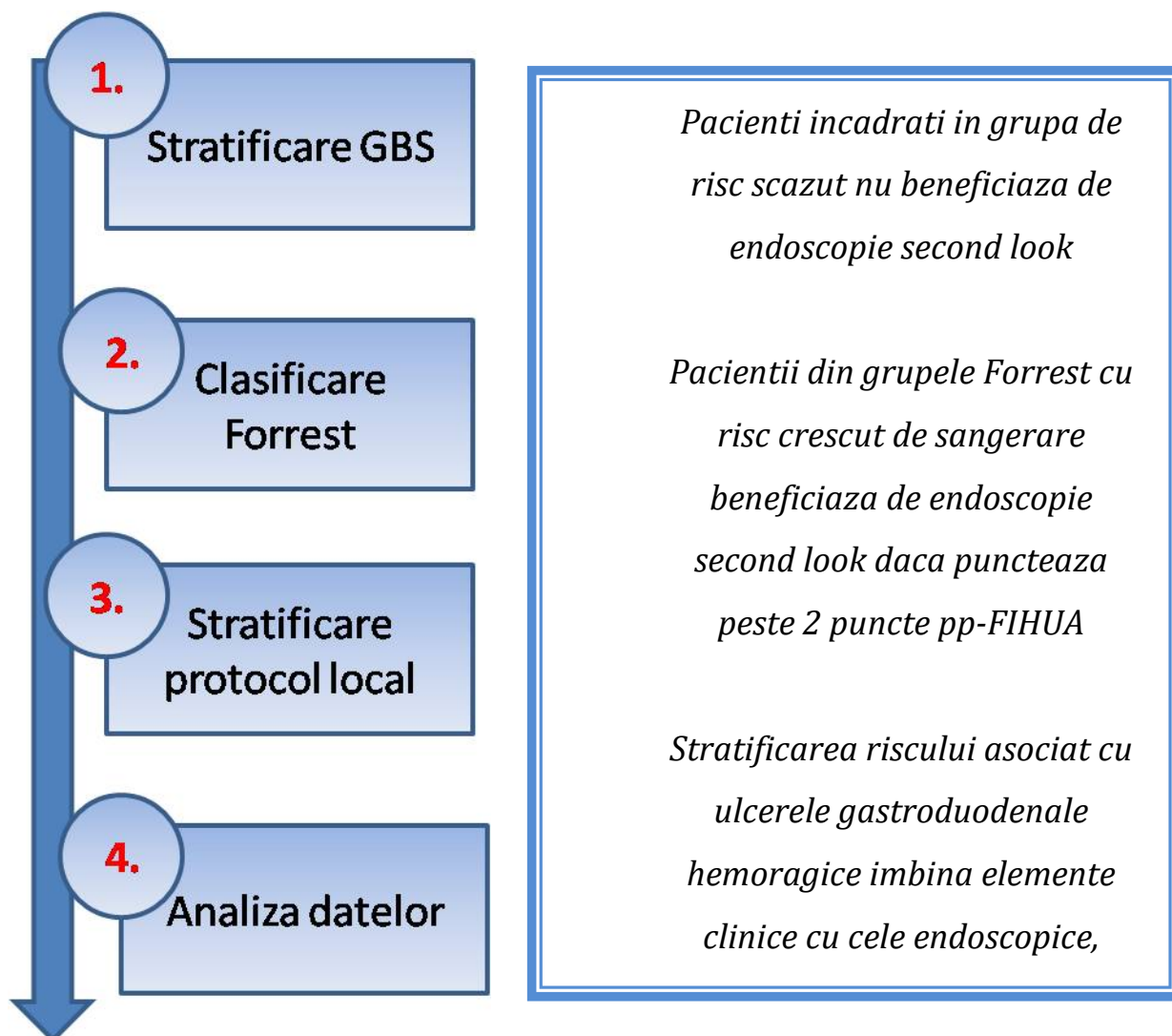
În sistemele medicale preponderent sau complet subvenționate de stat, așa cum este și sistemul românesc, costul asistenței medicale este o problemă cu care de obicei se confruntă managementul spitalelor și cei ce implementează strategii și politici economice în sistemele de sănătate. Marile studii și trendul de dezvoltare și cercetare la nivel mondial în medicină își are adesea sursa în SUA, acolo unde medicina este doar parțial subvenționată de stat și proporția de persoane neasigurate sau fără acces la asistență medicală este enormă. În acest sens multe dintre lucrările de renume recomandă implementarea anumitor scoruri, sau protocoale terapeutice bazându-se și pe elemente de natură economică. În acest sens, într-un articol recent, Thomas F. Imperiale calculează costul unui episod de resângerare la aproximativ 13000\$ însă nu recomandă endoscopie iterativă decât în cazurile care depășesc 31% rata de resângerare, din considerente de

discrepanțe cost-beneficiu. De regulă endoscopia second look este endoscopia efectuată la circa 16-24 de ore de la o intervenție endoscopică pentru o leziune hemoragică cu grad înalt de resângerare<sup>35</sup>. Endoscopia second look este efectuată, nu ca urmare a deteriorării pacientului, ci în lipsa dovezilor clinice de resângerare, iar scopul acesteia este de a reduce morbiditatea, mortalitatea și durata spitalizării. Existența unei linii de gardă în endoscopie digestivă dă posibilitatea privilegiată instituției noastre să efectueze endoscopii digestive superioare pentru toți pacienții suspecți de HDS în primele ore de la prezentare, permițând totodată efectuarea reintervențiilor și endoscopiilor second look.

### **Determinanți ai scorului propriu pp-FIHUA**

Analizele statistice efectuate pe lotul nostru de pacienți a permis câteva concluzii care țin de particularitățile locoregionale ale populației studiate, a permis confirmarea unor factori de risc și revalidarea unor scoruri, dar au fost și rezultate care nu s-au corelat.

Într-o primă etapă am elaborat un protocol de stratificare a pacienților care ar necesita endoscopie second look. Efectuarea endoscopiei second look de rutină la fiecare pacient care se prezintă cu semne sugestive de HDS nu este fezabilă și nici nu este indicată. O reducere cu 20 de procente a intervențiilor endoscopice oferă posibilitatea ca resursele intraspitalicești să fie concentrate către tratarea pacienților mai gravi. Pornind de la această ipoteză am efectuat o stratificare bazată pe scorul GBS pe care l-am discutat anterior și am concluzionat că pacienții care sunt la risc scăzut să nu fie eligibili pentru endoscopie second look din două motive: în primul rând beneficiază de o endoscopie digestivă superioară care de cele mai multe ori nu descoperă leziuni ce necesită intervenție endoscopică sau chirurgicală, iar în al doilea rând rata complicațiilor în cazul lor este atât de mică încât nu justifică expunerea la o procedură invazivă și ne-necesară pentru a doua oară. După stratificarea pacienților în pacienți cu risc scăzut și risc crescut am trecut la etapa de diagnosticare endoscopică a întregii cohorte. Fiecarui pacient i-a fost atribuit un scor Forrest. În această etapă am putut identifica deja pacienții care vor avea nevoie de endoscopie second look. A treia etapă a studiului a constat în stratificarea pacienților în funcție de sistemul de clasificare al riscului asociat cu HDS local. În final, a patra etapă a acestui studiu a constat în analizarea datelor și emiterea concluziilor



În cohorta supusă acestei analize am evaluat pacienții din perspectiva scorului GBS pentru acuratețea acestui scor în legătură cu nevoia de intervenție endoscopică. Am constatat ca 13 % dintre pacienții prezentați pentru HDS aveau scor GBS mai mic sau egal cu 5. Deși în literatura de specialitate se recomandă ca pacienții cu GBS mai mic sau egal cu 1 sa fie externați și urmăriți prin ambalator, iar cei cu scoruri mai mari sa beneficieze EDS în primele 24 de ore de la internare ,ei au beneficiat de endoscopie digestivă conform dezideratului local de a oferi endoscopie tuturor celor care se prezintă cu HDS.

### **Stabilirea scorului pp-FIHUA**

În urma analizei de mai sus am propus implementarea unui scor pentru stratificarea pacienților care necesită endoscopie Am denumit scorul pp-FIHUA , un acronim care provine de la pp-presiunea pulsului, F de la clasificarea Forrest, I de la INR peste 1,5, H de

la hemoglobină sub 8g/dl, A de la vârsta peste 65 de ani și U de la uree peste 60mg/dl. Valorile prag nu au fost alese arbitrar ci au fost calculate statistic în funcție de ratele de resângerare și de descoperirea leziunilor de risc înalt la endoscopia în urgență. În urma calculului, fiecare pacient a primit câte un punct pentru fiecare criteriu pozitiv. Maximum poate fi 6 și minimul poate fi 0. Un pacient cu scoruri de la 2 în sus necesită endoscopie „second look”.



## **CAPITOLUL VI**

### **ALGORITM DE MANAGEMENT AL ULCERELOR GASTRODUODENALE COMPLICATE HEMORAGIC**

Deși principiile care stau la baza abordării tratamentului în HDS și implicit în complicațiile hemoragice ale ulcerelor gastro-duodenale sunt binecunoscute și fiecare instituție medicală încearcă să ofere cel mai bun tratament pentru pacienții săi, nu există un consens și o implementare unitară a unui algoritm de diagnostic și tratament al HDS. Elaborarea unui algoritm pentru tratamentul ulcerelor gastro-duodenale hemoragice se suprapune exact peste criteriile unui algoritm pentru tratamentul HDS, crescând importanța practică a acestui protocol. În urma analizei demografice, epidemiologice și clinice pe cohorta noastră de pacienți și coroborat cu resursele de care dispune instituția noastră am elaborat un protocol de evaluare și tratament care cred că este mai aproape de realitățile regionale și locale și consider că analizarea acestei cohorte din perspectiva tuturor scorurilor internaționale de impact și utilizarea scorului nostru propriu au contribuit la particularizarea algoritmului de tratament ce va aduce un beneficiu pacienților tratați în această instituție.

## Protocol UPU etapa Endoscopica

**E1**

**Introducere sonda naso gastrica si spalaturi viguroase cu ser la temperatura camerei**

**E2**

**Administrarea de Eritromicina 250 de mg intravenos sau 3mg/kg/corp**

**E3**

**Admisntrarea de 80 mg de IPP in bolus urmata de infuzie de IPP 8mg/h pentru 72**

**E4**

**Clasificare Forrest , test rapid la ureaza si pp-FIHUA**

**E5**

**Administrarea de antibioterapie empirica cu Cefuroxime 1,5g la 8 ore sau Ciprofloxacina**

**E6**

**Aplicarea a doua modalități endoscopice terapeutice la clase Forrest cu risc înalt**

**E7**

**Endoscopie iterativa pentru pacienții cu scor pp-FIHUA mai mare decat 2**

## Protocol UPU etapa Reechilibrare

**R1**

**Administrarea de O<sub>2</sub> pe masca 15l, controlul cavitatii bucale si auscultatie pulmonara**

**R2**

**Administrarea de cristalozizi in bolus 5, 10, sau 20 de ml/kg/corp-5 risc EPA, 10-normotensiv, 20 hipotensiv**

**R3**

**La pacientul care a primit 2 l de solutii cristaloides si/sau hemoglobina este sub 8g/dl se administreaza MER**

**R4**

**Pacientul care nu raspunde la repletie volemica necesita suport vasopresor**

**R5**

**Montare sonda urinara pentru monitorizarea diurezei cu o tinta de 0,5ml/kg/corp/ora**

**R6**

**E necesara masurarea lactatului venos, determinarea biochimiei, hemoglobinei si grupului pacientului**

## **CAPITOLUL XI**

### **CONCLUZII ȘI IMPORTANȚA PRACTICĂ A TEZEI DE DOCTORAT**

Lucrarea de față tratează un subiect întâlnit destul de frecvent în practica unui spital acut terțiar, însă care nu este abordat unitar. Datele obținute, coroborate cu cercetarea literaturii de specialitate au condus la formularea unor concluzii care sper că își vor demonstra utilitatea în ghidurile locale de practică, la ameliorarea morbidității asociate cu HDS și la creșterea performanțelor unității. Direcțiile viitoare de cercetare au fost conturate în prezenta teză și vor ajuta la validarea externă a noului scor precum și la o caracterizare mai amănunțită a cohortelor loco-regionale de pacienți. Reamintesc principalele concluzii ale lucrării

- Mediana vârstei la populația cu ulcere gastro-duodenale complicate este mai mică în lotul nostru de studiu, față de datele din literatura străină, ceea ce demonstrează existența unor factori precipitanți sau de gravitate.
- Asocierea dintre ulcerele gastro-duodenale hemoragice și infecția cu *Helicobacter Pylori* este demonstrată pe cohorta analizată, mai mult, procentele de pacienți HP pozitivi sunt cu puțin mai mari decât cele raportate de țările vest europene.
- Recomandarea de testare și tratament al HP la pacienții acuți ar trebui cuprinsă în ghidurile de practică.
- Pacienții care au leziuni grave necesită doze mai mari de adrenalină pentru hemostază, ceea ce poate duce la precipitarea evenimentelor cardiovasculare.

- Dozele reduse de adrenalină trebuie asociate cu cel puțin o modalitate terapeutică suplimentară. De altfel, cele mai recente recomandări ale asociațiilor profesionale europene și americane indică folosirea a doua modalități complementare în orice tentativă de hemostază endoscopică.
- Clasificarea Forrest rămâne o clasificare utilă pentru a prezice riscul de resângere la pacienții cu leziuni de risc înalt.
- Scorul GBS este extrem de util ca scor de evaluare și stratificare endoscopică însă nu se corelează cu unele elemente constitutive ale sale și poate fi îmbunătățit pentru a prezice nevoia de endoscopie iterativă.
- Analizele statistice efectuate în acest capitol au stat la baza dezvoltării și propunerii scorului propriu pentru prezicerea nevoii de endoscopie second look pp-FIHUA.
- Implementarea algoritmului de tratament al ulcerelor gastro-duodenale complicate și implicit a HDS aduce contribuții mari prin reducerea morbidității și mortalității la nivel local.
- Protocolul stabilește priorități clare în evaluarea și tratamentul pacientului cu HDS non variceală.
- Am introdus lavajul gastric și prokineticele cu rezultate promițătoare, dar încă insuficiente pentru validare externă deoarece este necesar un studiu pe o populație mai numeroasă.
- Analiza noastră a deschis drumul unui studiu care să determine eficiența acidului tranexamic în sângerările gastro intestinale după modelul utilizării acestuia cu rezultate bune în traumă.
- Folosirea antibioticelor și inhibitorilor de pompă protonică într-un mod unitar vor îmbunătăți rezultatele locale în tratamentul HDS.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

- 1.C.A.M Stedman, M.L. Barclay. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors: *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-978
- 2.Hadzibulic E, Godaverica S. Significance of Forrest classification, Rockal's and Blatchford's risk scoring systems in prediction of rebleeding in peptic ulcer disease. *Acta Medica Mediane* 2007; 46:38-43
- 3.Longstreth GF. Epidemiology of hospitalisation for acute gastrointestinal haemorrhage population: a population based study. *Am.J Gastroenterolog* 1995;90:206-10
- 4.Papilian V.: *Aatomia omului. Splanhnologia*. Editura ALL 2000
- 5.Ranga V – *Tubul digestiv abdominal si glandele anexe*. Editura Cerma 2004
- 6.T Brozowski. *New advances in Basic and clinical gastroenterology*, Intech 2012
- 7.Draser BS. The bacterial flora of the intestine. In: Rowland IR, ed. *The role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer*. London: Academic Press, 1988:23–38
- 8.Hill MJ. In: Hill MJ, ed. *The role of Gut Bacteria in Human Toxicology and Pharmacology*. London:
- 9.Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding, *Am J Gastroenterol* 2010;107:345-356
- 10.Holster IL, Kuipers EJ,. Update on the endoscopic management of peptic ulcer bleeding . *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:525-531
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of acute upper and lower GI bleeding*, Edinburgh, 2010. *Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 59–69.
- 12.Le Jeune IR, Gordon AL et al., Safe discharge of patients with low risk upper gastrointestinal bleeding (UGIB): can the use of Glasgow Blatchford Bleeding score be extended? *Acute med* 2011;10:176-181
13. Stanley AJ et al. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall scores in the prediction of clinical endpoints after upper GI haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:470-475
- 14.Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Blatchford score is a useful tool for predicting the need for intervention in cancer patients with upper gastrointestinal bleeding. *J gastroenterol hepatol* 2013;28:1288-1294
- 15.Salzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS,. A simple risk score accurately predicts in hospital mortality length of stay and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1215-1224
16. Jung SH, Oh JH, Lee HY, Jeong JW, Go SE, You CR, Jeon EL, Choi SW. Is the AIMS 65 score useful in predicting outcomes in peptic ulcer bleeding? *World J Gastroenterol* 2014;20:1846-1851
- 17.Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995;311:222-226
- 18..Stephens JR, Hare NC, Warshow U, Hamad N, Fellows HJ, Prichard C, Thatcher P, Jackson L, Michell N, Murray IA, Hayder Hussaini S, Dalton HR. Management of minor upper gastrointestinal bleeding in the community using the Glasgow Blatchford Score. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 2015;27:512-515

19. Tammamaro L, Di Paolo MC, Zullo A, Hassan C, Morini S, Caliendo S, Pallita L. Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy. *World J Gastroenterology* 2008;14:497-501
20. Tammamaro L, Buda A, Di Paolo MC, Zullo A, Hassan C, Riccio E, Vassalo R, Casserta L, Anderloni A, Natali A. A simplified clinical risk score predicts the need for early endoscopy in non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2014;46:786-787
21. American Heart Association. Advanced cardiac life support. Chicago 2010
22. Bormann PC, Theodorou NA, Shuttleworth RD, et al. Importance of hypovolaemic shock and endoscopic signs in predicting recurrent haemorrhage from peptic ulceration: a prospective evaluation. *BMJ* 1985;291:245-247
23. Wada T, Hagiwara A, Yahagi N et al. Lactate clearance is a predictor of sustained bleeding in emergency room patients with moderate upper gastrointestinal bleeding. *Crit. Care* 2013;17:239
24. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: The mechanisms and clinical implications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(16):4467-4482.
25. <http://www.who>.
26. Sung Kim J, Min Park S, Kim B.W. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Clin Endosc* 2015;48:106-111
27. Laine L, Spiegel B, Rostom A, et al. Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):540.
28. Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Sugiyama M, Atomi Y. Surgical indications and procedures for bleeding peptic ulcer. *Dig Endosc*. 2010;22 Suppl 1:S35.
29. Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, Menchén P, Catalina MV, Echenagusia A, Turegano F. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(5):447.
30. Gralnek IM. Will surgery be a thing of the past in peptic ulcer bleeding? *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):909.
31. Tarnawski A, Sarfeh IJ, Lu S-Y, et al. Quality of ulcer healing: evidence for impaired restoration of sensory CGRP nerves in the scar of experimental gastric ulcer. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 1993; 5:81-85.
32. Holzer P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:563-569.
33. Stroff T, Plate S, Respondek M, et al. Protection by gastrin in the rat stomach involves afferent neurons, calcitonin gene-related peptide, and nitric oxide. *Gastroenterology* 1995; 109:89-97.
34. Guth PH. Current concepts in gastric microcirculatory pathophysiology. *Yale J Biol Med* 1992; 65:677-688.

Articole teză: <http://rmj.com.ro>