

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “GENERAL CALIXTO GARCÍA”  
HOSPITAL UNIVERSITARIO “GENERAL CALIXTO GARCÍA”**

# **USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA**

Tesis presentada para optar por el grado científico  
de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. Gabriel González Sosa

La Habana  
2018

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “GENERAL CALIXTO GARCÍA”  
HOSPITAL UNIVERSITARIO “GENERAL CALIXTO GARCÍA”**

**USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN LA HEMORRAGIA  
DIGESTIVA ALTA**

Tesis presentada para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias  
Médicas

Autor: Dr. Gabriel González Sosa  
Tutor: Dr. Cs Martha Esther Larrea Fabra

**La Habana  
2018**

## **DEDICATORIA**

### **A Inés Silvia, mi madre**

Por haberme engendrado, por estar siempre a mi lado en los malos y buenos momentos, por educarme correctamente, por sus valiosos consejos y por su cariño incondicional e ilimitado.

### **A Gabriel Abilio, mi padre**

Por inculcarme desde niño el amor por la Medicina y especialmente por la Cirugía General, por su educación exigente y por ser mi ejemplo a seguir como padre, como profesional y como profesor.

### **A Yannia, mi esposa**

Por haberme entregado todo su amor, por acompañarme y luchar a mi lado en todos estos años y quererme sin medidas para poder lograr este objetivo.

### **A mis bellos hijos, Gaby y Gardi**

Por el amor, la ternura y la pasión que me entregan cada día que es el motor impulsor que me obliga a seguir adelante.

### **A mi hermana Grettel**

Por apoyarme siempre en cada momento de mi vida, por su cariño sincero y su entrega desmedida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos mis profesores de Cirugía General.

Especialmente a la memoria del Profesor Dr.C. Oscar Suárez Savio, quien me apoyó siempre para lograr este anhelado sueño, a pesar de todos los obstáculos que se me presentaron en este largo y difícil camino.

A mi tutora, la Dr.Cs.Martha Esther Larrea Fabra, por haberme orientado para que hiciera esta investigación y que fue figura de ejemplo para llegar a esta meta.

Al Dr.C. René Suárez Martínez y a su esposa Alba, por haberme ofertado su amistad sincera, por sus infinitas enseñanzas e incalculable ayuda en el análisis y procesamiento de toda la documentación estadística.

A la Dr.C. Anai García Fariñas, quien con su gran profesionalidad fue capaz de orientarme certeramente en este complejo acápite que son los costos en salud pública.

A la Licenciada Roselín Valle Cabrera, por su ayuda en la organización y confección de algunos capítulos de mi tesis.

A mis pacientes y sus familiares, por su participación en esta investigación.

A todos mis amigos, compañeros de trabajo y alumnos, por el apoyo y aliento brindado cada día durante todos estos años.

A la dirección del Hospital y al Departamento de Docencia e Investigaciones por su apoyo en las diferentes etapas de esta investigación.

## SINTESIS

**Introducción:** El uso precoz del ácido tranexámico posibilita el control del episodio hemorrágico inicial en la hemorragia digestiva alta.

**Objetivo:** Validar la efectividad del uso del ácido tranexámico e indagar la factibilidad de aplicar la primera dosis en la atención primaria de salud.

**Diseño metodológico:** Investigación cuantitativa en dos etapas. Muestra de 200 pacientes en la primera y participación de 20 profesores en la segunda. Se aplicó la encuesta, matriz DAFO y el análisis de documentos. Se usaron métodos estadísticos, el análisis del discurso y del documento.

**Resultados.** Predominó el sexo masculino, el grado de la hemorragia aumentó con la edad, la melena fue el síntoma predominante. Aumentaron los pacientes con lavado gástrico claro y los clasificados en los grados inferiores a las 24 horas del tratamiento. Escasas reacciones adversas al medicamento. La estadía hospitalaria condicionó la variación de los costos. La participación del médico y enfermera de la familia al inicio del tratamiento fue valorado positivamente.

**Conclusiones:** El ácido tranexámico es válido, efectivo y confiable como alternativa terapéutica en la hemorragia digestiva alta, tiene efecto clínico beneficioso, seguridad elevada y no incrementa los costos hospitalarios. La aplicación de la primera dosis puede ser viable en la APS.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

### Abreviaturas y siglas

HDA  
HDANV  
HDAV  
ATx  
MRO  
IL-1, IL-6, IL-8  
FNT $\alpha$   
PGE<sub>2</sub>  
IgM, IgG  
Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>  
LT, LTB, LTC  
PTGE, PTG $\alpha$   
TXA<sub>2</sub>  
SNC  
SNP  
CCK-8  
PAF  
PCA  
PAI-1  
IBP  
RAM  
AINEs  
ASA  
g/L  
HTA  
TA  
mmHg  
TAS  
TAD  
Hb  
Hto  
COX<sub>2</sub>  
CDI  
UCIE  
  
UCE  
UCIM  
UTI  
AA  
APP  
APS

### Significado

Hemorragia digestiva alta  
Hemorragia digestiva alta no variceal  
Hemorragia digestiva alta variceal  
Acido tranexámico  
Metabolitos reactivos de oxígeno  
Citoquinas proinflamatorias  
Factor de necrosis tubular alfa  
Prostaglandinas citoprotectoras E<sub>2</sub>  
Inmunoglobulinas M y G  
Iones sodio, potasio y calcio  
Leucotrienos  
Prostaglandinas  
Tromboxano A<sub>2</sub>  
Sistema nervioso central  
Sistema nervioso periférico  
Colecistoquinina-8  
Factor inhibidor plaquetario  
Proteína C activada  
Inhibidor del activador tisular del plasminógeno  
Inhibidor de bomba de protones  
Reacción adversa medicamentosa  
Antiinflamatorios no esteroideos  
Ácido acetilsalicílico o aspirina  
Gramos por litro  
Hipertensión arterial.  
Tensión arterial  
Milímetros de mercurio  
Tensión arterial sistólica  
Tensión arterial diastólica  
Hemoglobina  
Hematocrito  
Enzima cicloxigenasa  
Costo directo institucional de un caso tipo  
Unidad de cuidados intensivos especiales de emergencia  
  
Unidad de cuidados especiales hospitalarios  
Unidad de cuidados intermedios  
Unidad de cuidados intensivos  
Aminoácidos  
Antecedentes patológicos personales  
Atención primaria de salud

# ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 PROBLEMA CIENTÍFICO.....	5
1.2 Hipótesis.....	7
1.3 Objetivo general.....	7
1.4 Objetivos específicos.....	7
1.5 Novedad científica.....	8
1.6 Fundamento metodológico y métodos utilizados.....	8
1.7 Impacto social.....	9
1.8 Importancia teórica.....	10
2. CAPITULO I - MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Historia de la hemorragia digestiva alta (HDA).....	11
2.2 Etiopatogenia de la HDA.....	13
2.2.1 Infección por la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> y respuesta inflamatoria.....	13
2.2.2 Inmunidad humoral, <i>Helicobacter pylori</i> y lesiones gástricas.....	16
2.2.3 Otros factores agresivos que intervienen en la génesis de la HDA.....	17
2.3 Definiciones asociadas a la HDA .....	17
2.4 Clasificaciones de la HDA.....	20
2.5 Tratamiento de la HDA.....	20

<b>2.5.1 Tratamiento médico.....</b>	<b>20</b>
<b>2.5.1.1 Ácido Tranexámico (ATx).....</b>	<b>21</b>
<b>2.5.1.1.1 Acciones farmacológicas del ATx .....</b>	<b>21</b>
<b>2.5.1.1.2 Evidencias del uso del ATx en otras enfermedades.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.1.1.3 Evidencias del uso del ATx en la HDA.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.2 Tratamiento quirúrgico de la HDA.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5.2.1 Criterios para la indicación del tratamiento quirúrgico.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5.2.2 Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la HDA.....</b>	<b>25</b>
<b>2.6 Reacciones adversas al medicamento (RAM).....</b>	<b>26</b>
<b>2.6.1 Aspectos generales.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6.2 Definiciones y conceptos.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6.3 Clasificación de las RAM.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.4 Imputabilidad o causalidad de las RAM.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.4.1 Concepto, clasificación y aspectos generales.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.4.2 Métodos de evaluación de la imputabilidad. Características principales de los más utilizados en la práctica médica.....</b>	<b>27</b>
<b>2.7 Costos asociados al tratamiento de la HDA con el ATx.....</b>	<b>28</b>
<b>2.7.1 Conceptos y definiciones fundamentales.....</b>	<b>28</b>
<b>2.8 Conclusiones del capítulo.....</b>	<b>29</b>
<b>3. CAPITULO II - DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>30</b>



<b>3.1 Primer momento investigativo.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1.1 Universo y muestra.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1.2 Criterios de inclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1.3 Criterios de exclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1.4 Criterios de interrupción del tratamiento.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1.5 Operacionalización de las variables.....</b>	<b>32</b>
<b>3.1.6 Tratamiento administrado.....</b>	<b>32</b>
<b>3.1.7 Técnicas de recogida de la información.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1.8 Técnicas de procesamiento y análisis de la información.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1.9 Métodos y técnicas empleadas en el estudio de costo.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1.10 Consideraciones éticas.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Segundo momento investigativo.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.1 Procedimiento.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.3 Otros aspectos que se consideraron importantes en la búsqueda.....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Conclusiones del capítulo.....</b>	<b>41</b>
<b>4. CAPITULO III - RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Primer momento investigativo.....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Segundo momento investigativo.....</b>	<b>55</b>
<b>4.2.1 Revisión de los programas de estudio.....</b>	<b>55</b>

4.2.2 Resultados de la aplicación de la matriz DAFO.....	59
4.3 Resumen de los principales resultados del capítulo.....	63
5. CAPITULO IV - DISCUSIÓN.....	68
5.1 Primer momento investigativo.....	68
5.2 Segundo momento investigativo.....	94
6. CONCLUSIONES.....	96
6.1 Primer momento investigativo.....	96
6.2 Segundo momento investigativo.....	97
7. RECOMENDACIONES.....	99
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100
9. ANEXOS	

## **1. INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como toda pérdida hemática de cuantía suficiente como para producir hematemesis y/o melena, cuyo origen se encuentre entre la boca y el ángulo duodeno-yeyunal, además de las que producidas en un órgano vecino, vierten su contenido en el aparato digestivo por conductos naturales (árbol bilio-pancreático) o patológicos (fístulas espontáneas, traumáticas o quirúrgicas) en el tramo limitado por los dos puntos referidos.<sup>(1-5)</sup> Actualmente constituye un problema de salud a nivel mundial por su alta morbilidad y mortalidad. La mortalidad en las últimas cinco décadas fluctúa entre 5 y 15 % del total de pacientes afectados.<sup>(6,7)</sup> En Cuba, se han descrito cifras de 4 al 10 %.<sup>(8)</sup> Otros estudios reflejan cifras entre 9,1 y 12,9 %.<sup>(9,10)</sup> Se relaciona con factores de riesgo como la edad, magnitud y origen de la hemorragia, resangrado, alcoholismo, coagulopatías, entre otras. Provocan además un elevado consumo de insumos sanitarios. La incidencia global en los países occidentales varía de 50 a 170 pacientes por cada 100 000 habitantes diariamente. En países de Europa y Latinoamérica, consideran que algunas de las enfermedades que ocasionan HDA constituyen las primeras causas de ingreso en los servicios de urgencia y que junto a las entidades que forman parte del síndrome de abdomen agudo quirúrgico y a los traumatismos en sentido general, representan prácticamente, las primeras causas de urgencia en una guardia médica.<sup>(1,11)</sup>

En Cuba, la incidencia global de la HDA se desconoce. Estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones del país reportan que la incidencia anual oscila entre 50 y 150 pacientes por cada 100 000 habitantes, de los cuales, la

mayoría requieren ser hospitalizados para definir su diagnóstico y la terapéutica adecuada.<sup>(12-14)</sup> En el año 2014, Karol y colaboradores publicaron que en la provincia de Las Tunas, la incidencia fue de 62,8 casos por 100 000 habitantes y en edades superiores a 60 años (71,5 %).<sup>(15)</sup> Almeida Valera y colaboradores,<sup>(16)</sup> reportaron en el Hospital Universitario “General Calixto García”, una incidencia promedio de 24 pacientes por mes, cifra no despreciable dada la mortalidad ya comentada. Múltiples son las teorías propuestas que aluden que la génesis de la HDA es inducida por la interacción entre factores medioambientales, endógenos y genéticos. El 90 % de las hemorragias, son desencadenadas por agentes agresores de la mucosa gástrica como la ingestión de alcohol, café, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anticoagulantes y el tabaquismo, a los cuales se les añade la presencia de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, las enfermedades reumatológicas, las hepatopatías crónicas, la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica, entre otras.<sup>(17-22)</sup> Existe además, un elevado número de personas infectadas por la bacteria *Helicobacter pylori* (descubierta y descrita por Warren y Marshall (Australia, 1984), que habita exclusivamente en la mucosa gástrica y en el tejido ectópico gástrico del duodeno y desencadena una respuesta inflamatoria intensa según su genotipo, que conllevan a la aparición de lesiones que pueden sangrar, sobre todo cuando coinciden con uno o más de los factores descritos con anterioridad.<sup>(23-26)</sup>

La interacción de estos factores estimula una respuesta inflamatoria que según su intensidad y persistencia pueden provocar la pérdida de la integridad de la barrera mucosa-epitelial, exponiendo los vasos sanguíneos haciéndolos más vulnerables a su ruptura lo que acarrea la salida de la sangre y favorecen la aparición de la

hemorragia a este nivel. Países desarrollados con alta incidencia de HDA como Japón, Estados Unidos, China, Italia, Grecia y Australia, reportan un alto riesgo de aparición de lesiones en la mucosa gastrointestinal que sangran al existir una respuesta inflamatoria exagerada y no controlada.<sup>(27,28)</sup>

Existen un conjunto de enfermedades, que en algún momento de su evolución y por diferentes causas pueden sangrar con frecuencia, como por ejemplo: las gastritis erosivas, úlceras gástricas y duodenales, esofagitis, hernias hiatales, tumores benignos y malignos de esófago, estómago y duodeno, traumatismos, síndrome de Mallory-Weiss, las malformaciones arteriovenosas (angiodisplasias) y la úlcera de Barrett, aunque estas dos últimas, lo hacen con menor frecuencia.<sup>(29)</sup> El desarrollo científico-técnico alcanzado, especialmente en la industria farmacológica, ha posibilitado la utilización de algunos fármacos registrados y comercializados como el ácido tranexámico (ATx), el acetato de terlipresina (Glypressin), la somatostatina y el octriotide, como variantes terapéuticas en pacientes con HDA.

Teniendo en cuenta, sus acciones farmacológicas, el uso de estos fármacos se ha particularizado en el tratamiento de la HDA según su etiología, de manera que el ATx se ha utilizado con preferencia en la HDANV y los otros medicamentos se usan más en el tratamiento de la HDAV, ya que todos disminuyen la presión portal y de esta manera, controlan el episodio hemorrágico. Otros medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>, los protectores de la mucosa gástrica y los procinéticos también forman parte del arsenal farmacológico que con fines terapéuticos puede ser utilizado.<sup>(30)</sup> Además, se han desarrollado métodos de tratamiento

endoscópico para intentar lograr el control de la hemorragia inicial y evitar la recidiva, los cuales tienen éxito siempre que estos se practiquen dentro de las primeras 24 horas posteriores a la ocurrencia del episodio hemorrágico inicial y con el paciente estable hemodinámicamente. Dentro de ellos se destacan los térmicos (argón plasma), los mecánicos (uso de clips, ligaduras y endolazos) y los agentes hemostáticos tópicos (aerosoles criogénicos y otros).<sup>(31,41)</sup> En Cuba, la disponibilidad para realizar una endoscopia superior con fines diagnósticos y terapéuticos en muchos centros asistenciales de salud, está limitada debido a varios factores, de manera que, hay instituciones que reciben diariamente a pacientes con HDA y no poseen el equipamiento necesario y/o el personal capacitado las 24 horas del día para realizar este proceder y tratar de contener la hemorragia mediante uno de estos métodos.<sup>(42,43)</sup> Por diversas razones, en nuestra práctica diaria, ha existido un predominio del tratamiento farmacológico sobre el endoscópico en la HDA, por lo que contamos con experiencia en el uso de estos tratamientos de forma general y con el empleo del ATx en particular<sup>(42,43)</sup> apoyándonos fundamentalmente en las evidencias científicas publicadas de investigaciones internacionales que abarcan metaanálisis, estudios de casos controles y otros, donde no solo se demuestra el potente efecto antifibrinolítico del ATx, sino también su efecto inmunomodulador en el control de la respuesta inflamatoria en la HDA y en otras enfermedades.<sup>(43-57)</sup> Se trata de un medicamento administrado siempre en el nivel de atención secundario por vía endovenosa en dos etapas, por lo que bajo el supuesto de que existan las condiciones creadas en la atención primaria de salud (APS), podemos pensar a priori en la factibilidad de que la primera dosis del medicamento pueda ser ad-

ministrado en este nivel de atención antes de ser remitido al hospital para su posterior seguimiento, lo que ayudaría a controlar el episodio hemorrágico inicial y a prevenir el resangrado en la HDA. Dicho en otros términos, habría una ganancia en cuanto a la precocidad en el tratamiento de la HDA, ya que en ocasiones no despreciables el paciente es atendido en varios centros de salud para finalmente ser remitido al cuerpo de guardia hospitalario sin ninguna acción que contribuya a detener la hemorragia.

No obstante a lo anterior, actualmente son escasas las evidencias científicas de estudios realizados en Cuba, que generen información sobre la efectividad de este medicamento en las condiciones de la práctica clínica habitual y en las indicaciones médicas para la HDA,<sup>(58)</sup> así como sobre la relación entre los resultados sanitarios y los recursos empleados, donde las únicas investigaciones al respecto han sido realizadas por el autor de este estudio y una parte de ellas han sido publicadas en revistas nacionales e internacionales.<sup>(42,43,57,59)</sup>

Todo lo expuesto anteriormente nos alerta sobre la necesidad de realizar investigaciones científicamente argumentadas sobre el uso del ATx en la HDA como variante terapéutica para su tratamiento y su empleo como medicamento eficaz, económico y de fácil acceso al personal involucrado e incursionar en el esquema de tratamiento con la participación de la APS. Finalmente se trata de un fármaco en el que se describen muy pocas reacciones adversas (RAM) y que de ser utilizado adecuadamente resultaría seguro y contribuiría a la reducción de los costos del tratamiento de la HDA.

### **1.1 Problema científico**

La HDA constituye un problema de salud a nivel nacional e internacional por su



morbilidad, mortalidad y alta frecuencia y es el resultado en última instancia de un conjunto de enfermedades muy frecuentes y no bien tratadas y vinculadas a factores de riesgo difíciles de controlar. La forma súbita de presentación en la mayoría de los casos, el nivel de gravedad y sus opciones de tratamiento farmacológico y quirúrgico no siempre están disponibles al momento de la urgencia ni son manejadas por todo el personal que recibe al paciente en la primera ocasión. El tratamiento médico con el uso del ATx, en la práctica constituye una herramienta importante para este tipo de urgencia médico-quirúrgica ya que contribuye al control de la hemorragia inicial y se describen escasas RAM del mismo, además de formar parte del cuadro básico de medicamentos del país, sin embargo son escasas las investigaciones en nuestro medio que avancen su utilidad. A pesar de constituir un medicamento administrado de forma endovenosa en dos dosis, una inicial y otra que debe ser aplicada en el rango de 3 a 6 horas posterior a la primera, no es hasta que el paciente llega al cuerpo de guardia hospitalario, que se le administra la primera dosis, lo que conlleva a una pérdida de tiempo en cuanto a la oportunidad del mismo de detener el episodio hemorrágico inicial, que repercute en última instancia, en la evolución más satisfactoria del paciente, quien puede poner en riesgo su vida por la demora en el tratamiento. Por tal motivo surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿Los efectos clínicos, la seguridad del medicamento y los costos del tratamiento de los pacientes con HDA garantizan el uso del ATx como alternativa terapéutica accesible en todas las unidades de urgencia del sistema de salud?

¿Es factible la participación de la atención primaria de salud (APS), con el médico y la enfermera de la familia, en la primera etapa del tratamiento del pacien-

te con HDA?

## **1.2 Hipótesis**

El ATx pertenece al cuadro básico de medicamento del país, es de bajo costo y tiene como acciones farmacológica fundamentales, el efecto antifibrinolítico e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria por lo que la factibilidad de su uso y la positividad de sus resultados en el control de la HDA merecen una mayor utilización como alternativa terapéutica. La primera dosis del medicamento puede ser administrada por el médico y la enfermera de la familia. Los efectos clínicos beneficiosos, la seguridad del medicamento, la reducción de los costos del tratamiento y la formación del médico y la enfermera de la familia fundamentan este planteamiento.

## **1.3 Objetivo general**

Validar la efectividad del uso del ATx en el tratamiento de los pacientes con HDA. Hospital Universitario "General Calixto García". 1ro. de junio de 2012 a 30 de junio de 2014.

## **1.4 Objetivos específicos**

- Describir el efecto clínico relacionado al uso del ATx en los pacientes HDA.
- Identificar la seguridad del uso del ATx en los pacientes con HDA.
- Determinar los costos asociados al tratamiento con ATx de los pacientes con HDA.
- Indagar sobre la factibilidad de aplicar la primera dosis del medicamento en la APS.

### **1.5 Novedad científica**

Se investiga por primera vez en Cuba de forma integral la efectividad del tratamiento con ATx en un grupo de pacientes con HDA, a través de su mejoría clínica, la seguridad del medicamento y la disminución de los costos. El estudio muestra evidencias científicas que avalan la posibilidad del uso más frecuente y uniforme del medicamento en estos casos. Por vez primera se reflexiona en torno a valorar intervenir en el protocolo de atención establecido para estos pacientes con la incorporación del médico y la enfermera de la familia en la aplicación de la dosis inicial del medicamento en la primera visita de urgencia a la APS, lo que mejoraría el estado hemodinámico del paciente así como la optimización del tratamiento en aras de minimizar, en última instancia la morbilidad y mortalidad por esta causa. La consideración de este tratamiento en la preparación del paciente con HDA antes de realizar el tratamiento endoscópico, aunque no formó parte de los objetivos de la investigación, en sus resultados subyace la utilidad de dicho tratamiento. La investigación ofrece una revisión bibliográfica muy actualizada sobre la HDA, lo que constituye un documento de lectura obligada al abordar este tema y aporta además una metodología para desarrollar de forma integral este tipo de estudio en nuestro medio. Los resultados de esta investigación ofrecen nuevos conocimientos que enriquecen la práctica clínica quirúrgica y el nivel de conocimiento en las áreas priorizadas de las enfermedades agudas o de tratamientos de urgencia de gran utilidad para el sistema de salud cubano.

### **1.6 Fundamento metodológico y métodos utilizados**

Se realizó una investigación cuantitativa en el Hospital Universitario “General Calixto García” con el propósito de cumplimentar los objetivos propuestos. El proceso investigativo contó de dos momentos o etapas: el primero fue una investigación descriptiva, de corte transversal durante el periodo comprendido entre el 1ro. de junio de 2012 a 30 de junio de 2014 cuya finalidad fue evaluar el efecto clínico, la seguridad y los costos del empleo del ATx en pacientes con HDA que fueron atendidos en el servicio de urgencia de cirugía general . El segundo, lo constituyó una investigación cualitativa con la intención de buscar información y criterios sobre la posibilidad de incorporar al médico y la enfermera de la familia en el inicio del tratamiento del paciente con HDA ya que no existen antecedentes previos al respecto. El fundamento teórico-metodológico se centra en una revisión bibliográfica nacional e internacional actualizada sobre el objeto de estudio y el tema tratado y los métodos son los que correspondieron a cada momento investigativo: técnicas estadísticas paramétricas y no paramétricas con el correspondiente análisis cuantitativo de la información y técnicas cualitativas para la segunda etapa del proceso de investigación.

### **1.7 Impacto social**

Los resultados contribuyen a ofrecer una mejor atención a los pacientes afectados, al poder actuar precozmente sobre el episodio hemorrágico inicial y disminuir las posibilidades de resangrado, las reacciones adversas y reducir los costos del tratamiento. En la práctica, los beneficios de esta intervención se expresan en los siguientes indicadores: disminución de la morbilidad y la mortalidad, mejor calidad de vida, disminución de los ingresos y la estadía hospitalaria, reducción de las intervenciones quirúrgicas de urgencia, nivel de socializa-

ción de los resultados, publicaciones científicas y uniformidad del conocimiento sobre la HDA y su tratamiento.

### **1.8 Importancia teórica**

La investigación pone en evidencia la utilidad, accesibilidad y el empleo del ATx en el tratamiento de la HDA. Abre las puertas al debate científico en cuanto a su uso y utilidad en la APS al primer contacto con el paciente afectado. Se ofrece un marco conceptual sobre el objeto de estudio, así como las tendencias actuales del tratamiento. Se brindan las bases teóricas científicamente argumentadas sobre la necesidad de considerar el tratamiento de la HDA con el ATx como una alternativa válida y confiable en nuestro medio.

## **CAPITULO I. MARCO TEÓRICO**

## 2. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se brindan las bases teórico metodológico que fundamentan el estudio en general, el diseño metodológico empleado y avala desde el punto de vista teórico la discusión y conclusiones de la investigación. Brinda las bases teóricas de la hemorragia digestiva alta, su diagnóstico, tratamiento y su evolución en el tiempo, que sirvieron de referentes teóricos, metodológicos e instrumentales para la selección de las fuentes de información y de las técnicas empleadas así como el respaldo bibliográfico para la presentación y análisis de sus resultados.

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como toda pérdida hemática de cuantía suficiente como para producir hematemesis y/o melena, cuyo origen se encuentre entre la boca y el ángulo duodenoyeyunal, además de las que producidas en un órgano vecino, vierten su contenido en el aparato digestivo por conductos naturales (árbol biliopancreático) o patológicos (fístulas espontáneas, traumáticas o quirúrgicas) en el tramo limitado por los dos puntos referidos.<sup>(1-5)</sup>

### 2.1 Historia de la HDA

Las primeras descripciones de la HDA se sitúan en antiguos manuscritos chinos que datan aproximadamente del año 2600 a.C., en los que se transcribe una anatomía rudimentaria del estómago y se identifican diferentes puntos útiles para la acupuntura. La primera evaluación clínica de la HDA data desde hace más de cinco mil años, reportada por los egipcios (1500 a.C.) quienes incluían en sus papiros una descripción de las pérdidas sanguíneas, atribuidas a la posible existencia de una úlcera péptica. Hecho que con posterioridad, fue descrito de manera explícita

y conceptualizada por Dioclés de Cariosto en el siglo IV a.C. Los grabados encontrados en los pilares del Templo de Esculapio demuestran que la hemorragia ya se aceptaba como una complicación de la úlcera.<sup>(60-63)</sup>

Galeno en el siglo II d.C narra síntomas y complicaciones de la úlcera péptica y cita en numerosas ocasiones que la hemorragia cursaba con heces negras. Bahuin describió en 1700 su experiencia cuando al practicarle la autopsia a un hombre joven que presentaba melenas, describió una úlcera gástrica. Cuatro años más tardes, Littre publicaba el caso de un varón fallecido tras abundantes vómitos de sangre y en cuya autopsia se revelaba una úlcera del canal pilórico y en el mismo siglo Morgagni, fue el primero en describir la hemorragia digestiva producida por la hipertensión portal.

Entre 1791 y 1874, Jean Cruveilhier realizó los primeros apuntes sobre la úlcera redonda de Cruveilhier y dentro de su tratamiento incluyó el de sus complicaciones; una de las variantes terapéuticas utilizadas fueron las sangrías que incluían la realización de una flebotomía y la aplicación de sanguijuelas.

En la segunda mitad del siglo XIX se puso fin a la práctica de sangrías y al desarrollo científico de la época, se sumó la resucitación exitosa del shock hemorrágico secundario a la HDA, a partir de los conocimientos existentes sobre la fisiología del sistema circulatorio y el descubrimiento de los grupos sanguíneos (sistema ABO) en 1901 por Landsteiner, así como los novedosos métodos de conservación adecuada de la sangre y de infusión continua por goteo, propuestas por Rous y Turner en 1916 y Marrito y Kekwick en 1935 respectivamente.<sup>(63)</sup>

Los estudios radiológicos contrastados con bario y el uso de la anestesia general, también contribuyeron al éxito en el control de la HDA. A esto se le añade los adelantos alcanzados en la cirugía, en los que se destacan los reportes de



Mikulicz en 1881, quien realizó la primera intervención quirúrgica en un paciente con diagnóstico de úlcera sangrante y en 1974, surgen las clasificaciones endoscópicas realizadas por Finlayson, Shearman y Forrest, para la úlcera péptica gastroduodenal, esta última muy utilizada en la actualidad, con un alto grado de evidencia para el control y pronóstico de las lesiones ulcerosas que cursan con HDA.<sup>(63)</sup>

Estos hechos reflejados en la historia, han sido esclarecidos con múltiples reportes y evidencias científicas clínicas, fisiopatológicas, epidemiológicas y terapéuticas durante todo el siglo xx y principio del XXI, a las que se le añade el descubrimiento de la *Helicobacter pylori*, por Warren y Marshall (1984, Australia), bacteria que solo habita en la mucosa gastroduodenal e infecta a casi la mitad de la población mundial y a la que se le atribuye ser el agente causal principal de más del 90 % de las lesiones gastroduodenales, sobre todo, de las gastritis crónicas y de la úlcera gástrica o duodenal, así como del cáncer gástrico y del linfoma de células B de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).<sup>(64-67)</sup>

## **2.2 Etiopatogenia de la HDA**

### **2.2.1 Infección por la bacteria *Helicobacter pylori* y respuesta inflamatoria**

La infección por la *Helicobacter pylori* ocurre a nivel mundial, aunque es más frecuente en países en vías de desarrollo y en comunidades con malas condiciones socioeconómicas, donde exista hacinamiento o migración hacia ellas de personas procedentes de regiones donde haya una prevalencia alta de esta infección, que comienza generalmente durante la infancia y se incrementa con la edad; existen estudios que sugieren que el núcleo principal de la infección es el hogar

durante los primeros años de vida.<sup>(67)</sup>

Este tema ha sido abordado por diferentes autores quienes explican de manera general los mecanismos por los cuales posterior a la infección por esta bacteria se desencadena una respuesta inflamatoria, en la que participan mediadores químicos (citoquinas, radicales libres, neuropéptidos, eicosanoides, el sistema de complemento y las inmunoglobulinas) liberados por las células que intervienen en el proceso inflamatorio (neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, etcétera) que de una u otra manera llevan a cabo diversas acciones biológicas que conllevan a la pérdida de continuidad de los tejidos dejando expuestos los vasos sanguíneos y por ende pueden sangrar.<sup>(68-70)</sup>

En la patogénesis de la infección por la *Helicobacter pylori* se describen dos etapas: la primera caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al moco gástrico, donde se asienta y se multiplica, liberando varias sustancias tóxicas que difunden fácilmente hacia la lámina propia. Estas sustancias son capaces de estimular la respuesta inmunológica local expresada en un aumento de la IgA secretora con el fin de controlar el proceso de la infección. Las principales células inflamatorias participantes son los neutrófilos, que al migrar hacia el sitio de la lesión, comienzan a liberar citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno y componentes del sistema de complemento, que son los encargados de amplificar la respuesta inflamatoria.<sup>(69,70)</sup>

En la segunda etapa se presenta una amplificación de la respuesta inflamatoria por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastocitos y células no inmunes que al ser atraídas al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como: citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres de oxígeno) y el sistema de complemen-

to, que perpetúan la inflamación. En esta última etapa también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y aumentan los daños funcionales y estructurales del estómago colonizado por la bacteria.<sup>(71,72)</sup>

Las citoquinas proinflamatorias, representadas por las IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) son las más importantes,<sup>(73)</sup> ya que en ellas recae el mayor peso de la respuesta inflamatoria y del daño tisular producido durante esta infección. Algunos estudios exponen la gran variedad de acciones biológicas que desencadenan estas citoquinas y la magnitud de los daños que provocan en la mucosa gástrica, expresados en la clínica como: gastritis, úlceras y cáncer, que entre sus complicaciones tienen la HDA con hemorragias en forma de melena y/o hematemesis.<sup>(74-79)</sup>

De todos los eicosanoides, el leucotrieno (LT), el LTB<sub>4</sub> y el LTC<sub>4</sub> son los de mayor importancia, son potentes quimiotáxicos de leucocitos, estimulantes de la contracción de la musculatura lisa y activadores de la función de los linfocitos, amplificando así la respuesta inflamatoria. Dentro de las prostaglandinas, la PTGE<sub>2</sub> y la PTGI<sub>2</sub> son potentes vasodilatadoras, broncodilatadoras e inhibidoras de la agregación plaquetaria y citoprotectora de la mucosa gástrica (PTGE<sub>2</sub>). El Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) es sintetizado por las plaquetas, funciona como un agregante plaquetario y vasoconstrictor durante el proceso inflamatorio.<sup>(80)</sup>

En la respuesta inflamatoria de los tejidos, participan otros metabolitos no específicos, liberados por las células, denominados metabolitos reactivos de oxígeno (MRO).<sup>(81)</sup> Estos producen un incremento de la quimiotaxis, estimulan la agregación plaquetaria, tienen un alto potencial citotóxico y presentan acción

bactericida, que conjuntamente con la activación de los neutrófilos, dañan la célula y provocan citólisis, hemólisis, hemorragia y activación de la coagulación intravascular.<sup>(82-84)</sup>

El aparato digestivo está inervado por el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). El SNE tiene una gran variedad de sustancias (mensajeros químicos) en las neuronas como son: la sustancia P, la bombesina, la colecistoquinina-8 (CCK-8), la somatostatina, entre otras, que actúan localmente como neurotransmisoras y neuromoduladoras.<sup>(85-93)</sup>

### **2.2.2 Inmunidad humoral, *Helicobacter pylori* y lesiones gástricas**

Estudios inmunológicos de la mucosa gástrica con infección crónica por esta bacteria, la asocian a una respuesta específica de los tipos IgA e IgG, mientras que en la infección aguda se halla una respuesta específica de tipo IgM.<sup>(94)</sup>

Durante la agresión celular, en la superficie de las células endoteliales aparecen moléculas como: la P-selectina, E-selectina y moléculas de adhesión intracelular y de adhesión vascular que atraen a los leucocitos e inician un proceso de interacción con el endotelio vascular caracterizado por marginación, adhesión y migración tisular. Si este proceso no es apropiado se activa el complemento por la vía de la fosfolipasa A<sub>2</sub> secretada por el epitelio dañado que induce a la apoptosis local, a una mayor respuesta inflamatoria y por ende a la ruptura del vaso sanguíneo. El factor inhibidor plaquetario (en inglés PAF), precipita la formación del coágulo primario y a su vez, se inicia la vía intrínseca de la coagulación y se incrementa la producción de trombina. El TNF- $\alpha$  estimula la producción del inhibidor del factor activador tisular del plasminógeno PAI-1 por el endotelio vascular dañado, que inhibe la fibrinólisis e induce a la trombosis micro-

vascular que conlleva a la formación de un coágulo firme en la estructura vascular gravemente dañada.

### **2.2.3 Otros factores agresivos que intervienen en la génesis de la HDA**

Existen otros factores que por su agresividad pueden provocar daños en la mucosa gástrica y por ende potencializan la posibilidad de ocurrencia de una HDA, entre los cuales podemos citar: el consumo excesivo de alcohol, la ingestión de AINEs, el estrés, el daño térmico, la edad, las enfermedades endocrinas, las enfermedades sistémicas, el reflujo duodenogástrico, la cirugía y el estasis gástrico, entre otras. (Anexo v)

## **2.3 Definiciones asociadas a la HDA**

Lo más frecuente es que la HDA ocurra en forma de hematemesis o melena o la combinación de ambas y las características de la sangre perdida, dependen del segmento del tubo digestivo donde se produzca la hemorragia y de la acción de los jugos y fermentos digestivos que actúen sobre ella.

Desde el punto de vista conceptual, se define como hematemesis, a la expulsión de sangre acompañada de vómito. La sangre tiene color rojo con coágulos, cuando esta toma color negruzco, como borra de café, se denomina melenemesis. La melena es cuando la sangre expulsada por el ano, es de color negro y tiene un olor característico, único (a alquitrán o la brea) debido a la acción de los ácidos estomacales y de los demás fermentos digestivos que actúan sobre esta. Sin embargo, esto no es así en el 100 % de los casos, ya que la presencia de un tránsito intestinal acelerado como ocurre en las HDA masivas, imposibilita la formación de hematina para la transformación del color de la sangre lo que provoca que la HDA ocurra en forma de enterorragia (expulsión

de sangre roja por el ano) y no con los síntomas convencionales antes explicados. Por tanto, la presencia de hematemesis y melena indica que el origen de la hemorragia está por arriba del ángulo duodeno-yeyunal y la enterorragia es generalmente causada por una lesión o por lesiones del intestino grueso o el recto.<sup>(104)</sup>

Las causas de HDA son múltiples y van desde afecciones muy frecuentes hasta algunas sumamente infrecuentes y difíciles de diagnosticar. Alrededor del 85 al 90 % de los eventos hemorrágicos lo provocan las siguientes enfermedades por orden de frecuencia: la úlcera péptica gastroduodenal, las gastritis erosivas, las várices esofágicas sangrantes, las esofagitis, la hernia hiatal, los tumores benignos y malignos del estómago y del esófago, los traumatismos y el síndrome de Mallory-Weiss. El otro 10 % estaría originado por afecciones poco frecuentes como son: las malformaciones arterio-venosas (angiodisplasias), la úlcera de Barrett, los divertículos, la hemobilia, los tumores periampulares y otras.<sup>(105,106)</sup>

La causa más importante de una hemorragia digestiva aguda que pone en peligro la vida es la úlcera péptica gastroduodenal. La hemorragia se debe a una lesión arterial de causa erosiva; la magnitud de la hemorragia está relacionada con el tamaño de la lesión arterial y su diámetro. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen antecedentes de consumo de AINEs.<sup>(107,108)</sup>

Los desgarros de Mallory-Weiss se asocian generalmente al alcoholismo; la gastritis, gastroduodenitis y las erosiones gastrointestinales están, por lo general, asociadas con el uso de AINEs y con la infección por *Helicobacter pylori*. El método diagnóstico de elección es la prueba de aliento de urea marcada con C13.<sup>(109-111)</sup>

Las malformaciones arterio-venosas (MAV) grandes o múltiples con muy poca frecuencia provocan una hemorragia aguda grave. La mayoría de estas malformaciones no tienen una causa aparente y afectan a personas ancianas.<sup>(112)</sup>

La lesión de Dieulafoy es una causa inusual de hemorragia grave y recurrente, en la cual una arteria submucosa superficial es erosionada por una úlcera pequeña. El sitio más frecuente es el fundus gástrico. Otras causas de HDA menos frecuentes son: los tumores esofagogástricos y las fístulas aorto-duodenales.<sup>(112)</sup>

Para realizar el diagnóstico de la HDA es necesario diferenciarla de otras entidades que en su presentación clínica pueden simularla, como por ejemplo:

1) Hemorragia de otro origen, que ocasionalmente se manifiesta como hematemesis y/o melena como es el caso de la epistaxis, la hemoptisis y las gingivorragias.

2) Pseudohematemesis: la ingestión reciente de bebidas de cola, café, vino tinto, y de ciertos alimentos como tomate, cerezas, etcétera, puede dar al vómito un aparente aspecto de "posos de café" o de sangre fresca. La isquemia mesentérica y la obstrucción intestinal mecánica también cursan frecuentemente con vómitos cuyo aspecto simula a los de contenido hemático digerido.

3) Pseudomelenas: La descripción de las características de las heces fecales por parte del paciente o sus familiares es a menudo inadecuada, así como, la ingestión de ciertos alimentos (sangre cocinada, espinacas, calamares en tinta), medicamentos (sales de bismuto y de hierro), y otros productos como el regaliz pueden teñir las heces de negro simulando una melena. La melena se suele reconocer con facilidad por lo llamativo de su color negro brillante y la

consistencia pastosa, cuyo olor se asemeja mucho al del alquitrán o al de la brea.<sup>(111)</sup>

## **2.4 Clasificaciones de la HDA**

En la literatura médica existen varias clasificaciones registradas para esta enfermedad, las más utilizadas son las siguientes:

- Según la causa se clasifica en hemorragia digestiva alta no variceal o no varicosa (HDANV) y hemorragia digestiva alta variceal o varicosa (HDAV).
- Atendiendo a la cuantía de las pérdidas hemáticas y a la repercusión de estas en el estado hemodinámico del paciente, se divide en grados: I, II, III y grado IV.<sup>(4)</sup> (Anexo V)

## **2.5 Tratamiento de la HDA**

### **2.5.1 Tratamiento médico**

En la actualidad se preconiza siempre que sea posible la terapéutica combinada entre fármacos y la endoscopia digestiva alta, esta última se debe realizar siempre que sea posible, durante las primeras 24 horas de recibido el paciente en el servicio de urgencia, preferiblemente entre las primeras 6 y 12 horas, donde además de su valor diagnóstico ofrece posibilidades terapéuticas para el control de la hemorragia inicial y la prevención de la recidiva hemorrágica.

Siempre que se produce un daño vascular se ponen en marcha una serie de mecanismos hemostáticos destinados a detener la hemorragia de forma inmediata y permanente. El ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo fisiológico de formación del coágulo sanguíneo en la lesión sangrante, promueven la



disgregación plaquetaria y aceleran el proceso de fibrinólisis.<sup>(113,114)</sup>

Con la intención de alcalinizar el pH intragástrico y facilitar el control del episodio hemorrágico, se administran diversos fármacos antsecretorios, entre ellos se incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antagonistas H<sub>2</sub>.

Los IBP son los más utilizados en la actualidad con este fin, ya que son considerados como los medicamentos que producen supresión ácida más profunda y sostenida sin el desarrollo de tolerancia, como ocurre con los antagonistas H<sub>2</sub>. Además incrementan el pH intragástrico a un valor mayor de seis de forma mantenida y contribuyen de manera indirecta a controlar la respuesta inflamatoria y a la formación adecuada del coágulo sanguíneo, disminuyendo la posibilidad de una nueva hemorragia. La vida media plasmática de estos fármacos es corta, por lo que se aconseja el uso de infusión endovenosa continua en altas dosis los primeros días de tratamiento.<sup>(115-123)</sup>

### **2.5.1.1 Ácido Tranexámico (ATx)**

#### **2.5.1.1.1 Acciones farmacológicas del ATx**

El ATx, ácido 4-amino methyl cyclohexane carboxílico, fue descubierto por Okamoto en 1964 (también descubrió el ácido épsilon-aminocaproico (AECA). Se trata de un fármaco bien tolerado con escasas reacciones adversas, con un mecanismo de acción similar al de la AECA, pero 10 veces más potente. Su peso molecular es de 157 daltons y la vida media plasmática es de 80 a 120 minutos aproximadamente y se excretan rápidamente por la orina en su forma activa.

Es un derivado sintético del aminoácido lisina, que inhibe de manera competitiva la activación del plasminógeno, impide su conversión a plasmina al inhibir la

enzima fibrinolisisina, la cual degrada el coágulo de fibrina.<sup>(124,125)</sup>

Ejerce su efecto antifibrinolítico a través del bloqueo reversible y competitivo de los sitios de unión de la lisina con las moléculas de plasminógeno, dando gran firmeza al coágulo sanguíneo. Sin embargo, a pesar de que este efecto antifibrinolítico del ATx ha sido la justificación para su uso en la práctica médica en el control de la HDA, principalmente en la HDANV, en los últimos años se ha comenzado a valorar su efecto inmunomodulador en la respuesta inflamatoria presente en la mayoría de las lesiones sangrantes.<sup>(126-130)</sup>

El ATx es un medicamento comercializado en todo el mundo por diferentes empresas y laboratorios farmacéuticos, por ejemplo: GRÜNENTHAL y BEST-PHARMA).<sup>(127,128)</sup>

Se encuentra registrado en el formulario nacional de medicamentos, los lotes del mismo (ámpulas de 500mg) son distribuidos por la empresa comercializadora y distribuidora de medicamentos a las instituciones de salud del país ya que pertenece al cuadro básico de medicamentos registrados en Cuba.<sup>(129)</sup>

El ATx, de forma general, es un fármaco bien tolerado, en los estudios revisados sobre el tema, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves y fatales derivadas de su uso son poco frecuentes. Dentro de las RAM graves podemos citar: los fenómenos trombóticos y la necrosis cortical renal y en menor frecuencia, la presencia de mioclonias y encefalopatías que generalmente son secundarias a una sobredosis del fármaco. Existen otras RAM de menor envergadura como: náuseas, vómitos, cefalea, diarrea, dolor abdominal, entre otras. Está contraindicado en : pacientes con defectos adquiridos de la visión debido a que en estos no puede determinarse su potencial toxicidad, pacientes con antecedentes patológicos personales (APP) de trombosis venosa profunda,

embolia pulmonar o embolia cerebral, pacientes con enfermedad valvular, coagulopatías, hemorragia subaracnoidea, insuficiencia renal crónica, epilepsia, infarto cerebral y /o miocárdico ,pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al fármaco y en cualquier periodo de la gestación.<sup>(130)</sup>

#### **2.5.1.1.2 Evidencias del uso del ATx en otras enfermedades**

Posee una alta efectividad como tratamiento coadyuvante para el control de la hemorragia en las lesiones traumáticas, representada en metaanálisis ya publicados, como por ejemplo: el CRASH 2<sup>(125)</sup> que se realizó en varios países e incluyó pacientes con varios tipos de traumatismos y el CRASH 3, solo limitado a traumatismos craneoencefálicos.<sup>(126)</sup> En el estudio CRASH 2 se recomendó el uso precoz del ATx (menos de 3 horas del comienzo del episodio hemorrágico inicial secundario al traumatismo) para el manejo de la hemorragia en el trauma a una dosis de ataque de 1 g en infusión durante 10 minutos, seguida de una infusión continua intravenosa de 1 g durante 8 horas. De esa manera, se redujo significativamente el riesgo de resangrado y el riesgo de muerte por la hemorragia.<sup>(125)</sup>

Otros estudios confirman la efectividad del empleo del ATx en intervenciones quirúrgicas sobre el corazón y los grandes vasos y en los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar, a prostatectomía, a recambio de prótesis de cadera y a trasplante hepático, también en el tratamiento de la menorragia primaria, de la hematuria en pacientes con enfermedad de células falciformes y en el control de la hematuria importante o incoercible de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD).<sup>(131-138)</sup>

#### **2.5.1.1.3 Evidencias del uso del ATx en la HDA**

En la literatura médica se encontraron varios resultados de diferentes tipos de

estudios,<sup>(139-148)</sup> algunos de ellos realizados hace algunas décadas, que nos brindaron información sobre el uso y los efectos del ATx en esta entidad. Por ejemplo, en el estudio a doble ciega de Bigg y sus colaboradores (1976, Australia), quienes analizan el comportamiento en 200 pacientes con HDA, y concluyen que en 103 (51,5 %) tratados con ATx, el riesgo de resangrado es menor, con diferencias significativas en cuanto a la necesidad de transfusiones sanguíneas, la mortalidad y la estadía hospitalaria con respecto a los restantes pacientes que no recibieron el medicamento.<sup>(144)</sup>

Un tiempo después, Henry y colaboradores<sup>(44)</sup> analizan los efectos del uso del ATx como agente antifibrinolítico en la HDANV y concluyen que la tasa de recidiva hemorrágica se redujo entre 20 y 30 %, expresado en la disminución de la necesidad de cirugía entre un 30 y un 40 % y de la mortalidad en un 40 %. Estos estudios sentaron las bases para investigaciones posteriores.<sup>(148-151)</sup>

Sebastián y colaboradores,<sup>(152)</sup> realizan un metaanálisis en el que evaluaron la efectividad del uso del ATx en la HDANV y concluyen que el ATx puede disminuir el resangrado y la mortalidad por HDANV sin incrementar el riesgo de efectos adversos tromboembólicos ni el costo asociado a su uso.

El autor de esta investigación ha participado en todos los trabajos realizados en Cuba, con el uso del ATx como variante terapéutica en la HDA, así como en todos los estudios sobre los costos hospitalarios asociados al tratamiento de esta entidad con este medicamento, cuyos resultados se han expuesto en varios eventos científicos y han sido publicados en revistas científicas nacionales e internacionales.<sup>(42,43,57,59)</sup>

## **2.5.2 Tratamiento quirúrgico de la HDA**

En aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con HDA, no se logra controlar el episodio hemorrágico inicial y/o resangran, por lo que requieren tratamiento quirúrgico. Entre un 5 a 10 % de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente, no tienen un diagnóstico preciso por tratarse de hemorragias masivas que obligan al cirujano a actuar de manera emergente. Los cirujanos debemos tratar, siempre que sea posible, que los pacientes sean intervenidos, antes que hayan entrado en la irreversibilidad del shock hipovolémico, lo que hace que la morbilidad y mortalidad se eleve considerablemente. El criterio clínico es importante en la indicación del tratamiento quirúrgico. No hay criterios absolutos a seguir pero sí guías para indicar la cirugía teniendo en cuenta la magnitud de la hemorragia, su persistencia o el resangrado, la lesión causal, condiciones del paciente y los medios con que se cuenta.<sup>(153)</sup>

#### **2.5.2.1 Criterios para la indicación del tratamiento quirúrgico (Anexo v)**

#### **2.5.2.2 Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la HDA**

La laparotomía sigue siendo la vía más empleada para intervenir estos pacientes. Es necesario contar con existencia de sangre suficiente para una reposición adecuada de las pérdidas hemáticas, además de tener todos los elementos necesarios para hacer una enteroscopia intraoperatoria, si fuese necesaria, con la colaboración de un gastroenterólogo. El control del anestesiista es importante así como la atención postoperatoria en una unidad de cuidados intensivos.<sup>(153)</sup>

La incisión mediana, por su rapidez y posibilidad de explorar todo el abdomen, es la más utilizada. La inspección y palpación pueden poner de manifiesto la existencia de sangre en el intestino delgado y permiten el reconocimiento de lesiones tumorales y de otra índole. Siempre es conveniente la exploración total

por la posibilidad de lesiones múltiples u otras que escapan a la palpación por ser pequeñas y/o blandas como algunos pólipos o hemangiomas. En estos casos es útil recurrir a la transiluminación, que permite ver la red vascular y se destacan las malformaciones vasculares. El tratamiento quirúrgico generalmente es la resección de la lesión sangrante, con los criterios de resecabilidad establecidos, en dependencia si se trata de una lesión benigna o maligna.<sup>(153)</sup>  
(Anexo v)

## **2.6 Reacciones adversas al medicamento (RAM)**

### **2.6.1 Aspectos generales**

Las RAM representan un importante problema de salud, la morbilidad y mortalidad asociada al uso de fármacos es inaceptablemente alta. A pesar de los continuos avances en la materia, los métodos para la detección, evaluación y monitoreo de las RAM continúan siendo insuficientes. Aunque algunas RAM son idiosincrásicas e imprevisibles, se estima que el 30-60 % de estas pueden ser prevenibles.<sup>(155)</sup>

### **2.6.2 Definiciones y conceptos**

El Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS, considera una RAM a toda respuesta nociva y no deseada de un fármaco y que se presenta a las dosis habitualmente utilizadas en la especie humana para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de las funciones biológicas.

Los términos reacción adversa y efecto adverso se refieren al mismo fenómeno, la diferencia entre ellos está en que cuando hablamos de efecto adver-

so, es desde el punto de vista del fármaco; mientras que cuando se habla de reacción adversa, es desde el punto de vista del paciente.<sup>(155)</sup>

### **2.6.3 Clasificación de las RAM (Anexo v)**

Siempre que se sospeche la ocurrencia de una RAM a un medicamento esta debe notificarse a un centro de farmacovigilancia. Existen diferentes modalidades de notificación, la forma más utilizada a nivel global la constituye la notificación espontánea.

En Cuba, la farmacovigilancia, es prioridad del Sistema Nacional de Salud, que se mantiene organizada por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV) como ente rector de esta actividad en coordinación con la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED).<sup>(157,158)</sup>

### **2.6.4 Imputabilidad o causalidad de las RAM**

#### **2.6.4.1 Concepto, clasificación y aspectos generales**

A través de la evaluación de la causalidad o imputabilidad, evaluamos la probabilidad que un tratamiento en particular sea el factor causal de una o varias RAM observadas. Desde una perspectiva fármaco-epidemiológica, el concepto de “causalidad o imputabilidad” pretende descubrir la asociación entre variables, al establecer la asociación causal entre la exposición (medicamento) y un resultado (RAM). (Anexo v).<sup>(159)</sup>

#### **2.6.4.2 Métodos de evaluación de la imputabilidad. Características principales de los más utilizados en la práctica médica**

Se han desarrollado una serie de métodos de evaluación de la imputabilidad o la causalidad, estos se dividen en dos categorías: métodos de evaluación no estandarizados y métodos de evaluación estandarizados. Estos últimos se dividen en: métodos algorítmicos (escala de probabilidad de Naranjo, algoritmo de

Karch-Lasagna) y métodos probabilísticos (método de la WHO-UMC y los métodos probabilísticos bayesianos).<sup>(160)</sup>

Un problema inherente a la farmacovigilancia es que la mayoría de los reportes de caso corresponden a “sospechas” de RAM. En un intento por resolver este problema, varios algoritmos se han desarrollado para permitir una evaluación de la imputabilidad, de manera estructurada y armonizada. El más aceptado de todos y que fue utilizado en esta investigación es el de Naranjo y colaboradores. (Anexo v)

## **2.7 Costos asociados al tratamiento de la HDA con el ATx**

Desde el punto de vista metodológico, los estudios de costos en Salud Pública, de manera general, incluyen los siguientes aspectos: Identificación del problema (costeo), el objeto de costeo o alternativa, la perspectiva, el horizonte temporal, el tipo de costo, los métodos de costeo [arriba-abajo (costo bruto), abajo-arriba (microcosto), modelado, paciente tipo], los modelos, el ajuste temporal y el análisis de sensibilidad. Estos aspectos se adecúan a las características y los objetivos de cada estudio realizado.<sup>(163)</sup>

### **2.7.1 Conceptos y definiciones fundamentales**

Los principales aspectos a tener en cuenta para la realización de un estudio de costos en Salud Pública son los siguientes: perspectiva, horizonte temporal, tipos de costos, modelos y análisis de la sensibilidad. (Anexo v)

El sistema de salud cubano establece tres niveles de atención: el primario donde la figura principal son los policlínicos y consultorios del médico y la enfermera de la familia, el secundario con el hospital como máxima expresión y el nivel terciario con los institutos de investigaciones. Existe una interrelación docente



asistencial e investigativa entre todos los niveles, que garantiza una mejor atención del paciente y el enriquecimiento de la calidad del propio Sistema Nacional de Salud, entre otras posibilidades. El nivel primario está estructurado de manera tal que garantiza la atención al paciente en sentido general y de la urgencia en particular las 24 horas del día con el personal capacitado para ello constituido esencialmente por el médico especialista y el residente de MGI y los otros miembros del grupo básico de trabajo, que incluye, la enfermera o enfermero de la familia, con su categoría de licenciado o técnico en enfermería. Todos tienen en común su formación integral en la atención al paciente a través de la educación en el trabajo. En general, el primer encuentro de un paciente que presente una urgencia médica es precisamente en este nivel de atención médica donde existen los requerimientos mínimos necesarios para su tratamiento inicial y se determina su traslado o no hacia el nivel secundario.<sup>(168-173)</sup>

## **2.8 Conclusiones del capítulo**

La sistematización realizada, unido al estudio histórico lógico aplicado a la HDA y su tratamiento haciendo énfasis en el uso del ATx, permitió identificar un conjunto de tendencias en la comunidad médica y científica que sustentan la necesidad de investigar y buscar alternativas de tratamiento que disminuyan la morbilidad y mortalidad por esta causa. Principalmente, hay que profundizar en la realización de estudios clínicos, farmacológicos y económicos que aporten nuevos elementos para reforzar la efectividad del tratamiento precoz de la HDA con el uso del ATx y que posibilite que la alternativa de tratamiento de esta entidad con este medicamento, pueda extenderse a otros países dado el carácter internacionalista de nuestra formación y atención médica.

## **CAPITULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **3. DISEÑO METODOLÓGICO**

En este capítulo se describe la metodología empleada para llevar a cabo el proceso de la investigación en su conjunto y brinda la información necesaria sobre las técnicas y procedimientos utilizados así como los elementos fundamentales de la recolección, procesamiento y análisis de los datos cuantitativos y cualitativos.

Se realizó una investigación cuantitativa en el Hospital Universitario “General Calixto García” con el propósito de validar la efectividad del uso del ATx en el tratamiento de los pacientes con HDA la cual se conformó en dos momentos investigativos: el primero estuvo constituido por una investigación descriptiva de corte transversal realizada durante el periodo comprendido entre el 1ro. de junio de 2012 y el 30 de junio de 2014 y cuyo propósito fue evaluar el efecto clínico, la seguridad y los costos del empleo del ATx en pacientes con HDA que fueron atendidos en el servicio de urgencia de cirugía general de la citada institución .

El segundo momento lo constituyó una investigación cualitativa con el propósito fundamental de buscar información y criterios sobre la posibilidad de incorporar al médico y la enfermera de la familia en la etapa inicial del tratamiento con ATx en el paciente con HDA; no existen antecedentes previos con respecto al primer y segundo momento de esta investigación.

#### **3.1 Primer momento investigativo**

##### **3.1.1 Universo y muestra**

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que acudieron al cuerpo de guardia del hospital con síntomas y signos de HDA para un total de 296. La muestra (no probabilística) quedó conformada por 200 pacientes, después de aplicados

los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este estudio.<sup>(174,175)</sup>

### **3.1.2 Criterios de inclusión**

- Pacientes > 18 años con síntomas y signos clínicos de HDA.
- Pacientes (o familiar si correspondió) que concedieron su consentimiento informado para participar en la investigación.

### **3.1.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes que presentaron alguna de las contraindicaciones descritas en el prospecto para el uso del ATx como: APP enfermedad cerebrovascular, trastornos de la coagulación, insuficiencia renal crónica, epilepsia, infarto agudo del miocardio (IMA) y gestantes en cualquiera de las etapas del embarazo.
- Pacientes con APP y/o familiares de hepatopatías crónicas secundarias a la infección por virus B, virus C u otras. Pacientes con hepatomegalia, esplenomegalia y/o tumor hepático de cualquier causa detectado al realizar el examen físico.
- Pacientes con antecedentes de HDA por várices esofágicas u otras causas secundarias al aumento de la presión en el sistema portal.
- Pacientes con signos y síntomas de insuficiencia portal: ascitis, telangiectasias, circulación colateral, hemorroides grado III y grado IV, eritema palmar y otras.
- Pacientes con signos y síntomas secundarios a insuficiencia hepática: encefalopatía hepática, ictericia, edemas, ginecomastia y otros.

### **3.1.4 Criterios de interrupción del tratamiento**

- Abandono del tratamiento con ATx en alguna de sus etapas.
- Aparición de una reacción adversa al medicamento (RAM) grave y/o fatal en

cualquier etapa del tratamiento.

### **3.1.5 Operacionalización de las variables**

Las variables seleccionadas para la realización de esta investigación fueron: edad, sexo, color de la piel, hábitos tóxicos (tabaquismo, ingestión de bebidas alcohólicas o de café), consumo de AINEs (analizando particularmente el consumo de ASA), APP, clasificación de la HDA (según cuantía de la hemorragia inicial y su repercusión hemodinámica en el estado de salud del paciente), variables hemodinámicas, síntomas y signos de la HDA, resultados del lavado gástrico, características del tacto rectal, estadía hospitalaria, estado del paciente al egreso, tratamiento, clasificación de las RAM y su imputabilidad, costo directo institucional de un paciente tipo, costo directo de un paciente tipo (en consulta de clasificación de cuerpo de guardia, en la sala de observación de cirugía, en UCIE, en la sala de cirugía general, en la unidad quirúrgica y en UTI/UCIM) y el costo directo institucional total. (Anexo VI)

En el caso de la clasificación de las RAM y su imputabilidad se siguieron los criterios descritos en el marco teórico de la investigación y en el Anexo V.

### **3.1.6 Tratamiento administrado**

Una vez recibido el paciente en el cuerpo guardia fue evaluado en la consulta de cirugía general, por un médico especialista en cirugía general y su equipo de guardia, se le realizó la anamnesis siempre que fue posible, centrada en la búsqueda de los síntomas de la HDA, se apreciaron sus características y los APP, entre otras. Posteriormente, se evaluó al paciente en cuanto al estado de la vía aérea, la ventilación y los cambios hemodinámicos experimentados en la frecuencia respiratoria, los pulsos periféricos, la TAS y TAD, la coloración de la piel y las mucosas y el llenado capilar. Se realizó el examen físico por siste-

mas para tener una valoración integral del estado de salud del mismo buscando la presencia de los signos clínicos característicos de la HDA, esta incluyó además la realización del tacto rectal y la colocación de una sonda nasogástrica (la cual se fijó a la piel) para aspirar el contenido gástrico y corroborar la presencia o no de sangre en el estómago. La sonda que se mantuvo abierta a un frasco colector por un periodo de 24 a 72 horas.

Una vez realizada la evaluación integral del paciente y corroborado el diagnóstico presuntivo de una HDA, se canalizó una vena periférica con un trocar grueso de 14G o 16G y se procedió a la administración endovenosa de la primera dosis del ATx a razón de 1gramo (2 ampulas) diluido en 10 mL de cloruro de sodio al 0,9 % en 10 minutos, la que constituye el primer momento del tratamiento del paciente independientemente de la cuantía de la hemorragia inicial.

Posteriormente, los pacientes se clasificaron de acuerdo a la cuantía de la hemorragia inicial y su repercusión hemodinámica en el estado de salud, en grados, como se describió en la operacionalización de esta variable. Se le indicaron los complementarios básicos de laboratorio: hemograma completo, coagulograma mínimo y el grupo y factor Rh, así como cualquier otro que fuese necesario en dependencia de las comorbilidades que presentara el paciente o de alguna alteración metabólica específica que este desarrollara en el momento de su ingreso.

Los pacientes que se clasificaron en los grados I y II fueron ingresados en la sala de observación de cirugía general y los que se ubicaron en los grados III y IV, en la sala de cuidados intensivos especiales de emergencia (UCIE) según lo establecido en el protocolo de actuación para la HDA del servicio de cirugía

general del hospital.<sup>(4)</sup>

Se continuó de manera inmediata el tratamiento con el ATx administrando la segunda dosis (dosis final) , 1 gramo (2 ámpulas) diluido en una infusión de 500 mL de cloruro de sodio al 0,9 % a durar 8 horas, similar a la dosis establecida en el prospecto del ATx en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba.<sup>(133)</sup> El tratamiento fue monitoreado por el jefe del proyecto de investigación y verificada la administración correcta del fármaco, por el especialista de cirugía general que recibió al paciente.

Después de finalizar la aplicación de la segunda dosis del ATx, se les administró a los pacientes omeprazol a razón de 40 mg por vía endovenosa cada 12 horas durante las primeras 24 a 72 horas con el objetivo de aumentar el valor de pH y mantenerlo con cifras mayores de 6, lo que contribuye a potencializar el efecto antifibrinolítico del ATx. Además, a los pacientes estabilizados hemodinámicamente, se les realizó, siempre que fue posible, la endoscopia del tractus digestivo superior, cumpliendo lo establecido en el protocolo de actuación vigente en el servicio de cirugía general del hospital para el tratamiento de la HDA.<sup>(4)</sup> Solo fue posible realizar la endoscopia con fines diagnósticos, ya que en el periodo que abarca la investigación no existía en el hospital la disponibilidad de los recursos necesarios para la realización de métodos terapéuticos por esta vía.

Durante el tiempo de administración del medicamento, fueron reevaluados por el especialista de cirugía general y el resto de los integrantes del equipo de guardia todos los pacientes cada 3 horas hasta pasadas las primeras 24 horas de culminada la administración del mismo y se insistió en la evolución clínica de cada uno ellos, se compararon las variables clínicas y hemodinámicas, las

características del contenido de los lavados gástricos realizados a través de la sonda nasogástrica y si hubo o no variación del grado con que fueron clasificados atendiendo a la cuantía de las pérdidas hemáticas del evento hemorrágico inicial. Otro aspecto evaluado, fue la aparición o no de RAM, durante la administración del medicamento y en caso de haber acontecido alguna o algunas de las RAM ya registradas fueron clasificadas y notificadas atendiendo a su gravedad según lo establecido en el SNFV y se determinó su imputabilidad para determinar su relación o no con la administración del ATx.<sup>(180)</sup>

### **3.1.7 Técnicas de recogida de la información**

Para la recogida de la información, se creó un cuestionario que respondió a los objetivos propuestos y cuyo contenido se centró en las variables seleccionadas y operacionalizadas en el estudio. El mismo contó con preguntas abiertas y cerradas en dependencia del propósito de la información requerida, la que fue recogida por el investigador principal y otros colaboradores previo entrenamiento en la recogida e interpretación de la información en aras de minimizar los sesgos que pueden estar presentes en esta fase.

### **3.1.8 Técnicas de procesamiento y análisis de la información**

Con la información obtenida de cada paciente se creó una base de datos en el paquete IBM SPSS Statistics, versión 23 (2015), su validación se realizó con este programa, así como la ejecución del plan tabular y de análisis, el que se presenta en tablas estadísticas o figuras.

El análisis estadístico incluyó: contraste de homogeneidad o de independencia usando el estadístico chi cuadrado, análisis de varianza paramétrica o no paramétrica, así como contrastes pareados con la dócima de Wilcoxon, en situaciones especiales se realizó análisis de correspondencia con sus mapas. Todos los deta-



lles se han colocado en los calces de las tablas involucradas, con los comentario o aclaraciones pertinentes dentro del texto.

Igualmente este sistema fue utilizado para tomar en cuenta la congruencia, o la imputación por valores perdidos o aberrantes. Para las variables cualitativas se construyeron tablas de contingencia; en el calce de la tabla se indica el tipo de cálculo realizado, para aclarar tales resultados algunas tablas se acompañan de figuras. Las pruebas de hipótesis se efectuaron a un nivel  $\alpha = 0,05$ , tanto para las prueba paramétricas como las no paramétricas.<sup>(174,175)</sup>

La confección de las referencias bibliográficas se realizó con los gestores personales de referencias bibliográficas: End Note, Zotero y Mendeley.

Una vez concluido el análisis y procesamiento de la información estadística, se definieron los siguientes aspectos:

1. Efectos clínicos beneficiosos para el paciente con HDA después del tratamiento con ATx.

Se consideran efectos clínicos beneficiosos para el paciente con HDA después del tratamiento con el ATx, las alternativas siguientes:

- Cambios positivos en la clasificación en grados de la cuantía del episodio hemorrágico inicial y su repercusión hemodinámica en el estado de salud del paciente después de culminar el tratamiento con el ATx.
- Cambios en el lavado gástrico que indiquen la disminución o cese de la hemorragia inicial.
- No presencia de resangrado.
- No intervención quirúrgica de urgencia.

2. Seguridad elevada del tratamiento con ATx en pacientes con HDA

Se considerará cuando:

- No se reportaron RAM graves ni fatales.
- Cuando en el análisis de la imputabilidad de las RAM, estas fuesen catalogadas como probables, posibles o como no relacionadas con el uso del ATx.

### **3.1.9 Método y técnicas empleadas en el estudio de costo**

Se realizó un estudio de evaluación económica parcial del tipo descripción de costos y se siguieron las recomendaciones generales para las evaluaciones económicas en salud y tomas de decisiones en el contexto sanitario cubano.<sup>(181)</sup>

**Perspectiva:** se consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y los costos asumidos por el hospital por la atención de los pacientes en los servicios de: cuerpo de guardia, UCIE, sala de cirugía general, unidades de cuidados especiales hospitalarios (UCE) y salón de operaciones.

**Horizonte temporal y actualización:** se incluyeron los costos hospitalarios durante la estadía del paciente en la institución. No se necesitó la actualización de los costos por ser un horizonte temporal menor de un año.

**Medición de los costos:** se estudió el costo directo institucional de atención a los pacientes con HDA. Para ello se identificaron, cuantificaron y valoraron los recursos humanos, medicamentos, material gastable médico y exámenes complementarios indicados a cada paciente según servicio por el que transitó: sala de observación de cirugía del cuerpo de guardia, UCIE, sala de cirugía general, UTI y/o UCIM y unidad quirúrgica, acorde al grado de HDA de los mismos.

La información sobre el tipo y la cantidad de cada recurso (recursos humanos involucrados y el tiempo dedicado al paciente por cada uno de ellos, los recursos materiales utilizados, etcétera) se recogió en forma prospectiva durante la evolución clínica de cada paciente, mediante revisiones sucesivas de las fichas

clínicas de recolección de datos; posteriormente se introdujeron en una base de datos creada para ello. Para la valoración de los recursos humanos se tomó el salario devengado según los registros de salario del hospital. Para los medicamentos y material médico gastable se tomó el precio público de esos insumos para la institución que aparece en las fichas de los productos en el almacén.

Para los complementarios indicados se tomó el valor del sistema de costos del centro de salud donde se realizó la investigación. Los pacientes que requirieron intervención quirúrgica o que fueron ingresados en las unidades de cuidados especiales hospitalarios (UTI o UCIM), se consideraron los valores aportados por el sistema de costos del centro asistencial. Para el primer caso se tomó el valor promedio de una intervención quirúrgica de cirugía general y el costo por día paciente en ese servicio, posteriormente, se construyó un modelo basado en árbol de decisión,<sup>(182)</sup> para el cálculo del costo total del tratamiento de la HDA tal que se considerara el grado de la hemorragia que tuvo el paciente a su llegada al servicio de urgencia. El modelo se nutrió de los valores observados en los pacientes tratados y permitió obtener un valor global del costo para la HDA que incluyera la probabilidad de que, al clasificar los pacientes según el grado de repercusión hemodinámica de las pérdidas hemáticas del episodio hemorrágico inicial, en su estado de salud, las variaciones de los grados influyeran directamente sobre el costo de atención de la HDA. Para el árbol se empleó el paquete informático Tree Age Pro 2015. El modelo aportó la esperanza del costo directo institucional que se calcula a través de la multiplicación del costo de cada rama del árbol por la probabilidad de ser recorrido ese camino. Los costos se expresaron en pesos cubanos (CUP) del año 2014. Para la discusión de los resultados se consideró la tasa oficial establecida por el Ministerio de Finanzas

y Precios de 1 00 CUP= 1 00 CUC.<sup>(183,184)</sup>

**Análisis de sensibilidad:** se realizó un análisis de sensibilidad univariado que se representó con el diagrama de Tornado (Fig. 14). Se incluyeron para el análisis las variaciones en las estadías de los pacientes. Se consideraron valores mínimos y máximos para cada caso sobre la base de lo observado en la investigación.

Para el análisis de la variación de la estadía hospitalaria se tuvo en cuenta la estabilidad o inestabilidad hemodinámica de los pacientes , por lo que se definió como pacientes estables hemodinámicamente aquellos que no presentaron evidencia clínica de hemorragia activa, ni presencia de signos y síntomas clínicos de hipovolemia y en los que al realizarle el examen físico, tenían valores normales de TAS y TAD , así como los pulsos periféricos estaban presentes y su frecuencia oscilaba dentro del rango de la normalidad. Los pacientes que no cumplieron estos parámetros se consideraron inestables hemodinámicamente.

### **3.1.10 Consideraciones éticas**

El protocolo de la investigación, fue aprobado por el consejo científico del Hospital “General Calixto García” y por el de la Facultad de Ciencias Médicas “Calixto García”, que evaluaron el cumplimiento de los aspectos científicos, metodológicos y éticos. Se determinó en esa etapa, que dicho documento se ajustaba a la Declaración de Helsinki<sup>(185)</sup> y a las normas éticas establecidas en los códigos nacionales e internacionales de ética y en las regulaciones legales vigentes en Cuba. Se presentó el proyecto de esta investigación ante al Comité de Ética del Hospital y de la Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”, donde fue aprobado y también fue aceptado para su ejecución por el Consejo de Dirección del Hospital. Se consideraron todos los aspectos forma-

les y éticos para el diseño, recogida y firma del consentimiento informado por parte del paciente y/o representante legal del enfermo, en caso de ser necesario y se respetó la autonomía de los sujetos. Durante el interrogatorio a pacientes y /o familiares se leyó el consentimiento y se les explicaron todos los aspectos relacionados con el tratamiento, incluyendo los referentes al uso del ATx. (Anexos I y II)

### **3.2 Segundo momento investigativo**

Una vez realizada la revisión bibliográfica de la primera fase de la investigación y organizada y ejecutada la recogida de información surge una idea novedosa acerca de una posible intervención en el protocolo de atención establecido para el tratamiento del paciente con HDA hasta el momento, centrada en la participación del médico y la enfermera de la familia en el primer momento del tratamiento sea en la aplicación de la primera dosis del ácido a nivel del policlínico. Dada la carencia total de información al respecto se decidió comenzar con un estudio cualitativo cuyo objetivo fundamental fue buscar información sobre la hipótesis que se plantea y el objetivo propuesto. El estudio se realizó en el hospital de referencia en el mes de abril del 2017.

#### **3.2.1 Procedimiento**

Se realizó por el autor, el análisis de los programas de formación del médico general básico, del técnico medio en enfermería, de la licenciatura en enfermería y el de la especialidad de medicina general integral (MGI) teniendo en cuenta los siguientes criterios de revisión:

- Contenidos relacionados con la atención a las urgencias médicas en general y a la HDA en particular.

- Conocimientos, habilidades y destrezas a adquirir relacionadas con el tema durante el periodo de formación: canalización de venas periféricas, la administración por vía intravenosa de los medicamentos, la hidratación y la urgencia médica ante un episodio hemorrágico en la HDA.

### **3.2.3 Otros aspectos que se consideraron importantes en la búsqueda**

Se realizó, además, la técnica cualitativa denominada Matriz DAFO o FODA con la finalidad de identificar Fortalezas, Oportunidades, Amenazar y Debilidades relacionadas con la hipótesis planteada.<sup>(186)</sup>

Se trabajó con un grupo focal compuesto por 15 profesores del departamento de cirugía general del Hospital Universitario "General Calixto García" y otros invitados, quedando integrado por 20 profesores, la mayoría con categoría docente superior y con experiencia en el tema tratado en los diferentes sistemas de atención de salud, primario y/o secundario (tanto nacional como internacional) ya sea como cirujano, gastroenterólogo, especialista en MGI o salubrista. (Anexo VI).

Se utilizó como sede de la reunión el propio hospital, el día 17/04/2017.

Se nombró un facilitador y un relator de la actividad, que tuvo una duración de alrededor de 50 minutos y concluyó cuando la información comenzó a saturarse o sea, a hacerse repetitiva. El resultado se presenta en forma narrativa como corresponde a este tipo de investigación.

### **3.3 Conclusiones del capítulo**

Se clasifica la investigación en cuantitativa y se exponen todos los pormenores del proceso investigativo dividido en dos momentos o etapas. Se describen las fuentes de información utilizadas y se seleccionan un conjunto de variables cuantitativas y cualitativas que se operacionalizaron de acuerdo al so-

porte teórico metodológico del estudio. Se utilizaron métodos paramétricos y no paramétricos para la información cuantitativa y análisis del contenido o análisis del discurso para el momento cualitativo.

## **CAPITULO III. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

Este capítulo ofrece detalladamente el resultado de los datos obtenidos y de su análisis. Se utilizan tablas estadísticas y figuras y para resumir la información, se muestran algunos estadígrafos propios del análisis realizado. Es de señalar que las fuentes de datos utilizadas para todos los casos en el primer momento investigativo fueron las historias clínicas y la planilla de recolección de datos (Anexo VI). En el segundo momento investigativo los resultados se agrupan en forma narrativa de acuerdo a las técnicas empleadas. El periodo de tiempo y el lugar se declaran en el diseño metodológico.

### 4.1 Primer momento investigativo

Conforme los objetivos previstos, se seleccionaron 200 pacientes con HDA que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el estudio, cuya distribución según edad y sexo se presenta en la Tabla 1 y en la figura 1. En esta serie se observa la contribución preponderante del sexo masculino, ya que aportó el 60,5 % de los casos. Otro resultado relevante es que mientras en el sexo masculino la estructura de edades es casi simétrica en torno a su valor medio, no se aprecia lo mismo en el sexo femenino, donde se observa una marcada asimetría, dado por una mayor cantidad de casos en las edades avanzadas, verificado con el indicador de asimetría (masculino= -0,143 *versus* femenino= -1 289). En la Fig.1 se puede observar que las barras que representan al sexo masculino, comienzan ascendiendo y luego descienden, mientras que las barras referidas al sexo femenino, desde el grupo de menor edad hasta el final, se mantienen ascendiendo. (Anexo VII)

El efecto que sobre la estructura de casos ejercieron de manera combinada la edad y el color de la piel, está representado en la Tabla 2, en la que

se aprecia que predominaron los pacientes con color de piel blanca (86,0 %) y los de edades más avanzadas, donde la mediana de edades fue algo menor en los pacientes de piel negra y mestiza con respecto a los de piel blanca (pacientes de piel blanca 64,0 años *versus* pacientes de piel negra y mestiza 61,5 años). (Anexo VII)

La relación entre el grado de la HDA determinado al ingreso, según edad y sexo es presentada en las Tablas 3, y 3.1 y la Fig. 2. Existía de modo subyacente la hipótesis de que existiría un determinado efecto de la edad, en el sentido de que proporcionalmente la magnitud de la hemorragia se expresaría de manera más grave en las edades superiores. La Fig. 2 (intervalos de confianza) construido con las edades medias resulta muy demostrativo en este sentido. Se observa el rápido ascenso en el sexo masculino y la meseta en el sexo femenino, donde las correspondientes edades medias están en todos los casos por encima de las homólogas del sexo masculino. Para determinar si la edad promedio según sexo se diferenciaba entre los consumidores y los no consumidores de determinados hábitos tóxicos, se muestran los resultados en la Tabla 4 (a la que se le ha adicionado la significación específica para los contrastes de medidas de tendencia central involucradas) y en la Fig. 3. (Anexo VII).

La edad promedio de los pacientes que tenían hábitos tóxicos en el sexo masculino fue menor que las representantes del sexo femenino. No se pudo rechazar la hipótesis de diferencias nulas de edades medias para los fumadores entre sexos. Algo similar se observó en la variable (consumo excesivo de alcohol) donde según sexo no se constataron diferencias estadísticamente significativas (masculino 55,3 años vs femenino 58,3 años). El único hábito tóxico que mostró diferencias entre sexos fue el consumo excesivo de café (masculino 57,6

años vs femenino 71,6 años); por ello se efectuó un contraste no paramétrico de dos vías (ANOVA Friedman), que para todos los hábitos permitió rechazar  $H_0$ .

Los intervalos de confianza para la edad promedio según hábito tóxico y sexo reflejaron que para el sexo masculino la edad promedio está alrededor de los 55 años, mientras que en el sexo femenino los casos no se muestran tan concentrados, con presencia de personas de mayor edad consumidoras habituales de café y algo menores en edad, en los consumidores excesivos de alcohol. El histograma incluye los contingentes de consumidores y no consumidores. Dentro de cada hábito, se observó el desplazamiento hacia las edades menores para el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y el hábito de fumar, mientras que el consumo excesivo de café recuerda mucho la distribución normal.

Debe resaltarse que hubo pacientes que tenían más de un hábito tóxico y la prevalencia mayor de estos se encontró en el sexo masculino; de manera general, para todos los hábitos tóxicos, la edad media de los pacientes que los desarrollaron fue inferior en el sexo masculino que en el femenino, aunque en los últimos años, se ha observado a nivel mundial una tendencia al incremento del número de mujeres jóvenes que desarrollan estas prácticas nocivas para la salud.

El nivel de presencia del consumo de AINEs y ASA, así como la edad promedio según grado de la HDA, se muestra en la Tabla 5 y en las Figs. 4 y 4.1 (Anexo VII). Se evidencia claramente en la Fig.4 que los casos que consumían AINEs presentaron una tendencia a tener una edad promedio superior al compararsele con su homólogo de los no consumidores de esos medicamentos. En el caso de los consumidores de ácido acetilsalicílico o aspirina (ASA), el comporta-

miento desde el punto de vista de la distribución de casos por grado de la HDA, fue similar a los consumidores de AINEs aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. En general la prevalencia de los consumidores de ASA es menor aunque su tendencia es al aumento según la edad. (Fig.4.1)

El nivel de presencia de los APP según sexo se muestra en la Tabla 6, contrastó en cada uno de ellos una dódima de homogeneidad según APP entre sexos, cuyo resultado se ha ubicado en la última columna. Solo hemos utilizado los índices positivos dentro de cada celda, próximo al final de la fila que refleja cada antecedente se han expresado la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de ellos, los cuales aparecen ordenados de manera descendente según su magnitud.

El primer lugar correspondió a la HTA, con un nivel algo superior para el sexo femenino (masculino= 78,2 % vs femenino= 82,3 %). En ambos sexos, más de las tres cuartas partes de los encuestados declararon HTA (78,0 %). La gastritis crónica ocupó el segundo lugar (59,0 %) y se encontró en una proporción significativamente superior en el sexo masculino (masculino= 65,3 % vs femenino= 49,4 %), le siguió el antecedente de infección por la bacteria *Helicobacter pylori* (42,0 %), que también mostró frecuencia relativa superior en el sexo masculino (47,9 % vs 32,9 %); la HDA anterior, ocupó el cuarto lugar y de igual forma presentó un nivel de presencia superior en el sexo masculino, que no resultó estadísticamente significativa. La úlcera duodenal fue igualmente mayoritaria en los hombres, algo que también se observó en la úlcera gástrica (14,5 %), que ocupó el sexto lugar y mostró una diferencia prácticamente significativa. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), las operaciones gástricas, tumores gástricos, várices y telangectasias gástricas, se presentaron con menor fre-

cuencia.

En la Tabla 7 se presenta la edad promedio correspondiente a los pacientes que se incluyeron en el estudio, según tuviesen o no APP, en relación con el grado de la HDA. Lo primero a destacar es que se apreció una tendencia a que la mayor edad para casi todos los APP correspondió a los casos con grado IV. Los APP específicos que se relacionaron con edad superior a los 70 años fueron: HDA anterior (pacientes con 85,0 años), ERGE (pacientes con 83,0 años), ambos en el grado IV; los tumores gástricos (pacientes con 81,0 años) en el grado III, también figuraron en esta posición destacada. Los contrastes que involucraron el análisis de diferencias de medias dentro de cada síntoma fueron efectuados utilizando un ANOVA de una vía, lo cual se muestra en la última columna de la tabla 7, la mayoría de las diferencias entre grados de HDA según si tenía o no el APP, predominó en aquellos que no tenían la sintomatología. (Anexo VII)

La Tabla 8 (Anexo VII) nos muestra la contribución específica de la HDA en sus diferentes grados a la expresión sintomatológica. Para el contraste de independencia se ha utilizado el estadístico  $\chi^2$  con 3 gl, se ubicó la significación correspondiente a cada APP en la última columna, donde se muestra además un índice específico de prevalencia ajustado por 100 casos, los que de manera ordenada se han ubicado en la referida columna. Los primeros cinco síntomas fueron en orden de frecuencia: melena (92,0 %), epigastralgia (56,5 %), dispepsia (49,7 %), sudoración (41,5 %), acidez (37,0 %).

Las relación entre grado de la HDA y la presencia de sus principales síntomas relacionados, fue determinada estadísticamente y se pudo apreciar, que dicha relación se hacía más fuerte en la medida en que se ascendía en la escala de

grados de la hemorragia.

La relación entre el grado de la HDA al ingreso y el resultado del tacto rectal se muestra en la Tabla 9 y la Fig.5. (Anexo VII). Estaba subyacente la hipótesis de que los grados más graves de HDA estarían más relacionados con la presencia de melena y/o sangre roja, no coagulada (catalogado como tacto hemorrágico), al realizar este proceder, algo que se contrastó mediante un análisis de correspondencia. Destacamos en primer lugar, la extraordinaria presencia de pacientes con melena (95,5 %) y se encontró que solo en cuatro casos en los cuales el tacto rectal fue normal, pertenecían a los grados I y II de la HDA.

Se realizó el cálculo del valor promedio y la desviación estándar para las variables hemodinámicas: pulso, tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto). La diferencia entre los sexos se comparó mediante métodos estadísticos no paramétricos. El pulso mostró una tendencia a incrementarse a medida que aumentaba el grado de la hemorragia, así en el grado I en el sexo masculino, el promedio del pulso fue 85,4 y en el grado IV fue significativamente superior (92,7 pulsaciones / min, donde  $H= 10,468$ ; 3 gl;  $p= 0,002$ ). Algo similar se pudo observar para el sexo femenino, donde en el grado I se registraron 90,7 pulsaciones / min contra 105,8 en el grado IV. Un ANOVA de dos vías fue igualmente significativo. (Tabla 10) (Anexo VII)

Con la TAS se observó algo similar, pero de signo contrario, ya que a medida que se avanzaba en el grado de la hemorragia, se observó la tendencia a su disminución, algo que se verificó estadísticamente.

Entre sexos no hubo diferencias significativas, lo que nos indujo a pensar, al igual que en las pulsaciones / min, puesto que la enfermedad se expresa de

manera muy parecida en ambos sexos. La TAD no se apartó de este patrón, es decir, a medida que se avanzaba en la clasificación del grado de la hemorragia, disminuía significativamente.

Un comportamiento similar se apreció en la variable Hb, en la que esta correlación inversa o negativa permitió verificar la presunción inicial de que las categorías más elevadas de la HDA se corresponderían con los niveles más bajos de Hb. El Hto fue congruente con estos supuestos y verificado de manera similar.

Para facilitar la comprensión de lo expresado en el formato tabular, se utilizó la construcción de intervalos al 95 % de confianza para la media de las variables involucradas, donde es posible identificar el patrón al cual hemos hecho referencia.

(Fig.6). Para identificar el efecto que sobre la categoría clínica del grado de la HDA tenían las restantes variables hemodinámicas en su conjunto, utilizamos el Modelo Lineal General, al cual se le calculó la Razón F con la significación correspondiente; se destacan por su cercanía al entorno de significación las variables: pulso, Hb, Hto y algo distante la TAD. (Anexo VII)

La relación entre el grado de la HDA al ingreso y el resultado del lavado gástrico inicial, se presenta en la Tabla 11. Lo más importante a destacar es que los pacientes incluidos en el grado IV se relacionaron íntimamente con el lavado hemorrágico y los del grado I se relacionaron con el lavado gástrico claro. La presencia de sangre digerida se ubicó próxima a los pacientes grados II y III; todo se pudo obtener con un procedimiento multivariado de análisis de correspondencia que hemos ubicado en el calce de la tabla, con una elevada significación de su chi cuadrado.

Los resultados del lavado gástrico antes y después del tratamiento se muestran en la Tabla 12 y la Fig.7. (Anexo VII), donde mediante un contraste pareado o

de muestras dependientes, se aprecia el desenlace acaecido. La interpretación se facilita si se analiza por filas lo referente a la estructura del lavado gástrico inicial y por columnas para referirnos al resultado final.

Este enfoque nos permitió apreciar la migración de los casos hacia las categorías más favorables o menos graves; se observa que, al inicio, la categoría lavado gástrico claro registró 19 casos (9,5 %), mientras que al final registró un notable aumento ya que aparecieron 47 pacientes (23,5 %), con un incremento de 28 casos, dado porque siete que tenían líquido de retención al inicio, se incluyeron al final en el grupo de pacientes con lavado gástrico claro; igual aconteció con los 21 categorizados inicialmente con presencia de sangre digerida en el lavado gástrico inicial y al finalizar el tratamiento, se incluyeron como pacientes con lavado gástrico claro. La otra categoría que mostró notables cambios fue la del lavado gástrico hemorrágico, donde solo permanecieron seis pacientes, ya que el resto migró hacia categorías más favorables (o sea, nueve pacientes pasaron a tener sangre digerida en el contenido aspirado del lavado gástrico). La mayor densidad de casos se registró en la categoría de sangre digerida (inicialmente 79,5 % versus final 38,0 %).

Para verificar la significación del cambio en los resultados iniciales y finales, efectuamos un contraste pareado con la técnica no paramétrica de Wilcoxon, cuyos resultados aparecen en el calce de la tabla y que permitieron confirmar la notable migración de los pacientes a las categorías más favorables ( $Z = -9,822$ ;  $p = 0,00$ ).

La relación entre la estadía hospitalaria y el grado de la HDA al ingreso se presenta en la Tabla 13 y la Fig. 8. (Anexo VII). A la Tabla, se le incorporó una última columna, para representar la estadía promedio (en días) según el grado



de la hemorragia. La estadía preponderante la constituyó el grupo 1-3 días con 123 pacientes para un 61,5 %, seguido de 4 a 6 días (26,5 %). Se partió de la presunción inicial de que en determinados grados de la hemorragia, a pesar de la tendencia general de presentar una estadía baja (4,1 días), habría grados como el IV que presentarían por el estado desfavorable al ingreso una propensión a permanecer algunos días más (5,4 días), el ANOVA Kruskal Wallis confirmó esta idea ( $H=9,760$ ;  $3gl$ ;  $p=0,021$ ), con el que se obtuvo una elevada correlación de rangos de Spearman, que nos indicaron que los casos con mayor grado tenían propensión a permanecer un tiempo superior. El análisis de correspondencia nos permitió establecer que, efectivamente, los pacientes grado IV se ubicaban entre las estadías 7-9 días y 10 días o más, mientras que los grados I y II se relacionaron con la estadía 1-3 días y el grado III se acercó al intervalo de estadía 4-6 días. Los detalles de esta significación aparecen en el calce de la tabla.

La significación del cambio acaecido en la clasificación cuantitativa del grado de la HDA se muestra en la Tabla 14, donde podemos apreciar cómo al inicio del tratamiento se registraron 89 casos en la categoría I (44,5 %), mientras que a las 24 horas después de su inicio, se apreció un cambio en la estructura de tales categorías, habiéndose incrementado el grado I a 115 casos (57,5 %); por el contrario, el grado IV que inicialmente tenía ocho casos, pasó al final a tres, es decir, se produjo una disminución ya que cinco pacientes que inicialmente se ubicaron en ese grado migraron a una categoría inferior (grado II). Tanto al inicio como al final del tratamiento, las categorías en las que se acopiaron mayor cantidad de casos fueron la I y la II. Se efectuó un contraste pareado no paramétrico para muestras dependientes de Wilcoxon, que evidenció esta migración favorable ( $Z= - 6,403$ ;  $p= 0,000$ ). La estructura de ambas etapas se

muestra con gráficos sectoriales para cada etapa, siendo destacable, cómo el sector azul que representa el grado I de HDA, incrementó considerablemente su área; algo similar aconteció con el grado II, representado en color rojo mientras que el color verde correspondiente al grado IV disminuyó su área. (Fig. 9) (Anexo VII)

Los diagnósticos endoscópicos más frecuentes, se muestran en Tabla 15. Se le realizó endoscopia superior a 139 pacientes, para 69,5 %. Según los hallazgos endoscópicos, la gastritis eritematosa erosiva fue el diagnóstico más frecuente (99 pacientes, 49,5 %), seguido de la úlcera péptica gastroduodenal (56 pacientes, 28,0 %) y la duodenitis (28 pacientes, 14,0 %), hernia hiatal y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aparecieron en una frecuencia menor. La información acopiada se muestra en la Fig. 10 (gráfico combinado sectorial y barras). (Anexo VII)

El tratamiento médico, que incluyó el uso del ATx, se le aplicó a la totalidad de los pacientes, solo cuatro de ellos, que pertenecían al grado IV, fueron intervenidos quirúrgicamente, ya que fue imposible estabilizarlos hemodinámicamente a pesar de todas las medidas de resucitación empleadas para el tratamiento del shock hipovolémico causado por las grandes pérdidas hemáticas secundarias a la HDA. Un análisis de correspondencia permitió acercarnos a la veracidad de la hipótesis de que los casos más graves serían los que demandarían procedimientos quirúrgicos ( $\chi^2= 97,959$ ; 3 gl;  $p= 0,000$ ; Inercia total= 0,490), que fue enriquecido mediante un análisis discriminante para determinar las variables involucradas en la decisión quirúrgica donde aparece el grado del episodio hemorrágico al ingreso como una de las variables definitorias.

El estado de los pacientes al egreso (vivo o fallecido), se muestra en la Tabla

17 y la Fig. 11. (Anexo VII). Lo más importante a destacar, es la baja letalidad de esta serie (2,0 por cada 100 casos atendidos). Un análisis de correspondencia verificó la hipótesis sometida a contraste, de que la presencia de casos fatales estaría concentrada en el grado superior de la hemorragia.

Dentro de los pacientes fallecidos solo uno clasificado con grado IV de HDA fue intervenido quirúrgicamente, mientras que los tres fallecidos restantes recibieron exclusivamente tratamiento médico. De estos últimos, dos se ubicaron en el grado IV, y fallecieron por shock hipovolémico, el otro pertenecía al grado I pero presentaba un cáncer gástrico con metástasis a órganos vecinos y a distancia y falleció por complicaciones asociadas al marcado deterioro de su estado de salud por su enfermedad de base. El paciente fallecido que recibió tratamiento quirúrgico tenía 84 años de edad, en tanto, los tres que recibieron exclusivamente tratamiento médico, tenían un promedio de edad de 68,3 años.

La presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM) solo aconteció en 17 casos, para un índice de 8,5 por 100 reclutados, (Tabla 18) entre ellas predominaron las denominadas leves, que constituyeron la mayoría, ya que 32 del total de 39 reportadas se incluyeron en esta categoría (82,1 %) y las moderadas constituyeron el segundo grupo en importancia con siete RAM para un 17,9 %.(Tabla 19, Fig. 12) (Anexo VII)

En cuanto a la imputabilidad de estas RAM, la mayor cantidad de ellas se relacionó con la categoría Posible, que apareció en alrededor de los dos tercios del total de RAM identificadas (64,1 %), seguida de las Probables (30,8 %); hubo dos casos en la categoría No relacionado con la administración del medicamento y las restantes categorías estuvieron ausentes. (Tabla 20).

El costo institucional promedio modelado para la HDA fue de 1 166,97 CUP. El

valor de este, según el grado de la HDA inicial fue: 790,20 CUP para el grado I; 845,11 CUP para el grado II; 1 048,21 CUP para el grado III y 8 385,43 CUP para el grado IV. El árbol de decisión (Fig.13) se utilizó para el cálculo del costo total y los valores numéricos del costo institucional modelado aparecen en la Fig.14. (Anexo VII)

La Tabla 21 muestra el costo institucional promedio de un paciente según el grado de sangrado y los diferentes servicios de salud recibidos en el hospital y la contribución relativa de los diferentes servicios. El costo institucional promedio inicial de un paciente con HDA grado I y grado II, con respuesta favorable en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento, estuvo entre los 776,00 y 846,00 CUP. Para estos pacientes la mayor proporción del costo fue debido a la estancia en el servicio de observación del servicio de urgencia, con valores de 66,30 % para los grado I y 60,90 % para los grado II.

El costo institucional promedio de un paciente grado I inestable es 2,6 veces mayor que el del grado I estable. El mayor aporte de estos pacientes al costo (64,58 %) se relacionó con los servicios brindados en su estancia en la UCIE. El costo institucional promedio de un paciente grado III estable alcanzó valores próximos a los 1 050,00 CUP. La composición fue similar al del grado I inestable, con un predominio del costo por la estancia en la UCIE con 74,98 %. El paciente grado IV estable tuvo un costo institucional promedio 9,8 veces superior al grado III estable, con valores que superan los 10 220,00 CUP y donde el mayor gasto fue debido a los servicios recibidos en las unidades de cuidados especiales del hospital (UTI y/o UCIM) con un valor de 89,07 %. El costo institucional promedio de un paciente grado IV inestable fue cuatro veces mayor que el del tipo I inestable, con un valor cercano a los 8 150,00 CUP. Los servi-

cios brindados en las unidades de cuidados especiales del hospital (UTI/UCIM) representan el mayor aporte al costo, para un 74,48 %. (Anexo VII)

Los resultados del análisis de sensibilidad se muestran en la Tabla 22 y la Fig. 15 (Diagrama de tornado) donde se demostró que el costo directo institucional derivado de la atención a los pacientes con HDA fue sensible a las variaciones de la estadía hospitalaria en los diferentes momentos de atención. La mayor variación se relacionó con las fluctuaciones en la estadía de los pacientes clasificados como grado I estables hemodinámicamente, seguido de los pacientes grado IV inestables. El valor esperado del costo directo institucional para la atención de la HDA puede tomar valores entre 1 054,69 CUP hasta 1 177,37 CUP.

## **4.2 Segundo momento investigativo**

### **4.2.1 Revisión de los programas de estudio**

#### ***Programa de la Licenciatura en Enfermería***

El programa de la carrera de la Licenciatura en Enfermería, vigente en la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, desde el año 2014 en el contenido analítico de la asignatura Fundamentos de Enfermería II, del curso regular diurno, perteneciente al 1er. Año (II semestre), dedica la unidad II a todo lo referente a la administración de medicamentos, con el objetivo de que los estudiantes logren administrar medicamentos a pacientes por diferentes vías de acuerdo a lo normado por las buenas prácticas de enfermería a nivel productivo en situaciones reales y simuladas en los diferentes niveles de atención de la salud. En el caso particular de la administración de fármacos por vía parenteral, uno de sus aspectos básicos es la inyección intravenosa donde se enseñan los

aspectos relacionados con este método (definición, consideraciones generales, objetivos, precauciones, principios, regiones y procedimiento para la aplicación de los medicamentos). También se le ofrecen al educando los conocimientos necesarios para realizar correctamente las extracciones de sangre y para la canalización venosa y la colocación de venoclisis y se profundiza en los objetivos de este procedimiento, en sus características, ventajas y desventajas, precauciones, la elección correcta de las venas, el manejo de las soluciones empleadas. Otro aspecto a tener en cuenta en este tema es el cálculo del goteo, tiempo de duración y la escala mediante la fórmula indicada. (Goteo es igual a volumen total entre 3 por el tiempo), donde 3 es una constante. También se les enseña a los estudiantes en esta etapa de formación la técnica correcta para la extracción de sangre y la administración de transfusiones sanguíneas y otros derivados de la sangre. Estos conocimientos son impartidos a los estudiantes de técnico medio en enfermería con diferentes niveles de profundidad y alcance de los objetivos del programa de estudio, en un periodo menor. Estos técnicos en enfermería generalmente continúan superándose mediante su incorporación a la Licenciatura en Enfermería, cursos regulares o de trabajadores y/o otros cursos de postgrado, los que les permiten satisfacer las necesidades asistenciales que su quehacer profesional les impone.

### ***Programa de formación del Médico General Básico***

El programa de la asignatura de Propedéutica Clínica y Semiología Médica, correspondiente al 3er. año de la carrera de medicina, del curso regular diurno, vigente desde el mes de abril de 2010, proporciona a los estudiantes las herramientas teóricas y prácticas para comprender y aplicar el método científico al estudio del proceso salud-enfermedad en el individuo, el así llamado método

clínico. Comprende el proceso del diagnóstico que transcurre del reconocimiento de los síntomas y signos, su agrupamiento en síndromes hasta su proyección etiológica, la identificación de la enfermedad y además de los síntomas y signos obtenidos en la exploración clínica mediante la anamnesis o interrogatorio y el examen físico. Uno de los objetivos del programa es que debe cumplirse a cabalidad por todos los estudiantes la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos como: inyecciones intravenosas, intramusculares y subcutáneas, la colocación de sonda vesical y nasogástrica, la toma de muestras para exámenes bacteriológicos, parasitológicos y citológicos, entre otros. Estos contenidos, habilidades y destrezas, se refuerzan en el programa de la asignatura de Medicina Interna, que se imparte en el 2do. semestre de ese propio año. En la evaluación final de esta rotación, también se encuentra la realización de los mismos procedimientos diagnósticos y terapéuticos aprendidos en la asignatura de Propedéutica Clínica y Semiología Médica, antes comentados. Para lograr que los estudiantes alcancen estas habilidades se utilizarán todos los escenarios docentes existentes en el territorio, tanto de la APS (consultorios del médico de la familia, policlínicos, hogares de ancianos, centros de salud mental, hogares de impedidos físicos, entre otros), como de la atención secundaria. Durante el 4to. año de la carrera, en la rotación de Cirugía General, se tratan con más profundidad todos los aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la HDA y es uno de los temas evaluables, por su importancia, durante toda la rotación (en actividades prácticas, seminarios, prueba intrasemestral y el examen final). Finalmente durante el 6to. año de la carrera, se recapitulan todos los aspectos teórico-prácticos aprendidos durante la formación profesional en las distintas estancias del estudiante por las especia-

lidades antes mencionadas y en el caso particular, de la rotación por Cirugía General, se profundiza en todas las habilidades y conocimientos básicos que el futuro médico debe tener para el diagnóstico y tratamiento de la HDA.

### ***Programa de la especialidad de MGI***

Este programa contiene varios módulos de estudio, uno de ellos, el de urgencias médicas, tiene como objetivo, brindar atención médica integral a los pacientes con urgencias médicas frecuentes y menos frecuentes con la estrategia de cuidados progresivos. Una de las entidades que forma parte de estos módulos de estudio, es la HDA, de la cual el futuro especialista en MGI, debe dominar los siguientes aspectos:

- Concepto. Grupos de riesgo. Etiología y patogenia. Prevención.
- Cuadro clínico. Diagnóstico diferencial y cuadro clínico. Indicación e interpretación de los exámenes complementarios. Complicaciones más frecuentes. Prevención, diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas.
- Medidas generales en el tratamiento de urgencia del paciente. Indicaciones de tratamiento quirúrgico. Criterios de interconsulta. Criterios de ingreso hospitalario. Criterios de alta hospitalaria. Seguimiento ambulatorio. Criterios de interconsulta durante el seguimiento ambulatorio.
- Evolución y pronóstico. Prevención y tratamiento del shock.

Además debe ser capaz de realizar con habilidad y destreza una serie de procedimientos en el orden práctico, la mayoría de ellos aprendidos durante la carrera de Medicina, que apoyaran sus base teórica para el tratamiento de la HDA, como son: realización del tacto rectal e interpretar sus resultados, colocar sonda vesical y nasogástrica, hacer un correcto balance hidromineral y preve-



nir y tratar los desbalances, además de ejecutar procedimientos tales como: canalizaciones de venas, inyecciones, extracciones de muestra de sangre, tomar los signos vitales, entre otros.

#### **4.2.2 Resultados de la aplicación de la matriz DAFO**

##### ***Idea expuesta para la reflexión y el debate en el grupo***

¿La primera dosis del ATx podría ser administrada en el cuerpo de guardia del policlínico integral de urgencia por el médico y la enfermera de la familia en los pacientes con diagnóstico de HDA?

##### **Fortalezas**

- El diagnóstico de la HDA o la impresión diagnóstica no le es ajeno al médico y a la enfermera de la APS cuyos conocimientos y habilidades están avalados por los correspondientes planes de estudio.
- No debe existir dificultad para la aplicación de la primera dosis del medicamento por los médicos y enfermeras de la APS, ya que todos los aspectos relacionados con la preparación técnica de este personal para administrar un fármaco por vía intravenosa (I.V), se estudian y evalúan en los programas de formación de los médicos generales, los enfermeros y licenciados en enfermería y en el programa de la especialidad de MGI.
- El medicamento forma parte del cuadro básico de medicamentos de nuestro país, tiene propiedades inmediatas y mediatas que contribuyen a detener el episodio hemorrágico en la HDA, cuya primera dosis, no solamente ayuda a lograr una mayor firmeza y estabilidad del coágulo

sanguíneo mejorando con ello la condición hemodinámica del paciente, sino que favorece a la preparación del paciente, para una endoscopia posterior u otros procedimientos médico-quirúrgicos con mayor éxito.

- La primera dosis del medicamento aplicada en la APS, tiene primacía en cuanto a lo oportuno del tratamiento, además de que el paciente llega al nivel de atención secundaria de salud con la vena canalizada y la hidratación requerida para el momento, lo que constituyen dos condiciones que muchas veces dan al traste con la vida del paciente o al menos, con complicaciones asociadas a la demora del tratamiento.
- La primera dosis del medicamento en la APS va a mejorar la condición hemodinámica del paciente para su llegada unas horas después al nivel de atención secundaria de salud. Se estabiliza al paciente, mejora integralmente para que pueda esperar el traslado al hospital con mejor estado de salud y que cualquier procedimiento que se realice posteriormente tenga mayor efectividad.
- El medicamento ha sido usado con éxito y los pacientes se favorecerían mucho con el uso precoz en la APS, lo cual podría reducir el número de fallecidos por esta causa.
- La organización del Sistema Nacional de Salud en general y de la APS en particular, con el médico y la enfermera de la familia, favorecen a la viabilidad de este proyecto.

### **Oportunidades**

- El diagnóstico *a priori* no ofrece, en general, grandes dificultades al personal médico y de enfermería, de hecho, el paciente muchas veces, es remitido de las áreas de salud con la impresión diagnóstica de HDA.

- La aplicación de este medicamento es sencilla, consta de dos dosis, una dosis inicial de 1 gramo por vía I V diluida en 10 cc de solución de suero fisiológico al 0.9 %, para lo cual, la preparación de nuestros médicos y enfermeras en todos los niveles de salud, incluyendo la atención primaria (APS) es suficiente. (ver programas de formación).
- El paciente generalmente cuando sangra acude al cuerpo de guardia de su policlínico o llama a su médico de familia y después es remitido.
- La doble acción farmacológica del producto (antifibrinolítico e inmunomodulador de la respuesta inmune).
- Existe experiencia positiva con el uso del medicamento y satisfacción por sus escasas reacciones adversas.
- El uso del ATx de manera precoz en la APS estabilizaría al paciente y los prepara para cuando lleguen a la atención secundaria de salud, pueden recibir en mejores condiciones la segunda dosis del fármaco, que debe ser entre las 3 y 6 horas después de la aplicación de la primera para que sea más efectivo su uso.

### **Amenazas**

- La HDA, generalmente es un cuadro de urgencia médica quirúrgica que pone en riesgo la vida del paciente si no es atendido rápida y eficientemente.
- A pesar de existir unidades de sangrado, estas son insuficientes ya que no satisfacen aun cuantitativamente las necesidades actuales por la alta incidencia de esta afección, lo que se traduce en el alto número de casos que llegan al cuerpo de guardia de los hospitales del nivel secundario de atención médica diariamente.

- El tratamiento "ideal" sin dudas es el endoscópico pero el equipamiento para el mismo, no siempre está disponible en todas las unidades de salud o no existe disponibilidad del personal capacitado para realizar este tratamiento de manera urgente las 24 horas del día.
- Existe un periodo que puede ser más o menos importante para la vida del paciente desde que acude a buscar la primera ayuda médica hasta que recibe su primer tratamiento con el ATx.
- Limitaciones de la incorporación de la alta tecnología en la APS y atención secundaria.
- Muchas veces los pacientes llegan al cuerpo de guardia del hospital sin la evaluación previa de un médico.

### **Debilidades**

- En el contexto actual, los pacientes con HDA son atendidos fundamentalmente en las unidades de urgencias clínico-quirúrgicas del nivel de atención secundario de salud.
- Poco conocimiento y empleo del medicamento como agente inmunomodulador de la respuesta inmune.
- Poca sistematicidad del uso del medicamento en los cuerpos de guardia de la atención primaria y secundaria de salud.
- Avance tecnológico poco empleado en la APS.
- Conflictos con los especialistas de UTI/UCIM que en ocasiones no quieren usarlo.
- Falta de actualización de los médicos y enfermeras de la familia en los problemas relacionados con la HDA y el uso del ATx en el tratamiento de la misma.

### 4.3 Resumen de los principales resultados del capítulo

- El 60,5 % de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino, con una estructura de edades casi simétrica en torno a su valor medio, que la diferencia del sexo femenino donde se observó una marcada asimetría, y una mayor cantidad de casos en las edades avanzadas.
- Predomino el color de piel blanca con el 86,0 % y la distribución por edad fue similar en todos los grupos.
- En la relación entre el grado de HDA al ingreso, la edad y el sexo se observó un ascenso en el sexo masculino y la meseta en el sexo femenino, donde las correspondientes edades medias están en todos los casos por encima de las homólogas del sexo masculino .
- La edad promedio según sexo se diferencia entre los consumidores y los no consumidores de determinados hábitos tóxicos.No hay diferencias significativas en los pacientes con hábitos tóxicos excepto en consumo de café por sexo y edad.
- Los casos que consumían AINEs presentaron una tendencia a tener una edad promedio superior al comparársele con su homólogo de los no consumidores de esos medicamentos.
- En cuanto a los antecedentes patológicos personales el primer lugar correspondió a la HTA, con un nivel algo superior para el sexo femenino (masculino=78,2 % vs femenino= 82,3 %). Para ambos sexos, más de las tres cuartas partes de los pacientes declararon HTA (78,0 %); la gastritis crónica ocupó el segundo lugar(59,0 %),apareciendo en una pro-

porción significativamente superior en el sexo masculino (masculino= 65,3 % vs femenino= 49,4 %), luego la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* (42,0 %), que también mostró frecuencia relativa superior en el sexo masculino (47,9 % vs 32,9 %). Se apreció una tendencia a que la mayor edad para casi todos los APP correspondiera a los casos con grado IV.

- En el caso de la edad superior a los 70 años los antecedentes más frecuentes fueron: HDA anterior (85,0 años), ERGE con 83,0 años, ambos en el grado IV, los tumores gástricos con 81,0 años en el grado III.
- Los primeros cinco síntomas fueron en orden de frecuencia: melena (92,0 %), epigastralgia (56,5 %), dispepsia (49,7 %), sudoración (41,5 %), acidez (37,0 %). La relación entre grado de la HDA y la presencia del síntoma se hacía más fuerte a medida en que se ascendía en la escala de grados de la hemorragia.
- Respecto a la relación entre el grado de la HDA al ingreso y resultado del tacto rectal destacamos la presencia de pacientes con melena (95,5 %), se contabilizaron solo cuatro casos en los cuales el tacto rectal fue normal y pertenecían a los grados I y II de la HDA.
- El pulso mostró una tendencia a incrementarse, a medida que aumentaba el grado de la hemorragia, así en el grado I, en el sexo masculino el promedio fue 85,4 y en el grado IV fue significativamente superior (92,7) pulsaciones por minuto, algo similar se pudo observar para el sexo femenino, donde en el grado I se registraron 90,7 pulsaciones / min contra las 105,8 pulsaciones / min en el grado IV; tanto la TAS como la TAD

disminuyeron significativamente en la medida que se avanzaba en el grado de la hemorragia.

- Las categorías más elevadas de la HDA se corresponderían con los niveles más bajos de Hb. El Hto fue congruente con estos supuestos y verificado de manera similar.
- Al ingreso, los pacientes incluidos en el grado IV se relacionaron íntimamente con el lavado hemorrágico y los del grado I con el lavado gástrico claro.
- El lavado gástrico antes y después del tratamiento muestra la existencia de una migración de los casos hacia las categorías menos graves; se observó que, al inicio, la categoría lavado gástrico claro registró 19 casos (9,5 %), mientras que al final tuvo un importante incremento ya que aparecieron 47 pacientes (23,5 %), con un aumento de 28 casos. La otra categoría que mostró notables cambios fue la del lavado gástrico hemorrágico, solo permanecieron en ella seis pacientes, ya que al final nueve habían migrado hacia categorías más favorables.
- El cambio acaecido en la clasificación cuantitativa del grado de la HDA se fundamenta en cómo al inicio del tratamiento se registraron 89 casos en la categoría I (44,5 %), mientras que a las 24 horas después de iniciado este, se apreció un cambio en la estructura de tales categorías, con el incremento de los pacientes clasificados como Grado I a 115 casos (57,5 %); por el contrario, en el Grado IV que inicialmente tenía ocho casos, pasó al final a tres, es decir, se produjo una disminución ya que cinco pacientes que al inicio se ubicaron en ese grado migraron a una categoría inferior (Grado II).

- En la relación entre la estadía hospitalaria y el grado de la HDA al ingreso se observó que la estadía de los pacientes Grado IV se ubicaban entre las estadías 7-9 días y 10 días o más, mientras que los grados I y II se relacionaron con la estadía 1-3 días y el Grado III se acercó al intervalo de estadía 4-6 días.
- Los diagnósticos endoscópicos más frecuentes, fueron la gastritis eritematosa erosiva (99 pacientes, 49,5 %) seguido de la úlcera péptica gastroduodenal (56 pacientes, 28,0 %) y la duodenitis (28 pacientes, 14,0%), hernia hiatal y ERGE aparecieron en una frecuencia menor.
- Los casos más graves demandaron procedimientos quirúrgicos ( $\chi^2=97,959$ ; 3 gl;  $p=0,000$ ; Inercia total= 0,490) y fue el grado del episodio hemorrágico al ingreso una de las variables definitorias.
- Existió una baja letalidad de esta serie (2,0 por cada 100 casos atendidos).
- La presencia de las RAM solo aconteció en 17 casos, para un índice de 8,5 por 100 reclutados y predominaron las denominadas leves con el 82,1 % y las moderadas constituyeron el segundo grupo en importancia con siete RAM para un 17,9 %.
- En cuanto a la imputabilidad de las RAM, la mayor cantidad de ellas se relacionó con la categoría Posible, que apareció en alrededor de los dos tercios del total de RAM identificadas (64,1 %) y las clasificadas como Probables ocuparon el segundo lugar con un 30,8 %.
- Los costos directos institucionales muestran el incremento en correspondencia directa con el grado de la HDA. El grado de hemorragia y la evolución clínica condicionaron los costos de los servicios de salud.



- El costo directo institucional de la atención de la HDA fue sensible a las variaciones de la estadía hospitalaria en los diferentes momentos de atención. La mayor variación se relacionó con los pacientes clasificados como grado I estables hemodinámica mente, seguido de los pacientes grado IV inestables.

### **Segundo momento de la investigación**

- Los programas reflejan los contenidos, habilidades y destrezas mínimas necesarios para la atención de urgencia del paciente con HDA.
- Las oportunidades y fortalezas están centradas en la organización del sistema de salud y la preparación de nuestros profesionales en la APS, para el tratamiento de las urgencias medicas como la HDA y las debilidades y amenazas en la necesidad de preparar al personal para desarrollar esa labor.

## **CAPITULO IV. DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Este capítulo muestra el comportamiento de los resultados obtenidos en la investigación a la luz de las evidencias científicas y a los nuevos conocimientos que sobre este tema existen en la comunidad científica nacional e internacional, donde algunos resultan totalmente novedosos mientras otros se comportan según lo reportado hasta el momento en la literatura analizada.

### 5.1 Primer momento investigativo

Entre las tareas que han de cumplir los profesionales de la Medicina de esta época, resulta de inestimable valor, lograr una atención integral y continua de los adultos mayores, con el propósito universal de mejorar su calidad de vida; término que está íntimamente relacionado con su capacidad funcional y satisfacción individual. Según lo expresado en un informe de la Organización de Naciones Unidas, la población anciana ascenderá de 200 millones en 1950 a 1 200 millones para el año 2025 (de 8 a 14 % de la población mundial). Cuba es un país con vejez demográfica y se estima que para el 2025 sea la nación más envejecida de América Latina.

Las enfermedades digestivas son afecciones muy frecuentes en las personas de la tercera edad, debido a la presencia de trastornos que afectan la ingestión, digestión y absorción de los alimentos, así como al metabolismo de las sustancias nutritivas, de manera que el envejecimiento es un problema irreversible e inevitable en los seres humanos y el aumento de la edad se acompaña de cambios que repercuten sobre el proceso fisiológico normal de todos los tejidos orgánicos. En el anciano es frecuente encontrar atrofia del aparato digestivo y

adelgazamiento de la mucosa, que puede ocasionar gastritis atrófica y disminución de la actividad secretora gástrica entre otras alteraciones estructurales que favorecen la aparición de lesiones sangrantes. Respecto a la parte funcional, es común observar la hipotonía del tubo digestivo y la aparición de síndromes dispépticos, provocados por la disminución de la motilidad gástrica que se manifiesta como sensación de repletos postprandial y vaciamiento gástrico lento por reducción de las contracciones del estómago.

En esta investigación se corroboró que la mayoría de los pacientes con HDA estaban concentrados en las edades de 60 años y más con predominio del grupo de edad de 60-79 años y del sexo masculino, lo que coincide con los resultados reflejados por Marrero Suárez y colaboradores<sup>(187)</sup> y con los de otros investigadores en sus respectivas series.<sup>(9,14,188)</sup>

La incidencia de la HDA en varones, es aproximadamente el doble respecto a las mujeres y se atribuye fundamentalmente a las diferencias en los estilos de vida, ya que en los hombres predominan, los malos hábitos dietéticos, el estrés, el uso y abuso de irritantes de la mucosa gástrica y factores exógenos asociados como el alcoholismo y el tabaquismo.<sup>(189-193)</sup>

Con respecto al color de la piel, no existen muchos estudios en la bibliografía consultada donde esta variable se tome en cuenta quizás por lo difícil que se hace su operacionalización en nuestro medio donde prima la subjetividad óptica. No obstante, los resultados obtenidos coinciden con los dos estudios realizados en el año 2014 por un equipo de médicos del Hospital Militar "Luis Díaz Soto" liderados por la doctora Infante Velázquez, donde en el primero de ellos,<sup>(194)</sup> la distribución es de 86 pacientes blancos (45,7 %), 52 mestizos (27,7 %) y los 50 restantes con piel de color negra (26,1 %). En el segundo,<sup>(195)</sup> predomina el co-

lor blanco en el 67,8 % de los pacientes con HDA, resultados muy similares a los obtenidos en nuestra investigación.

Con respecto a la clasificación de las pérdidas hemáticas y la repercusión hemodinámica del episodio hemorrágico inicial, los grados superiores de la HDA se relacionaron con los pacientes de mayor edad, de manera que, los únicos casos por debajo de los 30 años de edad, se registraron en la categoría inferior de la HDA (Grado I), mientras que los pacientes de los grados II al IV se expresaron con suficiente densidad en edades iguales o superiores a los 60 años. Este grupo de personas, presentan un mayor número de comorbilidades asociadas y desarrollan importantes cambios degenerativos e inmunitarios en sus organismos, que contribuyen a la ocurrencia de episodios de HDA con más frecuencia y con mayor magnitud y gravedad que los que aparecen en otros grupos de edad. Además, son más frecuentes las recidivas hemorrágicas, que constituyen un factor de mal pronóstico en la evolución clínica de la enfermedad.<sup>(196-198)</sup>

En lo referente, a la incidencia de los factores de riesgo que pueden desencadenar un episodio de HDA, Riverón Quevedo y colaboradores,<sup>(197)</sup> en una investigación que se realizó en el Hospital "Juan Bruno Zayas", en la provincia Santiago de Cuba, concluyen que el hábito de fumar, es el más frecuente en 43,7 % de los pacientes, seguido del consumo excesivo de café (37,5 %) y la ingestión desmedida de bebidas alcohólicas, presente en 15 casos para 31,2 %.

García Orozco y otros,<sup>(199)</sup> plantean en su serie, que la HDA tiene un origen variado dado por la influencia de varios factores de riesgo y dentro de ellos, los hábitos tóxicos (consumo excesivo de café, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol) y el consumo de AINEs, son de los más nocivos, lo que coincide con los

resultados de otros autores, quienes plantean que el origen de la HDA es multifactorial y resaltan entre los factores de riesgo fundamentales que favorecieron su aparición, los hábitos tóxicos (principalmente el consumo excesivo de alcohol) y otros como el consumo de AINES y la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*.<sup>(200-211)</sup>

Un estudio realizado en 24 centros de salud, representativos del territorio español, que incluye 403 pacientes en el 2012, refleja una alta incidencia de pacientes fumadores (20,6 %).<sup>(212)</sup> Lucchini y colaboradores,<sup>(213)</sup> comentan acerca del predominio de pacientes en su serie que consumían alcohol en exceso y de la notable importancia de este hábito tóxico como uno de los principales factores de riesgo en la HDA, sobre todo en los pacientes portadores de úlcera péptica, por la gran destrucción de la barrera citoprotectora que él produce y la consecuente erosión de la mucosa sobre todo a nivel gástrico, lo que provoca un incremento en la frecuencia y la cuantía de la hemorragia.

Otro hábito tóxico arraigado a nuestras costumbres es el consumo excesivo de café, cuyo principio activo es la cafeína o trimetilxantina, que aumenta notablemente la secreción de ácido clorhídrico del jugo gástrico, pues la conducta de los bebedores de café es ingerir el estimulante en momentos de ayuno prolongado en la mayoría de los casos o después de ingerir otros alimentos. Este hábito tóxico es reportado por Balibrea en su estudio,<sup>(214)</sup> realizado en México, como el más frecuente de todos con 83,33 %. Otros investigadores, demuestran la asociación entre el consumo de café y la aparición de la HDA, de manera que el riesgo de padecerla resultó 3 veces mayor en los consumidores habituales de café.<sup>(188)</sup>

La edad promedio de los pacientes consumidores de AINEs y ASA según el grado

de la HDA se reflejó en la Tabla 5 y en la Fig. 4 y 4.1, respectivamente. (Anexo VII)

Al respecto, Rodríguez Varón y colaboradores,<sup>(215)</sup> resaltan en su estudio, que los pacientes mayores de 70 años de edad tienen un riesgo anual de 3 % para desarrollar un episodio de HDA y este se incrementó hasta 12 % con la ingestión de 100 mg de ASA al día. Castellanos Gutiérrez y colaboradores<sup>(18)</sup> y Díaz-Casasola y colaboradores<sup>(216)</sup> plantean en sus series, que el consumo de AINEs predominó en un grupo de edades inferiores a las de esta investigación (de 50-59 años), pero coinciden con esta, en que el mayor porcentaje de estos consumidores son del sexo femenino.

Cabrera Romero y colaboradores<sup>(162)</sup> evalúan en trece meses a 117 pacientes (77 varones y 40 mujeres), con una edad promedio de 57.86 años. El 54 % consumían AINES, principalmente ASA (60 %) y el 31 % consumieron simultáneamente más de uno de estos medicamentos. Las especialidades que más recetaron AINEs fueron: cardiología, medicina interna y reumatología; sin embargo, el 55,4 % de los pacientes, los consumieron sin prescripción médica.

Las repercusiones negativas que tienen los AINEs sobre la mucosa gástrica han sido abordadas por muchos autores, quienes demuestran que la integridad de la misma se mantiene gracias a un férreo sistema de defensa que esta posee, modulado por el efecto protector del mucus gástrico que es favorecido por la estimulación vagal, por la acción de los agonistas colinérgicos y por la secreción de las prostaglandinas. Estas últimas quedan inhibidas por la acción de los fármacos anticolinérgicos y los AINEs, que a su vez impiden la secreción de la enzima (COX<sub>2</sub>) y con ello se imposibilita la formación y liberación de las prostaglandinas, lo que deja a la mucosa gástrica muy desprovista para defenderse

de cualquier agresión y susceptible para sufrir un mayor daño, como por ejemplo, una hemorragia.<sup>(217-220)</sup> Los AINEs por sus acciones antiinflamatoria, antihipertensiva, analgésica y antiagregante plaquetaria, constituyen medicamentos de amplia comercialización en todo el orbe. Así, alrededor de 70 millones de prescripciones de estos fármacos se realizan cada año en EE. UU. y unos 25 millones en España, con tasas interanuales de crecimiento por encima de 5 %. Su uso indiscriminado conlleva a un riesgo elevado de aparición de efectos adversos, entre los cuales los digestivos son los más usuales (gastropatías y úlceras por AINEs). Basados en estas reflexiones, Weil y colaboradores en su estudio,<sup>(221)</sup> plantean que la incidencia de gastropatías en usuarios consumidores de AINEs por tiempo prolongado es de 15-20 %.

Wikman y colaboradores<sup>(222)</sup> en su investigación sobre el uso de fármacos anti-coagulantes y antiagregantes y su relación con la HDA, hallaron 523 ingresos hospitalarios con diagnóstico de esta entidad. De estos, 137 (26,1%) estaban en tratamiento con algún fármaco antiagregante o anticoagulante. Predominan los pacientes varones en el 60,2 % de los casos, con una media de edad de 75,6 ( $\pm$  10,8) años. El régimen de tratamiento más frecuentemente implicado fue: ácido acetilsalicílico (ASA) en monoterapia en el 36,3 %. El tratamiento con ASA a dosis bajas se relacionó con la mayor incidencia de eventos hemorrágicos.

En cuanto a los APP, predominó la HTA (78,0 %), aspecto que no difiere de lo registrado por otros autores.<sup>(15,191)</sup> Acosta González y colaboradores,<sup>(223)</sup> resaltan en su estudio el elevado número de pacientes previamente afectados por la bacteria *Helicobacter pylori*, así como el predominio de los pacientes con APP de úlcera gastroduodenal, seguidos por la gastritis crónica agudizada, que apa-



reció en casi la mitad de los ancianos investigados, lo que coincide con lo reportado por otros investigadores.<sup>(197)</sup>

En un estudio realizado en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero hasta agosto de 2012, en 48 pacientes con HDA, se determinó que el APP preponderante resultó ser la enfermedad ulcerosa péptica (16, para 33,3 %), seguida por el episodio previo de HDA (9, para 18,8 %), de los cuales 6 presentaron úlcera péptica como causa de dicho episodio. Por otra parte, 7 pacientes refirieron antecedentes de gastritis crónica (14,6 %), solo uno de los afectados señaló haber padecido de neoplasia benigna gástrica previa al episodio de sangrado; 17 negaron antecedentes (37,4 %).<sup>(197)</sup>

Philip y colaboradores analizan 848 395 ingresos en 3 392 hospitales de los Estados Unidos en el 2012, por presentar HDA. En este estudio la HDA anterior, la hepatitis alcohólica, la cirrosis hepática y las enfermedades inflamatorias intestinales, fueron los APP predominantes.<sup>(224,225)</sup> En una investigación realizada tres años antes, en ese mismo país, ya se había señalado a los episodios anteriores de HDA como uno de los principales APP en los pacientes con esta entidad (41,9 %).<sup>(226)</sup>

Tielleman y colaboradores,<sup>(227)</sup> también plantean que la HTA fue el APP predominante en los pacientes de su serie, lo que coincide con los resultados publicados en una investigación realizada en el año 2016, en el Servicio Nacional de Salud, en Corea del Norte.<sup>(228)</sup>

Es oportuno señalar que en nuestra investigación los mayores valores en cuanto a presencia de APP fueron en los grados III y IV de la HDA y particularmente, los pacientes del grado IV alcanzaron el mayor rango en la HDA anterior (85,0

%) y el segundo escaño (66%), en la infección previa por la bacteria *Helicobacter Pylori*, dos de los APP principales que se registraron en los pacientes que desarrollaron una HDA.

En la Tabla 7. (Anexo VII), ya comentada, recordemos que se presenta la edad promedio correspondiente a los pacientes que se incluyeron en esta investigación según tuviesen o no dicho APP, en relación con el grado de la HDA. Jiménez Rodríguez y colaboradores,<sup>(188)</sup> plantean en su serie, que de los 60 pacientes con HDA analizados, el grupo de edad más representado fue el de 60 años y más con un total de 40 pacientes para un 66,7 %; de ellos, el 81,7 %, tenían APP de enfermedad previa del tracto digestivo y el análisis de riesgo estadístico realizado demostró que los pacientes con estos APP tenían un riesgo 12 veces mayor de presentar HDA, que los que no lo referían.

En un estudio realizado en el Reino Unido,<sup>(229)</sup> donde se recogen los datos de 6 657 pacientes que se presentaron a los servicios de urgencia de 212 hospitales de esa nación con el diagnóstico de HDA, se concluye que los pacientes que se hospitalizaron por esta entidad, eran los de mayor edad (edad media de 77 años), así como, los que experimentaron las hemorragias de mayor cuantía y severidad, los de mayor índice de resangrado y además los que tuvieron un mayor número de comorbilidades asociadas, lo que coincide con los resultados reflejados por otros autores en sus respectivas series.<sup>(230-234)</sup>

La contribución específica que hace cada grado de la HDA a la expresión sintomatológica, en esta investigación, se reflejó en la Tabla 8. (Anexo VII)

Karol Ramírez y colaboradores,<sup>(15)</sup> realizan una investigación sobre el comportamiento de la HDA en la provincia de Las Tunas y señalan un predominio de la melena en el 60,8 % de los pacientes, similar a lo ocurrido en nuestra serie.

Estos resultados coinciden con los de un estudio realizado por Abreu Jarrín y colaboradores,<sup>(198)</sup> en el municipio de Jovellanos, provincia de Matanzas y con los que alcanzan Riverón Quevedo y sus colaboradores,<sup>(97)</sup> en una investigación realizada en el Hospital "Juan Bruno Zayas" de la provincia de Santiago de Cuba.

Anand y colaboradores,<sup>(20)</sup> en un estudio hecho en la India, plantean que predominó la melena como síntoma fundamental en el 27,19 % de los pacientes con HDA y en segundo lugar estuvo la hematemesis. Otro estudio similar, realizado en ese mismo país, arrojó que la melena también fue el síntoma principal, presente en el 95,06 % de los casos y que la combinación de melena y hematemesis se constató en el 41,78 % de los pacientes. La magnitud del cortejo sintomático estuvo relacionada directamente con la edad avanzada de los pacientes estudiados y con la cuantía del episodio hemorrágico inicial.<sup>(235)</sup>

Estos resultados concuerdan con los que se obtuvieron en nuestra investigación y con los de otras series revisadas,<sup>(11,16,236-240)</sup> en las que la melena también aparece como la forma de presentación y el motivo de consulta más frecuente de los pacientes con HDA a los centros de salud. Afortunadamente para los pacientes que desarrollan una HDA, la mayor parte de los episodios hemorrágicos no se manifiestan de manera brusca y ocasionan grandes pérdidas hemáticas en un corto periodo de tiempo; lo más frecuente, es que estas pérdidas ocurran progresivamente, lo que explica que para que se produzca la melena, deben existir pérdidas hemáticas de 1000 mL o más en un periodo de 6-8 horas. La sangre se acumula en el estómago y se transforma debido a la acción del ácido clorhídrico estomacal, de la hematina y de los demás fermentos digestivos.

Por su parte, Allan y colaboradores,<sup>(238)</sup> reportan que la forma de presentación más frecuente de la HDA en su estudio fue la hematemesis. Resultados similares están reflejados en otras investigaciones<sup>(28,241-244)</sup> sobre el tema, los que difieren de los obtenidos en nuestra serie.

El tacto rectal permite un acceso directo al tracto gastrointestinal y jamás debe omitirse, forma parte obligatoria del examen físico del sistema digestivo y a pesar de resultar molesto para algunos pacientes, es un procedimiento diagnóstico certero no solo para confirmar una hemorragia digestiva, ya que permite inmediatamente valorar el color de las heces fecales y determinar si existe sangre o no en ellas, sino que posibilita corroborar o diagnosticar otras enfermedades gastrointestinales.<sup>(245)</sup> En la Tabla 9 y en la Fig.5. (Anexo VII), se muestra la relación existente entre el grado de la HDA al ingreso y el resultado del tacto rectal y aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, no es despreciable la presencia de la melena en cualquiera de los grados de la hemorragia.

Almeida Varela y colaboradores,<sup>(16)</sup> en un estudio realizado en el Hospital Universitario "General Calixto García", como parte del examen físico habitual, le realizaron el tacto rectal a todos los pacientes de su serie constatándose un predominio de la melena. Solo en los casos más graves de HDA, se comprobó la presencia de sangre roja que no coagulaba, como señal de hemorragia activa en pacientes con inestabilidad hemodinámica, lo que coincide con lo publicado por otros autores.<sup>(94,121)</sup>

Pérez Aisa y colaboradores,<sup>(11)</sup> en España, en un análisis detallado del manejo de la HDA, se refieren a que los factores de riesgo predictores de persistencia del sangrado y del resangrado dependientes del paciente están bien identi-

ficados, uno de ellos es la presencia de sangre fresca o sangre que no coagula en el tacto rectal e insistieron en la importancia de este último por su valor pronóstico. En esta serie se corroboró la presencia de melena en la mayoría de los pacientes a los que se les realizó el tacto rectal, el hallazgo de sangre fresca se relacionó con hemorragia activa, inestabilidad hemodinámica, mala evolución clínica y mayor mortalidad.

Las variables hemodinámicas que se analizaron: pulso, TAS, TAD, Hb y Hto, se interrelacionaron en la investigación de Pérez Aisa <sup>(11)</sup>, con el sexo y el grado inicial de la HDA. En uno u otro sexo, el pulso se incrementó al comparar los pacientes registrados en el grado I y los del grado IV. Con respecto al resto de las variables hemodinámicas, su tendencia fue a disminuir su valor a medida que el grado de la HDA fue mayor, de manera que sus menores valores correspondieron a los pacientes de los grados III y IV.

Los resultados que obtienen Balanzó Tintoré y Villanueva Sánchez en su estudio, <sup>(246)</sup> coinciden de manera general con los que se alcanzaron en esta investigación, ya que ellos también consideran que la mejor aproximación al cálculo del volumen de las pérdidas sanguíneas se obtiene mediante la valoración de la respuesta hemodinámica del paciente, capaz de modificarse con la edad. En tal sentido, para obtener sus resultados, los autores citados, se apoyaron en la clasificación que correlaciona la intensidad de las pérdidas sanguíneas con la repercusión orgánica, basada en las variaciones de las variables hemodinámicas principales (pulso, TAS, TAD, Hb y Hto) y la subdividieron también en grados, considerando que el volumen sanguíneo total de un hombre promedio constituye aproximadamente el 7 % de su peso corporal total.

Karol Ramírez y colaboradores, <sup>(15)</sup> constatan en su serie, una frecuencia car-

diaca promedio de 86 latidos/min, TAS promedio de 118 mmHg y la Hb promedio estuvo en 102,4 g/L, de manera que el 85,7 % de los pacientes atendidos estuvieron estables hemodinámicamente en el momento del ingreso, lo que representó un porcentaje elevado con respecto al que se reflejó en esta investigación.

Kanwal y colaboradores<sup>(247)</sup> plantean en su investigación, que los pacientes admitidos por primera vez en el servicio de urgencia por presentar una HAD, generalmente presentan menor rango de mortalidad que aquellos que desarrollan el episodio hemorrágico estando hospitalizados por enfermedades crónicas descompensadas. Ocasionalmente, en los casos de sangrado de poca cuantía, los parámetros hemodinámicos presión sanguínea y pulso, estuvieron normales, pero en todos los pacientes con hemorragias severas, se constató la presencia de taquicardia, hipotensión arterial y disminución de los valores de la Hb y el Hto.

La severidad de la HDA generalmente puede ser determinada basándonos en parámetros clínicos y de laboratorio como: la TAS, la TAD, el pulso, la Hb, el Hto, entre otros. Todos disminuyeron a medida que las pérdidas hemáticas aumentaron menos el pulso que siempre se elevó, excepto en algunos casos, como pacientes muy ancianos y/o beta-bloqueados, donde este parámetro estuvo normal o disminuido.<sup>(248)</sup>

La indicación médica de pasar una sonda nasogástrica o sonda de Levine, en un paciente con sospecha de una HDA en el momento de su admisión, con el objetivo de realizar lavados frecuentes a través de ella y analizar el contenido aspirado buscando presencia o no de restos de sangre, es un proceder que no se debe obviar en ningún caso, al igual que la realización del tacto rectal y la

evaluación de sus características como ya se había analizado.

La sonda nasogástrica es de gran utilidad no solo para la confirmación de la HDA y la determinación o no de su origen alto, sino que nos facilita el seguimiento del episodio hemorrágico valorando la cuantía y características del contenido gástrico aspirado, evita la broncoaspiración y permite mediante la realización de lavados gástricos periódicos a través de ella, la evacuación de la sangre y los coágulos del estómago para poder realizar una endoscopia superior, en un paciente con estabilidad hemodinámica, siempre que sea posible.<sup>(4)</sup>

Tras la introducción de la sonda lubricada y la comprobación de su correcta posición, se realizaron varios lavados gástricos con solución salina fría a una temperatura de 6 a 8 °C, cada 3 horas (durante las primeras 24 horas) a partir del ingreso del paciente. Está comprobado científicamente que cuando se siguen estos principios, disminuye el flujo vascular al estómago y la acidez gástrica, circunstancias que propician la hemostasia espontánea. Es conveniente realizar los lavados manualmente con jeringa, ya que la sonda se obstruye frecuentemente con restos alimenticios o coágulos. Conviene además pinzar la sonda entre los lavados e ir anotando las características del aspirado. Un aspirado hemático confirma un origen alto de la hemorragia. Un aspirado claro, no bilioso se puede observar hasta en un 15 % de 10 pacientes con HDA, generalmente de causa duodenal. Un aspirado bilioso descarta casi con toda seguridad un sangrado activo o reciente con origen por encima del ángulo de Treitz; otra causa de aspirado no hemático, es la posibilidad de una sonda mal colocada. La sonda nasogástrica debe retirarse tan pronto como sea posible para evitarle malestar exagerado al paciente y lesiones iatrogénicas en la mucosa esofágica.<sup>(40,159,248-253)</sup>

Kanwal y colaboradores<sup>(247)</sup> señalan en su estudio que la salida de sangre no transformada estuvo relacionada con una hemorragia severa, activa y asociada a un deterioro hemodinámico marcado del paciente. La presencia de sangre hematimizada, con aspecto de “borra de café”, se observó en los casos con episodios hemorrágicos menos severos, donde las pérdidas hemáticas ocurrieron más lentamente. En los casos, donde el contenido gástrico aspirado era claro, sin restos de sangre, fue debido a una detención de la hemorragia.

En la Tabla 12 y la Fig. 7. (Anexo VII), se mostraron los cambios que ocurrieron con las características del primer y del último lavado gástrico (después de administrar el ATx). Este fármaco, tiene un potente efecto antifibrinolítico ejercido a través del bloqueo reversible y competitivo de los sitios de unión de la lisina con las moléculas de plasminógeno, dando gran firmeza al coágulo sanguíneo y en los últimos años se ha comenzado a valorar la influencia de su efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria, presente en la génesis de la mayoría de las lesiones sangrantes del tracto digestivo superior, aspectos fundamentales que se tuvieron en cuenta para la realización de esta investigación.<sup>(124-144)</sup>

En este estudio, se incrementaron los pacientes con lavados gástricos claros y disminuyeron los hemorrágicos (en un 60 %), lo que demostró, que el uso del ATx, contribuyó a la detención del episodio hemorrágico agudo inicial y evitó el resangrado, aspecto que no ha sido evaluado en ningún otro estudio revisado sobre el tema.

Henry y colaboradores<sup>(44)</sup> analizan los efectos del uso del ATx como agente antifibrinolítico en la HDA y concluyen que la tasa de recidiva hemorrágica se redujo entre 20 y 30 %, expresado en la disminución de la necesidad de cirugía entre un 30 y 40 % y de la mortalidad en un 40 %.



Sebastián y colaboradores,<sup>(152)</sup> realizan un metaanálisis en el que evalúan la efectividad del uso del ATx en la HDANV y concluyen que el ATx puede disminuir el resangrado y la mortalidad por HDANV sin incrementar el riesgo de efectos adversos tromboembólicos ni el costo asociado a su uso.

En el 2014, se realizó en Europa, el ensayo clínico HALT-IT, que ofreció la oportunidad de generar evidencias sólidas, de alto nivel científico, sobre la efectividad y seguridad del uso del ATx en pacientes con HDA, que en algunos estudios previos a esta investigación, no existían. Los excelentes resultados científicos obtenidos en este ensayo clínico, pudieron despejar las dudas existente sobre este medicamento y avalaron la validez, efectividad y seguridad de su empleo en la práctica clínica para el tratamiento de la HDA.<sup>(159)</sup>

La asociación entre el grado de la HDA inicial de los pacientes y su estadía hospitalaria reflejó que la mayor permanencia correspondió a los pacientes que se clasificaron y registraron en el grado IV, o sea, los datos comprobaron que la estadía está relacionada con el grado de la hemorragia, la cual determina en última instancia la gravedad del paciente (Tabla 13 y Fig. 8. (Anexo VII)

Pérez Aisa y colaboradores<sup>(11)</sup> en su estudio reflejan que la estadía hospitalaria media fue de 7,2 días y Skender y colaboradores<sup>(233)</sup> en su investigación, que incluyó a 460 pacientes con HDA, admitidos en el Departamento de Gastroenterología de la clínica central de la Universidad de Kosovo, plantean una estancia de  $9,29 + 5,58$  días, en pacientes internados desde 1 día hasta 35 días. En ambos casos la estadía hospitalaria fue mayor a la que se registró en nuestra investigación.

Un estudio observacional analítico realizado en pacientes con diagnóstico de HDA que ingresaron en el Hospital “Vladimir I. Lenin” de Holguín, entre el

1/9/2011 y 30/9/2012 y cuya muestra quedó conformada por 85 pacientes, refleja una estadía hospitalaria promedio de 3,81 días.<sup>(252)</sup> En nuestra investigación el valor promedio de la misma fue de 4,1 días.

En general la estadía hospitalaria, definida de la forma más simple, es el número de días que un paciente está ingresado en un determinado servicio. Es un indicador donde intervienen un sin número de variables que van desde las características personales del paciente hasta la enfermedad por la cual ingresa, sus comorbilidades asociadas y la calidad del servicio donde está internado, por citar algunas, y que hay que tenerlas en cuenta al hablar de este indicador y absolutizar sus cifras. Debemos tener bien claro que nos acercamos a un valor numérico de la estadía, pero estos son valores sesgados por múltiples factores que hacen que seamos muy cuidadosos a la hora de establecer comparaciones para una determinada enfermedad o dolencia.<sup>(254,255)</sup>

Al concluir el tratamiento con ATx, hubo una disminución significativa de los pacientes que se clasificaron inicialmente como grado IV y se incrementó considerablemente el número de pacientes en el grado I (Tabla 14 y Fig. 9). (Anexo VII) En la literatura revisada por el autor, no se recoge ningún estudio previo que evalúe la relación entre el ATx con el grado de la HDA antes y después de su aplicación.

En un paciente con HDA, de forma inevitable y casi automática se intenta cuantificar las pérdidas sanguíneas lo más aproximadamente posible para reponer la volemia con inmediatez y conservar la homeostasis; sin embargo, no resulta útil calcular la sangre exteriorizada, debido al tiempo que transcurre entre su salida y la eliminación desde el tracto digestivo.<sup>(12)</sup>

García Orozco y colaboradores,<sup>(198)</sup> en su serie, usan la misma clasificación aplicada en nuestra investigación para determinar la cuantía del sangrado, es decir, correlacionar la intensidad de las pérdidas sanguíneas con la repercusión orgánica e igualmente las subdividieron en grados, según el Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos.<sup>(4)</sup> Algo similar ocurre en un estudio realizado en el Hospital Universitario "General Calixto García" <sup>(16)</sup> en pacientes hospitalizados con diagnóstico de HDA, en los que también se tiene en cuenta la clasificación en grados de la HDA, para la cuantificación de las pérdidas hemáticas del episodio hemorrágico inicial. Sin embargo, no se utiliza en ninguna de las investigaciones, el ATx como parte del tratamiento médico de estos pacientes, a diferencia de nuestra investigación, que se hicieron valoraciones periódicas del estado hemodinámico de los pacientes durante las primeras etapas del tratamiento y pasadas las 24 horas de haberlo iniciado, se realizó una comparación final, teniendo en cuenta los cambios acaecidos en los diferentes grados de la hemorragia en este momento, con respecto al comienzo del tratamiento médico.

Los diagnósticos endoscópicos más frecuentes coinciden con los encontrados por autores, quienes señalan que la incidencia actual de la úlcera péptica gastroduodenal, con el descubrimiento y el tratamiento de la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, muchas veces realizado de manera empírica, tiene una tendencia marcada a su disminución.<sup>(15,16,31,121,208,256)</sup> Sin embargo, estos resultados, discrepan con los de otros investigadores,<sup>(31,33,194,197,257,258)</sup> quienes plantean que la úlcera péptica gastroduodenal es la causa más frecuente de HDA.

Infante Velázquez y colaboradores,<sup>(194,195)</sup> también reflejan en sus series, que con respecto a la localización topográfica de la lesión ulcerosa, hubo un pre-

dominio de la úlcera péptica duodenal sobre la gástrica, lo que coincide en este último aspecto, con los resultados de la investigación actual y la de otros estudios.<sup>(198,202,210,259,260)</sup>

Winograd Lay y colaboradores,<sup>(200)</sup> señalan también que existen algunos casos con doble lesión ulcerosa, tanto en el estómago como en el duodeno o en ambas localizaciones y que la úlcera gástrica predominó en la incisura angular y la úlcera duodenal a nivel de la primera porción, en cara anterior del bulbo duodenal.

Los resultados respecto a la efectividad del tratamiento médico, obtenidos en esta serie, no discrepan con lo que plantean Winograd Lay y otros<sup>(200)</sup> y Karol Ramírez y colaboradores<sup>(15)</sup> en sus investigaciones, donde la opción quirúrgica solo se aplica en un 3,5 % y 4,9% de sus pacientes, respectivamente, como método definitivo para detener la hemorragia. Pérez Aisa<sup>(11)</sup> en su serie, también tienen buenos resultados en este aspecto, ya que solo un 4 % del total de pacientes (400) necesitó tratamiento quirúrgico de urgencia por fracaso de las técnicas endoscópicas y/o angiográficas previamente realizadas.

Sin embargo, otras investigaciones reflejan valores más elevados de intervenciones quirúrgicas de urgencia que oscilan entre 7 y 8,5 %, respectivamente.<sup>(2,190)</sup> La decisión de operar un enfermo con HDA de manera urgente, implica un riesgo quirúrgico elevado, que se incrementa si la causa de la hemorragia provoca un sangrado masivo, como generalmente ocurre, que ocasiona importantes alteraciones en el medio interno de los pacientes afectados, fundamentalmente en los mayores de 60 años, en los cuales los mecanismos de homeostasis parecen estar dañados por pérdida fisiológica de sus capacidades.<sup>(240)</sup>

En un estudio realizado por Pérez Jara y colaboradores,<sup>(259)</sup> de un total de 85 pacientes, el tratamiento quirúrgico se realizó en 11 (12,9 %) de los 14 que se catalogaron como graves a su ingreso, según los criterios clínicos y la magnitud del episodio hemorrágico inicial. Esto nos sugiere que aún se es conservador con pacientes que son tributarios de tratamiento quirúrgico y con los cuales debemos tener una conducta más agresiva acorde con una serie de factores de riesgo y pronósticos que presentan estos casos, como son la senilidad (más de 60 años), el shock hipovolémico, la recidiva hemorrágica y las enfermedades asociadas graves, especialmente la insuficiencia cardiaca, respiratoria, renal y hepática que empeoran el pronóstico. Las principales condicionales que llevaron a estos pacientes al quirófano fueron: la decapitación constante de la Hb a pesar de la reposición de volumen, el deterioro hemodinámico y la edad avanzada.

A todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente se les realizó el mismo proceder quirúrgico, que consistió en la realización de una laparotomía exploradora, gastroduodenotomía, localización y ligadura del vaso sangrante, piloroplastia tipo Heineke-Mickulicz y vaguectomía troncular. Fleitas y colaboradores<sup>(260)</sup> plantean que en su estudio hay un predominio de la gastrotomía con ligadura del vaso sangrante (en 52,5 % de sus pacientes). Otras series como la de García Orozco y colaboradores<sup>(190)</sup> informan que a sus pacientes con úlcera gástrica sangrante se les realizó una vaguectomía troncular y antrectomía. La vaguectomía troncular y piloroplastia se les realizó a los pacientes con úlcera duodenal.

Czymek Ry colaboradores,<sup>(261)</sup> realizan un análisis retrospectivo de 91 pacientes (58 hombres y 33 mujeres), admitidos entre el año 2000 y el año 2009, en

Alemania, los que fueron intervenidos quirúrgicamente por presentar HDA secundarias a úlceras pépticas gastroduodenales. En cuanto al tratamiento quirúrgico, predominan los procedimientos no resectivos (52,7 %), en segundo y tercer lugar, el Billroth II y el Billroth I con (31,9 %) y (4,4 %), respectivamente. Existe una baja letalidad de esta serie (2,0 por cada 100 casos atendidos) y el mayor número de los pacientes que fallecen correspondió al grupo IV (Tabla 17 y la Fig. 11). Al respecto Czymek y colaboradores<sup>(261)</sup> en su estudio señalan una mortalidad muy elevada (34,1 %), debido al alto índice de hemorragias masivas y/o recurrencia hemorrágica, a los trastornos de la coagulación debido a las múltiples transfusiones sanguíneas recibidas por los pacientes de su serie y a la estancia prolongada en las unidades de cuidados especiales de un elevado número de pacientes entubados y ventilados, que condicionan la aparición de graves complicaciones postoperatorias como: neumonías, recidivas hemorrágicas y dehiscencias de suturas intraabdominales.

García Orozco y colaboradores<sup>(190)</sup> también reflejan una alta mortalidad (38,2 %) en pacientes con HDA que se atendieron en el servicio de cirugía del Hospital "Saturnino Lora", de la provincia de Santiago de Cuba y señalan que el síndrome de disfunción multiorgánica, fue la causa de muerte predominante (41,2 %), seguido por el shock séptico (23,5 %) y los eventos cardiorrespiratorios (infecciones respiratorias, insuficiencia cardíaca e infarto agudo del miocardio).

Latasa y colaboradores<sup>(262)</sup> en su estudio, refieren una mortalidad por HDA de 10,38 %. Karol Ramírez y colaboradores,<sup>(15)</sup> reflejan una mortalidad de 8,2 % en su serie y Pérez Jara y colaboradores,<sup>(259)</sup> en un estudio realizado en el municipio de Banes, provincia de Holguín, informan una mortalidad por HDA de 7,2 %.

Rivera y colaboradores,<sup>(28)</sup> reportan que la mortalidad global durante la estancia hospitalaria fue del 13,3 %. García Encinas y colaboradores<sup>(196)</sup> en su estudio, tienen una mortalidad de 16,8 % (32 pacientes), siendo la insuficiencia respiratoria y el resangrado las causas más frecuentes (34,3 % y 31,3 %).

Gado y colaboradores,<sup>(21)</sup> en un estudio realizado en Egipto reportan una mortalidad de 20,89% en pacientes que tenían severas comorbilidades asociadas. Estos resultados son casi similares a los que obtienen Anand y colaboradores<sup>(20)</sup> en el norte de la India, donde la mortalidad por HDA fue de 21,05 %.

En todos los estudios anteriores, la letalidad fue superior a la de nuestra serie y en ninguno de ellos se utilizó el ATx, como parte del tratamiento médico, de uso precoz, como se hizo en esta investigación.

Según la UCNFV,<sup>(263)</sup> en Cuba predominan las RAM leves (52,2 %), seguidas de las RAM moderadas (45,3 %), similar a los resultados obtenidos en esta investigación.

McCormack en su estudio,<sup>(264)</sup> no constata ninguna RAM grave o fatal, por lo que planteó que el uso del ATx en su investigación fue seguro y consideró que resultó ser un fármaco eficaz y bien tolerado, lo que coincide con los resultados de este estudio

González Guibert y colaboradores,<sup>(265)</sup> desarrollan una investigación sobre la gravedad global de las RAM en pacientes hospitalizados en la Unidad Quirúrgica de Urgencia del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, donde predominan las RAM moderadas; estos resultados discreparon con los que se obtuvieron en esta investigación.

Debemos aclarar que en la literatura que se revisó solo se encontró un estudio donde se realizó un análisis de gravedad de las RAM con el uso del ATx <sup>(264)</sup>,

sin embargo, no aparecen estudios que tengan en cuenta otros aspectos muy importantes como son: la frecuencia, prevalencia e imputabilidad de las RAM con la aplicación de este medicamento, en ninguna de las enfermedades en que se ha utilizado incluyendo su uso en la HDA. No obstante, se han realizado diferentes estudios sobre la frecuencia, prevalencia, gravedad e imputabilidad de las RAM de forma general para varios fármacos aplicados en la práctica clínica, con diferentes métodos y/o algoritmos para su clasificación, en diversos países del mundo, que hemos discutido y analizado, por su importancia, sus aspectos fundamentales y que se comentan a continuación.

Salas Rojas y colaboradores<sup>(266)</sup> revisan quince estudios realizados sobre las RAM en distintos países, dentro de ellos, los de resultados más relevantes se resumen a continuación:

Sriram y otros<sup>(267)</sup> en la India, de un total de 57 RAM detectadas y evaluadas, el 12 % fueron graves y el 49 % moderadas. De acuerdo a su imputabilidad, el 63 % de las RAM fueron posibles. El sistema gastrointestinal fue el más afectado (37 %) y los antibióticos (23 %) fue el grupo farmacológico con mayor incidencia de RAM.

Tumwikirize y otros<sup>(268)</sup> determinan la frecuencia y características de las RAM detectadas en los pacientes ingresados en los servicios médicos de los hospitales públicos africanos, once (1,5 %) fueron hospitalizados por presentar RAM y los medicamentos que mayormente causaron admisión hospitalaria fueron los antiparasitarios, principalmente quinina (57 %).

Farcas y colaboradores<sup>(269)</sup> realizan un estudio prospectivo durante un período de 12 meses en un departamento de medicina interna en Rumanía, para identificar RAM. La incidencia global de RAM graves en los pacientes



hospitalizados fue de 4,7 %. Las RAM más frecuentes afectaron al sistema gastrointestinal y los grupos farmacológicos que reportan el mayor número de estas reacciones, fueron los medicamentos de uso cardiovascular, anti-coagulantes y antiinflamatorios no esteroideos.

Sánchez Muñoz-Torrero y colaboradores,<sup>(270)</sup> evalúan la prevalencia de las RAM en España. De un total de 405 pacientes evaluados, 126 (31 %) presentaron 128 RAM. Durante el estudio ocurrieron dos muertes relacionadas con las RAM y los sistemas afectados fueron el tracto gastrointestinal, cutáneo y el sistema hematológico.

Sigh y colaboradores<sup>(271)</sup> realizan un estudio prospectivo observacional durante un período de 6 meses para evaluar las RAM en relación con la polifarmacia en Jagdalpur, la India, en el año 2010. El mayor porcentaje de RAM detectadas fue en mujeres, predominaron las moderadas (49,35 %), el mayor número de informes de RAM se asoció con los antimicrobianos y los sistemas de órganos afectados fueron el gastrointestinal (39,61 %) y cutáneo (28,57 %). En la evaluación de la imputabilidad, el 3,36 % de las RAM fueron consideradas como probables, 31,16 % posibles y 9,74 % no se pudieron categorizar y se colocaron como no evaluables, lo que no coincidió en este aspecto con los resultados alcanzados en nuestra investigación.

López y colaboradores<sup>(272)</sup> en Colombia, diseñan un estudio descriptivo, estiman la frecuencia, severidad e imputabilidad de las RAM e informan de 99 RAM en 45 pacientes, las que se clasificaron según su imputabilidad como 29 RAM probables, 21 RAM posibles y 49 RAM dudosas (resultados que difieren a los obtenidos en nuestra serie).

Jiménez López y otros,<sup>(273)</sup> analizan el comportamiento de la causalidad de las RAM mortales en Cuba entre los años 2000-2008 utilizando el algoritmo de Karch y Lasagna. Plantean que el 50,4 % de las RAM fueron probables, seguidas de las posibles con un 31,6 % y solo el 2,3 % fueron definitivas, lo que no coincidió con los resultados de nuestra investigación.

Aunque la HDA es una de las emergencias médicas más frecuentes en los servicios de salud, todavía es muy limitado el conocimiento que se tiene sobre su costo.<sup>(274)</sup> En Cuba aportar información sobre el costo institucional según los diferentes grados de la cuantía del episodio hemorrágico del paciente con HDA sienta las bases para su atención eficiente. Los estudios previos realizados en otros países muestran un costo mayor, por ejemplo, en Estados Unidos Vonkeman y otros <sup>(275)</sup> registran un costo aproximado de 5 000,00 dólares. En el Reino Unido, Campbell y otros<sup>(274)</sup> desarrollan el estudio prospectivo más largo para ese país, en el que a través de la técnica del microcosteo (paciente a paciente) determinan un costo medio de atención hospitalaria de 2 458 libras (SE [error estándar]= 216 £) por paciente.

Un estudio realizado en Canadá,<sup>(276)</sup> específicamente para la HDA, registra un costo medio institucional en pacientes de corta estancia de 2 690 dólares canadienses (De 2 847; rango intercuartílico 1 293-2 811). Los valores encontrados en este estudio de costo institucional promedio modelado fueron menores, con un rango de entre los 1 000,00 y los 1 300,00 CUP. No obstante, las comparaciones deben hacerse de manera cautelosa, pues existen diferencias estructurales entre los sistemas de salud de Cuba y los países donde se realizaron las investigaciones previas. Además, no se conoce la composición del grupo de pacientes según los grados de la cuantía del episodio hemorrágico ini-

cial, elemento que no fue posible contrastar y que modifica significativamente el costo. Por ejemplo, si la proporción de pacientes que llegan al servicio con grado IV fuera mayoritaria, los costos pudieran incrementarse hasta valores similares a los máximos publicados en la literatura, cercanos a los 8 000,00 CUP.

Desde el punto de vista de impacto en el presupuesto hospitalario, la atención de la HDA en promedio no representa altos gastos, sin embargo puede ganar en importancia en dependencia de las condiciones de llegada del paciente.

Si se consideran los datos aportados por este estudio y se asume el supuesto de 15 pacientes atendidos en el mes con HDA, en el Hospital Universitario “General Calixto García”, el costo de atención de estos pacientes representaría el 0,33 % del presupuesto promedio mensual del hospital. Sin embargo, si todos los pacientes llegaran al servicio con grado IV, el costo ascendería hasta un 2,4 %. La distribución por partidas de costos encontradas fue inusual. Los estudios previos registran los recursos humanos y el tratamiento como las principales partidas,<sup>(277-280)</sup> sin embargo, en este estudio ambos fueron superadas por el gasto debido a los exámenes complementarios.

La introducción del ATx en el protocolo de tratamiento de la HDA no significó un incremento sustancial del costo institucional, en tanto representó apenas el 0,30 % del valor total.

Estudiar el costo en relación con el grado de la cuantía del episodio hemorrágico de los pacientes con HDA es un elemento novedoso en la presente investigación, que arrojó información relevante para la toma de decisiones de salud, tanto respecto al perfil de uso del servicio de salud como de su costo derivado. Las evidencias apuntan hacia la necesidad de trazar estrategias que favorezcan la llegada al servicio del paciente con grados de sangrado menores, lo cual

redundará no solo en mejor pronóstico para su salud, sino también en menores costos asociados para las instituciones de salud. Por ejemplo, pudieran desarrollarse estrategias de comunicación social en salud tanto para los medios masivos como para los profesionales de la salud del nivel primario y secundario en su función de promoción y educación para la salud, dirigidas a la detección temprana de los síntomas y signos de la HDA, en aras de promover una pronta búsqueda de atención en los servicios de salud.

Por otra parte, el manejo de los pacientes grado IV debe considerarse como área priorizada para la vigilancia del uso eficiente de los recursos, pues si bien no es este tipo de paciente el más frecuente, sí es en el que se concentran los mayores costos. El estudio del costo según los servicios de salud brindados, ilustró que las áreas de mayor aporte al costo fueron las unidades de cuidados especiales (la ubicada en el servicio de urgencia del cuerpo de guardia o las otras salas de cuidados intensivos y/o intermedios del hospital), donde se concentraron los mayores gastos. Este es un resultado esperado, dada la cantidad y tipo de recursos que se emplean en estos servicios encargados del cuidado de pacientes en estado crítico.<sup>(274-281)</sup>

El análisis de sensibilidad aportó evidencia sólida del efecto de la estadía hospitalaria sobre el costo directo institucional. En especial, la estadía hospitalaria en los pacientes grado I y II estables y los pacientes con grado IV no debe extenderse injustificadamente pues generaría un incremento sensible del costo de la HDA. En la presente investigación no se pudo evaluar el efecto de la distribución de los pacientes, según el grado de la cuantía del episodio hemorrágico inicial, sobre el costo de HDA; pues no se cuenta con estudios previos nacionales o internacionales sobre cómo se distribuyen los pacientes según esta varia-

ble. No obstante, debe señalarse que a medida que aumente la proporción de pacientes con mayores grados de HDA se incrementará el costo global de esta entidad.

## **5.2 Segundo momento investigativo**

### ***Reflexiones en torno a la información obtenida***

El análisis del contenido de los programas de formación del médico general básico, la licenciatura en enfermería y de la especialidad de MGI aportan suficientes contenidos teórico prácticos que nos permiten pensar que se trata de un personal de la salud preparado científicamente para hacer viable la idea de comenzar la atención y el tratamiento de los pacientes con HDA en el primer nivel de asistencia médica. Es de señalar que hasta el momento son ellos precisamente los que en general reciben al paciente y hacen el primer diagnóstico, solo que su participación se limita a la remisión del caso sin otro tipo de intervención.

Es evidente que al margen de la preparación de nuestros médicos y enfermeras de la familia es necesario su actualización mediante actividades de post-grado en el diagnóstico de la HDA, manejo y tratamiento en la APS, nivel donde la primera atención de urgencia al paciente con HDA y el uso del ácido ATx sería el eje central de la asistencia médica prestada.

Esta reforma en el tratamiento inicial del paciente se consolida con los criterios de los profesores participantes en la investigación ya que en todo el análisis de sus discursos, parece ser que la primera dosis de ATx usada en la HDA y administrada en el primer nivel de atención por el médico y la enfermera de la familia de guardia, minimiza el tiempo de tratamiento y asegura además que el paciente llegue al cuerpo de guardia en mejores condiciones desde el punto de

vista clínico y preparado para realizarle otros procedimientos médicos y/o quirúrgicos posteriores de mayor envergadura.

Esta intervención en el algoritmo o protocolo de atención existente hasta hoy en la atención de los pacientes con HDA apunta hacia la obtención de grandes beneficios en la ciudad y en zonas rurales de difícil acceso, donde la posibilidad de acceder a la atención secundaria de salud es más complicada y si consideramos el principio internacionalista de nuestra atención médica sus beneficios serían aún mayores. Por lo que se ha considerado que tanto los médicos y enfermeras de la APS y fundamentalmente los pacientes y sus familiares agradecerían muchísimo que esta idea se concrete, ya que la aplicación de la primera dosis del ATx en la APS, contribuiría, teniendo en cuenta sus efectos farmacológicos, a la detección del episodio hemorrágico inicial, a través de la formación de un coágulo más firme y duradero. Todo lo anterior posibilitaría una inmediata estabilización hemodinámica del paciente y evitaría el resangrado y/o la aparición de otras complicaciones lo que evidentemente reduciría la morbilidad y mortalidad por esta causa a corto y mediano plazo.

Nos parece oportuno terminar estas reflexiones con una expresión textual de uno de los participantes cuya opinión resume la importancia de la investigación: Creo que intentar protocolizar esta magnífica idea y generalizarla sería muy beneficioso para el tratamiento de esta enfermedad que tanto auge ha alcanzado en los últimos años en Cuba y el resto del mundo.

## **6. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

### 6.1 Primer momento investigativo

El efecto clínico fundamental del uso del ATx en los pacientes con HDA se evidenció en una importante migración de estos, hacia las categorías menos graves, constatado por el resultado del lavado gástrico antes y después del tratamiento donde predominaron los claros sobre los hemorrágicos a las 24 horas de iniciado el mismo. Las RAM solo se presentaron en menos de la tercera parte de los casos, con predominio de las leves. Las principales fueron: cefalea, náuseas y mareos. La imputabilidad se relacionó en su mayoría con la categoría Posible.

La introducción del ATx en el tratamiento de la HDA no significó un incremento sustancial del costo institucional. El análisis de sensibilidad aportó evidencia sólida del efecto de la estadía hospitalaria sobre el costo directo institucional. Los cambios de la misma, se asociaron con los grados de la HDA y constituyó la variable más sensible relacionada con los costos hospitalarios.

El ATx es un medicamento válido, efectivo y confiable como una alternativa a tener en cuenta en el tratamiento de la HDA en nuestro país, por tener un efecto clínico beneficioso, seguridad elevada y no incrementar sustancialmente los costos hospitalarios.



## **6.2 Segundo momento investigativo**

Los programas de formación del médico general básico, la licenciatura y el técnico medio en enfermería y la especialidad de MGI, poseen los objetivos, contenidos, habilidades y destrezas mínimas necesarias para la atención de urgencia del paciente con HDA.

El tratamiento inicial de la HDA en la APS puede ser viable, por tres razones fundamentales: la preparación integral de los médicos y enfermeras de la familia, la organización del sistema de salud en general y de la APS en particular y las características farmacológicas del medicamento y su existencia en el cuadro básico del país.

## **7. RECOMENDACIONES**

## **RECOMENDACIONES**

Presentar los resultados de esta investigación al Grupo Nacional de Cirugía, como órgano asesor metodológico del MINSAP, para comenzar la reflexión científica en cuanto a la participación del médico y la enfermera de la familia en el primer momento del tratamiento de la HDA con el ATx.

Promover e incrementar las investigaciones sobre el uso del ATx en la HDA en las unidades que reciben este tipo de pacientes en general y enfatizar en los cambios en la morbilidad y la mortalidad así como en la participación del médico y la enfermera de la familia al inicio del tratamiento, entre otras.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De la Cruz-Guillén AA., Sánchez-Espinosa JR. Presentación sindrómica del sangrado digestivo alto variceal y no variceal en el servicio de Urgencias de un hospital público de segundo nivel del estado de Chiapas. Análisis descriptivo y comparativo con la prevalencia nacional. Med Int Mex. 2013 [citado 16 Agos 2017];(29):449-57. Disponible en: <http://www.new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=45775>
2. Le'Clerc Nicolás J. Caracterización de pacientes con sangramiento digestivo alto. Rev Cubana Cir. 2010 [citado 20 May 2016];49(2): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-74932010000200004&Ing=es>.
3. Armenteros Torres MC, Palomino Besada AB, Mora González S, Valladares Reyes D, Blanco Azpiazú M. Utilidad del índice de Rockall en pacientes con episodios de hemorragia digestiva alta no variceal. Rev cub Med Mil.2014 [citado 20 May 2016];43(2):176-84. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0138-65572016000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0138-65572016000300006)
4. Protocolo de actuación en la Hemorragia Digestiva. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario "General Calixto García". Discutido y aprobado el 31 de Marzo del 2011.
5. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24<sup>th</sup>. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2012 [citado 16 Agos 2017]:587-61. Disponible en: <https://archive.org//GoldmansCecilMedicine24thEditionSaunders2012/Goldman's>

6. Ibarra Herrera J. Hemorragia Digestiva Alta. Rev Pan. 2012 [citado 16 Agos 2017];4:28-33. Disponible en: <https://www.riojasalud.es › Profesionales › Urgencias › Protocolos de Urgencias>
7. Boscá Añón E. Protocolo diagnóstico de la hemorragia digestiva. Cuba: Medicine. 2014. [citado 16 Ago 2017];45:35-39. Disponible en: [http://bvscuba.sld.cu/?read\\_result=artigos-19489&index\\_result=0](http://bvscuba.sld.cu/?read_result=artigos-19489&index_result=0)
8. Hernández Cubas M, Portal Benítez LN, Suárez Herrera JA. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sangramiento digestivo alto. Acta Médica del Centro. 2012 [citado 18 Ener 2016];6(2). Disponible en: [http://www.actamedica.sld.cu/r2\\_12/algoritmo.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r2_12/algoritmo.htm)
9. Corzo Maldonado MA, Guzmán Rojas P, Bravo Paredes EA, Gallegos López RC, Huerta Mercado-Tenorio J, Surco Ochoa Y, et al. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por hemorragia digestiva alta en pacientes de un hospital público. Estudio caso control. Rev Gastroenterol. Perú. 2013 [citado 18 Agos 2017];33(3):223-29. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1022>
10. González Rodríguez J. Sangrado Digestivo Alto no Variceal. Emergencias Quirúrgicas. Rev Méd. Costa Rica y Centroamérica LXXII. 2015 [citado 16 Agos 2017];614:141-48. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc151za.pdf>
11. Pérez Aisa A, Nuevo J, López Morante AA, González Galilea A, Martín de Argila C, Aviñoa Arreal D. Situación actual del manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa en España. Gastroenterología y Hepatología. 2012 [citado 16 Agos 2017];35(7):468-75. Disponible en: <http://medes.com/publication/75758>

12. Rodríguez Fernández Z, Acosta González D, Fong Estrada JA, Pagés Gómez O. Conducta ante la hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal en el anciano: consideraciones actuales. Rev Cubana Cir. 2010 [citado 16 Abr 2016];49(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003474932010000100011&script=sciarttext>
13. Infante Velázquez M, Guisado Reyes Y, Rodríguez Álvarez D, Ramos Contreras J, Angulo Pérez O, Winograd Lay R. Riesgo de resangrado en el paciente con hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Hab Cien Méd. 2014 [citado 20 May 2016];13(6). Disponible en: <http://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/articlerab/article/view/352>.
14. Pozo González A, Corimayta Gutiérrez Y, Jaime Carballo Y, Barbán Fernández L, Brizuela Pérez SM. Características clínicas del sangramiento digestivo alto. AMC. 2010 [citado 20 May 2017];14(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S102502552010000300008&lng=es>
15. Karol Ramírez John, Menéndez Rivera BM, Cobiellas Rodríguez R. Hemorragia digestiva alta no varicosa: comportamiento e índice de Rockall. Rev Cubana Cir 2014 [citado 13 Jul 2017];53( 1):17-29. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S003474932014000100003&lng=es>
16. Almeida Varela R, Pérez Suárez F, Díaz Elías JO, Martínez Hernández JA. Comportamiento de la hemorragia digestiva alta en el Hospital Universita-

- rio "Calixto García". Rev Cubana Cir. 2011 [citado 8 May 2016]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=281223026004>
17. Morales Uribe CH, Sierra Sierra S, Hernández Hernández AM, Arango Durango AF, López GA. Hemorragia digestiva alta: factores de riesgo para mortalidad en dos centros urbanos de América Latina. Rev Esp Enferm Dig. 2011 [citado 20 May 2016];103(1). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=s-ciarttext&pid=S1130-01082011000100004&lng=es>
  18. Castellanos Gutiérrez M, Solís Cartas U, Faure Bermúdez A, del Carmen Villaurrutia Velazco Y. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev Cubana Reumatol. 2014 [citado 16 Agos 2017];3(1):356-64. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/375>
  19. Ho CW, Tse YK, Wu B, Mulder CJJ, Chan FKL The use of prophylactic gastroprotective therapy in patients with nonsteroidal antiinflammatory drug and aspirin associated ulcer bleeding: a cross-sectional study. Aliment Pharmacol. 2013 [cited 2017 Aug 16];37(8):819-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23432193/>
  20. Anand D, Gupta R, Dhar M, Ahuja V. Clinical and endoscopic profile of patients with upper gastrointestinal bleeding at tertiary care center of North India. J Dig Endosc. 2014 [cited 2016 Aug 16];16(5):139-43. Available at: <http://www.jdeonline.in/article.asp?issn=0976-5042;year>
  21. Gado AS, Ebeid BA, Abdelmohsen AM, Axon AT. Clinical outcome of acute upper gastrointestinal hemorrhage among patients admitted to a



- government hospital in Egypt. Saudi J Gastroenterol. 2012 [cited 2017 Aug 16];18:34-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22249090>.
22. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut. 2011 [cited 2017 Aug 16];60:1327-35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490373>
23. Abdo Francis JM. Infección por Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex. 2012 [citado 16 Agos 2017];7(1):13-4. Disponible en: <http://www.gastromexico.elsevier.es/es/pdf/S0375090612000468/S300/>
24. Hyuk Y, Dong Ho L, Eun Sun J, Jaihan K, Cheol Min Sh, Young Soo P. initiation of Helicobacter Pylori eradication in patients with peptic ulcer bleeding. World Gastroenterol. 2015 [cited 2017 Feb 28];21(8):2497-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
25. Ju Yup L, Nayoung K. Diagnosis of Helicobacter Pylori by invasive test histology. Ann Transl Med. 2015 [cited 2017 Aug 17];3(1):10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293485/>
26. Páramo Hernández DB, Rodríguez Sandoval IA, Toledo Arenas JD. Eficacia de la erradicación del Helicobacter pylori en la prevención del cáncer gástrico: Revisión sistemática y metaanálisis. Rev Col Gastroenterol. 2014 [citado 20 May 2016];(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_ar-ttext&pid=S0120-99572014000300009&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_ar-ttext&pid=S0120-99572014000300009&lng=en)
27. Branicki FJ, Boey J, Fok PJ, Pritchett CJ, Fan ST, Lai EC, et. al. Bleeding duodenal ulcer. A prospective evaluation of risk factors for rebleeding and death. 1990 [cited 2017 Aug 20]. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1358026/2F&u sg=AFQjCNHf3GdhmhEpEKRWgZoYkJfsIBQMeg>

28. Rivera H. D, Martínez M. JD, Tovar C. JR, Garzón O. MA, Hormaza A. N, Lizarazo J. I, et al. Caracterización de los pacientes con hemorragia de vías digestivas altas no varicosa en un hospital de tercer nivel de Cundinamarca, Colombia. Rev Col Gastroenterol. 2013;28(4):278-85. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sciarttext&pid=S012099572013000400002&lng=en>
29. JH, Fisher DA, Ben-Menachem T. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2012 [cited 2017 Aug 16];75(6):1132-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624808>
30. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J. How early should endoscopy be performed in suspected upper gastrointestinal bleeding? Am J Gastroenterol. 2012;107:328-9.
31. Holster I, Kuipers E. Management of acute non variceal upper gastrointestinal bleeding: Current policies and futures perspectives. Worl J Gastroenterol. 2012 [cited 2017 Aug 16];18(11):1202-07. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309909>
32. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of patient's with peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc. 2010 [cited 2017 Aug 16];71(4):663-8. Available at: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(12\)00198-8/pdf](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(12)00198-8/pdf)
33. Aguilar-Urbano VM. Avances en el tratamiento endoscópico de la Hemorragia Digestiva Alta no Varicosa. Revista Andaluza de Patología Digestiva

- (RAPD.). 2015 [citado 16 Ago 2017];38(1):20-8. Disponible en: [articu-  
los.sld.cu/gastroenterologia/archives/tag/hemorragia-digestiva](http://los.sld.cu/gastroenterologia/archives/tag/hemorragia-digestiva)
34. Barkun AN, Mousavi S, Martel M. New Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastroint Endosc.*2013 [cited 2017 Aug 16];77:692-700. Available at: <https://www.ncbi.nih.gov%2Fpmc%2Farticles%22FPMC3995198%2F&usg=AFQjCNFduEKIKVTnCdZcR0gioDF4gAFQQ>
35. Gordy SD, Rhee P, Schreiber MA. Military applications of novel hemostatic devices.*Expert Rev Med Dev.*2011 [cited 2017 Aug 16];8:41-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21158539>
36. Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY. Early clinical experience of the safety and effectiveness of hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy.* 2011[cited 2017 Aug 16];43:291-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed&cmd>
37. Kovacs T, Jensen D. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.*2011 [cited 2017 Aug 16];21:681-96. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpmc%2Farticles%22FPMC3878947%2F&usg=AFQjCNHM1yi3tAcqS0kPwtoK3Y5cdHNUsg>
38. Zuberi SA, Targownik LE. Management of Nonvariceal Upper gastrointestinal Bleeding.Case Study and Commentary. *JCOM.*2013 [cited 2017 Aug 16];20(5):232-40. Available at: <https://www.hindawi.com/archive/2012/361425>

39. Gallach M, Calvet X, Lanas A, Faust F, Ponce J, Gisbert JP. Guía práctica para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa. *Emergencias*. 2013 [citado 16 Agos 2017];25:472-81. Disponible en: <http://www.emergencias.portalsemes.org/.../guia-practica-para-el-manejo-de-la-hemorragia-digest>.
40. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, Chiba N, Leontiadis GI, Marshall JK et al. International Consensus on Upper Gastrointestinal bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the Management of patients with non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 [cited 2017 Aug 17];10:234-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083829>
41. Suárez Herrera JA, Hernández Cubas M, Lara Martin M, Barreto Fiu EE, Mellado Pérez A, Ruiz Pedraza R. Experiencia en el tratamiento endoscópico del sangrado digestivo alto. *Acta Médica del Centro*. 2012 [citado 17 Ago 2017];6(2). Disponible en: [http://www.actamedica.sld.cu//r2\\_12/endoscopico.htm](http://www.actamedica.sld.cu//r2_12/endoscopico.htm).
42. Larrea Fabra ME, González Sosa G, Falcón Córdova KM. Uso del ácido tranexámico en el sangrado digestivo alto [Informe preliminar]. *Rev Archivo del Hospital Universitario "Gral. Calixto García"*. 2013;(1):77-82.
43. González Sosa G, Larrea Fabra ME, Falcón Córdova K, Pulido Barrientos O, Milián Valdés D, Pérez Chávez PJ. Uso del ácido tranexámico como variante terapéutica en pacientes con sangrado digestivo alto no variceal. *Rev Cubana Cir*. 2015 [citado 16 Agos 2017];54(1):33-42. Disponible en: [www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/310/95](http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/310/95)

44. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from uppergastrointestinal hemorrhage. *Br Med J*. 1989 [cited 2017 Aug 16];298:1142-6. Available at: [https://pdfs.semanticscholar.org/.../63f84624ec30cc0b458\\_b66d2f](https://pdfs.semanticscholar.org/.../63f84624ec30cc0b458_b66d2f)
45. Lotte Gluud L, Louise Klingenberg S, Langholz E. Ácido tranexámico para la hemorragia digestiva alta (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 [citado 20 May 2016];(1). Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006640/acido-tranexamico-para-la-hemorragia-digestiva-alta>
46. Ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal: un ensayo internacional, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo [Protocolo de ensayo clínico España]. Número de protocolo: IS-RCTN11225767. 2012 [citado 20 May 2016]. Disponible en: [http://haltit.lshtm.ac.uk/files/1714/1873/2248/Haltit\\_Protocolv1026nov12SPAIN.pdf](http://haltit.lshtm.ac.uk/files/1714/1873/2248/Haltit_Protocolv1026nov12SPAIN.pdf).
47. Fortune B, García-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep*. 2014 [cited 2017 May 20];13(1):35-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1455434/?usg=AFQjCNFt0IFxoxRqv8asn8ltUnyhHRPaug>
48. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Leustik M, Boyce E et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 [cited 2017 May 20];35:1267-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486630>

49. Cedrón Cheng HG, Huerta-Mercado Tenorio, JL. Manejo del resangrado en la hemorragia digestiva variceal. Hepatología 2015. Escenarios Clínicos y Controversias. Sección III. Cirrosis y sus complicaciones. Impreso en Lima, Perú. [Internet] Mayo 2015. [citado 20 May 2016]. Disponible en: [http://www.alehlatam.org/sitio/documentos/Libro\\_Hepatologia\\_2015\\_Dr\\_Tagle\\_2.pdf](http://www.alehlatam.org/sitio/documentos/Libro_Hepatologia_2015_Dr_Tagle_2.pdf)
50. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Tratamiento con ácido tranexámico de la hematuria incoercible en la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Nefrología. 2015 [citado 20 May 2016];32(2):160-65. Disponible en: [scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0211699520002000200006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0211699520002000200006)
51. Muñoz-Sánchez A, Murillo-Cabezas F. El ácido tranexámico disminuye la mortalidad del shock hemorrágico traumático. Med Intensiva. 2011 [citado 2016 Jun 16];35(5). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0210-56912011000500005&lng=es>
52. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial CRASH-2 trial collaborators. Lancet. 2010 [cited 2017 Jul 3];376(9734). Available at: <http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2810%2960835-5.pdf>.
53. Peidro L, Lozano L, Basora M. Uso de técnicas de ahorro de sangre en la artroplastia primaria de cadera y rodilla en España. Estudio FILTRO. Trauma Fund MAPFRE. 2014 [citado 16 Ago 2017];25(2):84-91. Disponible

en:<http://www.mapfre.com/fundacion/html/revistas/trauma/v25n2/docs/Articulo4.pdf>

54. Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Ácido tranexámico en cirugía ortopédica. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014 [citado 16 Ago 2017];58:52-6. Disponible en: [www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/322820/xair1de1.pdf?sequence=1](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/322820/xair1de1.pdf?sequence=1)
55. Peña JJ, Llagunes J, Carmona P, Mateo E, De Andrés J. Ácido tranexámico en cirugía cardiaca. ¿Qué dosis es segura? Cirugía Cardiovasc. 2015 [citado 16 Ago 2017];22(5):248-52. Disponible en: <https://fihgu.general-valencia.san.gva.es/...2015.../f590269c-220e-4253-bb0f-8c4040a8>
56. McCormack PL. Tranexamic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. Drugs.2012 [cited 2017 Aug 16];72(5):585-617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397329>
57. González Sosa G, Pulido Barrientos O, Milián Valdés D, Pérez Chávez P. Comportamiento de los costos hospitalarios en el sangrado digestivo alto no variceal. Rev Cubana Cir. 2015 [citado 31 Mar 2016];54(2): Disponible en:<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&=S00347493201500020002&lng=es>
58. Sánchez C, Yáñez R, Hevia R. Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia post-comercialización para medicamentos y vacunas. Anuario Científico CECMED .2010 [citado 25 Abr 2016];8:07-22. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>.
59. García Fariñas A, González Sosa G, García Rodríguez JF, Gálvez González AM, Villacres Landeta TM. Coste institucional promedio modelado del sangrado digestivo alto no variceal: efectos del empleo del ácido tranexá-

- mico. Hospital General Calixto García, La Habana 2015. Pharmacocon  
Span Res Artic. 2016 [citado 25 Abr 2017];13:123–32. Disponible en:  
[cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3\\_0266993](http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3_0266993)
60. Silverman DP. Ancient Egypt. Oxford University Press NY USA 2008 Duncan Baird Silverman DP. Ancient Publishers Editorial. Chapter 11: 148-64 [cited 2017 Aug 16]. Available at: <http://www.amazon.co.uk/Ancient-Egypt-Reference-Classics-Series/dp/1904292437>.
61. Sánchez González MA. Historia, teoría y método de la medicina: Introducción al pensamiento médico. Barcelona España: Editorial Masson [citado 16 Ago 2017].Reimpresión 2002:443-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=168850>.
62. Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. 2da. Edición. Universidad Javeriana Bogotá Colombia.2008 [citado 25 Abr 2017];Sección1:7- 29. Disponible en:[revistamedicina.net/.../Historia%20de%20los%20Medicamentos2a%20edicion.pdf](http://revistamedicina.net/.../Historia%20de%20los%20Medicamentos2a%20edicion.pdf)
63. Espejo Romero H, Contardo Zambrano C. Hemorragia digestiva alta no originada por várices. Acta méd peruana. 2006 [citado 16 jun 2016];23(3): Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1728-59172006000300007&lng=es&nrm=iso>.
64. Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between Helicobacter pylori and human gastric mucosa. Worl J Gastroenterology. 2011[cited 2016 Jun 16];17:1383-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles//PMC3070011/>



65. Ding SZ, Zheng PY. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. Gut Pathog. 2012 [cited 2016 Jun 16];8:18. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3536631/>
66. De Falco M, Lucariello A, Laquito S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular mechanisms of Helicobacter pylori patogénesis. J Cell Physiol. 2015 [cited 2016 Jun 16];230(8):1702–7. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639461>
67. Warren R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in activechronic gastritis. Lancet. 1983 [cited 2016 Jun 16];1:1273-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134060>
68. García EC García-González R. Helicobacter pylori y la respuesta inmune. Rev.Latinoam Patol Clin Med Lab.2015 [citado 16 jun 2016];62 (2):112-8. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt152g.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt152g.pdf)
69. Paniagua EM, Piñol JF. Gastroenterología y Hepatología Clínica. Tomo III. La Habana: ECIMED, 2015. p.10.
70. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010 [cited 2016 Jun 16];362:1597-604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427808>
71. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. J Physiol. 2014 [cited 2016 Jun 16];592(14):2927-41.Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566540>
72. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiotagut brain axis. Adv Exp Med Biol. 2014 [cited 2016 Jun 16];817:195-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997035>

73. Ihan A, Pinchuck IV, Beswick EJ. Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012 [cited 2016 Jun 16];1:16-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958150>.
74. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 [cited 2016 Jun 16];20(36):12781–808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177463/>.
75. Koo Keun L, Pham N, Yong X, Jung Sun P, Young Eun J, Kyung Keun K, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 [cited 2016 Jun 16];19(45):8192–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/3857441/>
76. Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, Goto Y, Kamiya Y, Kondo T. Significant Association between Serum Interleukin-6 and *Helicobacter pylori* Antibody Levels among *H. pylori*-Positive Japanese Adults. *Mediators Inflamm*. 2013 [cited 2016 Jun 16];142-58. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/142358>
77. Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, Goto Y, Kamiya Y, Kondo T, et al. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study. *BMC Hematol*. 2014 [cited 2016 Aug 16];(14):6. Available at: <http://bmchematol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-1839-14-6>.
78. Speciale A, Canali R, Chirafisi J, Saija A, Virgili F, Cimino F. Cyanidin-3-O-glucoside protection against TNF- $\alpha$ -induced endothelial dysfunction: involvement of nuclear factor- $\kappa$ B signaling. *J Agric Food Chem*. 2010 [cited

2017 Aug 16];58:12048-54. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958056>.

79. Shao Y, Sun K, We X, Xiao-Lin L, Hong S, Wei-Hao S. Helicobacter pylori infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol. 2014 [cited 2017 Aug 16];20(36):12860-73. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177468/>
80. Wassermann GE, Olivera Severo D, Uberti AF, Carlini CR. Helicobacter pylori urease activates blood platelets through alipoxygenase-mediated path way. J Cell Mol Med. 2010 [cited 2017 Aug 16];14(7):2025–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823284/>
81. Malinska H, Kahleova H, Topolcan O, Vrzalova J, Oliyarnyk O, Kazdova L. Postprandial oxidative stress and gastro intestinal hormones there a link? PLoS One. 2014 [cited 2017 Aug 16];9(8). Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25141237>
82. Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Mogami S, Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. J Clin Biochem Nutr. 2012 [cited 2017 Aug 16];50(1):35–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3246180/>.
83. Shibata N, Matsui H, Yokota T, Matsuura B, Maeyama K, Onji M. Direct effects of nitric oxide on histamine release from rat entero chromaffin like cells. Eur J Pharmacol. 2006 Mar 27 [cited 2017 Aug 16];535(1):25-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527266>
84. Ihan A, Pinchuk IV, Beswick EJ. Inflammation, Immunology and Vaccines for Helicobacter pylori. Infection. Helicobacter. 2012 [cited 2017 Aug

16];17(1): 16–21. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535431/>

85. Jiménez PF, Estévez PM. Neuropéptidos y *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica. *Rev Cubana Med.* 2006 [citado 12 Dic 2007];45(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-75232006000300008&ln-g=es&nrm=iso&tlng=es>
86. Piñol JF, Paniagua EM, Salvador JC, Arciniega DF. Hormonas y neuropéptidos gastrointestinales. 2da Edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015:1-78.
87. Koon HW, Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance p: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci* 2006 [cited 2016 Dic 12];1088 :23-40. Available at: [substancep.info/.../immunomodulatory-properties-of-substance-P.pdf](http://substancep.info/.../immunomodulatory-properties-of-substance-P.pdf)
88. Calam J. *Helicobacter pylori* and hormones. *Yale J Biol Med.* 1996 [cited 2016 Dic 12];1996;69(1):39-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041688>
89. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008 [cited 2016 Dic 12];134:1842-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474247>
90. Jacek B, Maria K. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5212–25.
91. Peter H, Aitak F. Neuropeptides and the Microbiota Gut Brain Axis. *Adv Exp Med Biol.* Author manuscript; available in PMC 2015 March 15. Published in final edited form as: *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:195–219.
92. Sgouros SN , Bergele C , Viazis N , Avgerinos A .Somatostatin and its an

- alogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. *Dig Liver Dis.* 2006 [cited 2016 Dic 12]; 38(2):143-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005698>
93. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Marté IM, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010 [cited 2016 Dic 12]; 152:101-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083829>
94. Lanás A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A. En Representación del Consenso Nacional sobre el Manejo de la Hemorragia Digestiva por Úlcera Péptica. Primer consenso español sobre el manejo de la hemorragia Digestiva por úlcera péptica. *Med Clin (Barc)*. 2010 [cited 2017 Aug 12]; 135:608-16. Available at: [https://www.researchgate.net/...Gisbert/...Consenso\\_sobre\\_Hemorragia\\_Digestiva\\_por.../53cf](https://www.researchgate.net/...Gisbert/...Consenso_sobre_Hemorragia_Digestiva_por.../53cf)
95. Goldstein JY, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Health Patient Saf.* 2015 [cited 2017 Aug 12]; 7:31-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653559>
96. Manguso F, Riccio E, de Nucci G, Aiezza ML, Amato G, Degl' Innocenti L. Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer patients after non-steroidal anti-inflammatory drug consumption. *World J Gastroenterol.* 2011 [cited 2017 Aug 12]; 17(40):4509-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218142/>

97. Ho CW, Tse YK, Wu B, Mulder C JJ, Chan FKL. The use of prophylactic gastro protective therapy in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin associated ulcer bleeding:a cross sectional study. 2013 [cited May 2016 20];37(8). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432193>
98. Lanas Á, Benito P, Alonso J, HernándezCruz B, Barón Esquivias G, Pérez Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de Antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por Expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014 [citado 20 May 2016];10(2). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570514000272>.
99. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/Florence. Consensus Report. Gut. 2012 [cited May 2016 20];61. Available at: <http://gut.bmj.com/content/61/5/646.short>
100. Sostres C, Carrera-Las fuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pyloirilnfection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. Am J Gastroenterol. 2015 [cited May 2016 20];2015;110:684–89. Available at: <https://www.nlm.nih.gov/pubmed/25895518>
101. Alsasua Del Valle A. Fármacos antiulcerosos. Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2012[citado 20 May 2016];10(3):94-96. Disponible en: [www.socesfar.es/images/joomlart/revista/2012/AFTV10N3-web.pdf](http://www.socesfar.es/images/joomlart/revista/2012/AFTV10N3-web.pdf)
102. Bajor A, Rudling M, Camilleri M, Graffner H, Holst J, Rikner L. Specific Inhibition of bile acid transport alters plasma lipids and GLP-1.BMC Cardio-

- vasc Disord. 2015 [cited May 2016 20];15:75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511433/>
103. Pardo Gómez G. Diagnóstico y conducta que se debe seguir en un sangramiento digestivo. Libro de Cirugía General. 2007 [citado 16 Agos 2017]; Tomo III, Cap. VIII, Tema 12:1263-1277. Disponible en: <http://www.gsdl.bvs.sld.cu/.../library?...0cirugia>
104. Rojas Díaz RO, Ruiz Velazco RC, Pérez Sosa JA. Reflujo duodeno gástrico. Definición y diagnóstico. 2015 [citado 20 Agos 2017];(37):3-4;91-8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs>.
105. Kane L, Abrass IB. Geriatria clínica. 3 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana. 2012 [citado 20 May 2016]:4-20. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-geriatria-clinica-3-ed/9789701016664/583016>.
106. Maratka Z. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. Scan J Gastroenterol. 1984 [citado 20 May 2016]; 19(supl103):1-74. Disponible en: [gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?](http://www.gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?)
107. Alva E, Guzmán P. Utilidad del score de Baylor en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima. Rev Gastroenterol Perú. 2013;33(4).
108. Bardou M, Benhaberou D, Le Ray I, Barkun AN. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol. Hepatol. 2012 [cited 2016 May 20];9(2):97-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230903>
109. Dicu D, Pop F, Ionescu D, Dicu T. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcomes at upper gastrointestinal bleeding patients in

- an emergency unit. Am J Emerg Med. 2013 [cited 2016 May 20];31(3):94-8. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000328>
110. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of the complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion. 2011 [cited 2016 May 20];2011;84(2):102-113. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494041>
111. Jensen DM. Prediction and Prevention of peptic ulcer rebleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 [cited 2016 May 20];2012; 9(1):7-8. Available at:<search.proquest.com/openview/.../1.pdf?pq-origsite=gscholar>.
112. Srygley FD, Gerardo Cj, Trant T, Fisher DA. Does the patient have a severe upper gastrointestinal bleed? JAMA. 2012 [cited May 2016 20];307(10):1072-79. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416103>.
113. Leonatiladis GI, Molloyd-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patient with ulcer peptic ulcer bleeding systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol. 2013 [cited 2016 May 20];108(3):331-345. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381016>.
114. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders. In: Dr. Sam Schulman, editor. Treatment of hemophilia. Montreal: World Federation of Haemophilia. 2012 [cited 2016 May 20]:1-15. Available at:[www1.wfh.org/publication/files/pdf-1194.pdf](http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1194.pdf)
115. Camacho Grimaldos R, Rodríguez Varón A. Uso de los inhibidores de Bomba de protones intravenosos en el Hospital Universitario de San Igna-



- cio (HUSI). Univ. Méd. Bogotá (Colombia). 2013 [citado 20 May 2016];54(2):157-64. Disponible en:<https://issuu.com/universidadelbosque/docs/revenfermeravol11a10>.
116. Justin C, Sung J. Pharmacologic therapy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2011;21: 671-79.
117. Wilkins T, Khan N, Nabh A, Schade R. Diagnosis and Management of Upper Gasintestinal Bleeding. *Am Fam Physician*. 2012 [cited 2016 May 20];85 (5):469-76. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534226>
118. Contardo Zambrano C, Espejo Romero H. Hemorragia digestiva alta no originada por várices. *Acta Med Per*. 2006 [citado 20 May 2016];23(3):162-73. Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/966/96623307.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/966/96623307.pdf)
119. Montserrat Martí A. Hemorragia digestiva alta en pacientes con ulcera péptica y alto riesgo de resangrado. Evolución, tratamiento y factores pronósticos. Universidad de Barcelona (UB). 2006 [citado 26 May 2016]. Disponible en: <http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0209109-141947/index.html>.
120. Koster A, Schirmer U. Reevaluation of the role of antifibrinolytic therapy withly sine analogs during cardiac surgery in the post a protinin era. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:92-7.
121. Rosales-Gutiérrez AO, Galván-Talamantes Y, Espinoza de los Monteros-Estrada I. Técnicas farmacológicas de ahorro hemático. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015 [citado 20 May 2016];38(1). Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cma151h.pdf>.
122. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An up date on the Seville Document. *Med Intensiva*.

- 2013 [cited 2016 May 20];37:259–83. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827388/>
123. Ortiz Ruíz G, Ariza Cadena F, Trujillo A, Bejarano A, Gutiérrez JM, Gálvez K et al. Manejo del sangrado y la coagulación en la práctica clínica. Evaluación de la evidencia y recomendaciones mediante estrategia GRADE. Primera reunión de expertos. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2016 [citado 20 Agos 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2016.04.001>
124. Schochl H, Schlimp CJ, Maegele M. Tranexamic acid, fibrinogen concentrate, and prothrombin complex concentrate: Data to support prehospital use? Shock. 2014 [cited 2017 Aug 20];41(Suppl 1):44-6. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296431>
125. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011 [cited 2017 Aug 20];377:1096-101. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439633>
126. Joseph B, Hadjizacharia P, Aziz H, Kulvatunyou N, Tang A, Pandit V, et al. Prothrombin complex concentrate: An effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2013 [cited 2017 Aug 20];74:248-53. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271101>
127. ESPERCIL (Hemostático) - Laboratorio GRÜNENTHAL. Tranexámico ácido. [citado 20 May 2016]. Disponible en:  
<http://www.cl.mivademecum.com/medicamento-espercil-id-33316>

128. Laboratorios BESTPHARMA. Tranexámico ácido. [citado 20 May 2016].  
Disponibile en: <http://190.151.74.58/mft/producto/p6521.htm>
129. Cuba. Formulario Nacional de Medicamentos. Ácido tranexámico.  
2011[citado 20 May 2016]. Disponible en:  
<https://fnmedicamento.sld.cu/index.php?P=Full-Record&ID=749>
130. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ácido tranexámico (AMCHAFIBRIN). 2012 [citado 26 Agos 2013]. Disponible en:  
<http://aemps.es/cima/especialidad.do?método=verFichaWordPdf&código=53939&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
131. Pena Bazain N, Pavón Canseco A. Antifibrinolíticos .Uso en cirugía cardiovascular pediátrica. Rev Cubana Pediatr. 2000 [citado 26 Agos 2013];72(1):47-53. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312000000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312000000100008&lng=es)
132. Sabovic M, Lavre J, Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003 [cited 2013 Aug 26];18:1388-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808178>
133. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. Urology 2004 [cited 2013 Aug 26];64:955-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533485>
134. Mezzano D, Panes O, Muñoz B, Pais E, Tagle R, González F, et al. Tranexamic acid inhibits fibrinolysis, shortens the bleeding time and improves platelet function in patients with chronic renal failure. Thromb Haemost.1999 [cited 2013 Aug 26];82:1250-4. Available at: [scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n2/original2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n2/original2.pdf)

135. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1992[cited 2013 Aug 26];20:140-3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496966>
136. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 [cited 2013 Aug 26];1:148-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699202>
137. Peces R, Peces C, Cuesta-López E, Vega-Cabrera C, Azorín S, Pérez-Dueñas V, et al. Co-inheritance of autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle cell trait in African-americans. *Nephrology.* 2011 [cited 2013 Aug 26];31:162-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21461009>
138. Bae KT, Grantham JJ. Imaging for the prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010 [cited 2013 Aug 26];6:96-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111050>
139. Fernández- Rivera BJ .¿Los antifibrinolíticos disminuyen el sangrado o son un gasto innecesario? *Rev Mex Anest.* 2011 [citado 26 Agos 2013]; 34(1):49-51. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111n.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111n.pdf)
140. Bagnenko SF, Verbitskiĭ VG. Antifibrinolytic therapy for the treatment of Massive ulcerative gastrointestinal bleedings. *Khirurgiia (Mosk).* 2011 [cited 2013 Aug 26];(4):42-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721282>

141. Barer D, Ogilvie A, Henry D, Dronfield M, Coggon D, French S, et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper gastrointestinal tract bleeding. *N Engl J Med.* 1983 [cited 2013 Aug 26];308(26):1571-5. Available at: [www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198306303082606](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198306303082606)
142. Bergqvist D, Dahlgren S, Hessman Y. Local inhibition of the fibrinolytic system in patients with massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Ups J Med Sci.* 1980 [cited 2013 Aug 26];85(2):173-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7018048>
143. Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage a double blind trial. *Gut.* 1976 [cited 2016 May 20];17(9):72934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/.../gut00490-0081.pdf>
144. Cormack F, Chakrabarti RR, Jouhar AJ, Fearnley GR. Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 1973 [cited 2016 May 20];1(7814):1207-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4122561>
145. Cronstedt J, Ostberg H, Carling L, Lööf L, Wennerholm M, Högberg N, Vogel A. Diagnosis and treatment of acute gastrointestinal haemorrhage in a small district hospital. *Acta Med Scand.* 1976 [cited 2016 May 20];199(1-2):129-32. Available at: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0954-6820...x/abstrac](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0954-6820...x/abstrac)
146. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, Long RG, Hawkey CJ. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surro-

- gate end points. Gut. 2001 [cited 2016 May 20];49(3):372-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511559>
147. Von Holstein CC Eriksson SB ,Källén R. Tranexamic acid as an acid to reducing blood transfusion requirements in gastric and duodenal bleeding. Br Med J (Clin Res Ed). 1987 [cited 2016 May 20];294:7-10. Available at: [www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528709089767](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528709089767)
148. Ker K, Roberts I. Exploring redundant research in to the effect of Tranexamic acid on surgical bleeding: further analysis of a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open.2015 [cited 2016 May 20];5(8):218-32. Available at: [bmjopen.bmj.com › Archive › Volume 5, Issue 8](http://bmjopen.bmj.com › Archive › Volume 5, Issue 8)
149. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding .Am J Gastroenterol. 2012 [cited 2016 May 20];107(3):345-60. Available at: : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310222>
150. Gralnek M, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanás A, Sanders DS. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015 [cited 2016 May 20];47(10):1-46. Available at: [https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/guidelines/2015s\\_0034\\_139\\_3172.pdf](https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/guidelines/2015s_0034_139_3172.pdf)
151. Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V , Ker K , et al . HALTIT tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. 2014 [cited 2016 May 20];2014;15:450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409738>.
152. Sebastián F, Avilés C, Rada G. ¿Es efectivo el ácido tranexámico en la hemorragia digestiva alta aguda? Medwave. 2015 [citado 20 May

2016];15(3). Disponible en:

<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6330.act?ver=sindisen>.

153. Jiménez Carrazana AA, Rodríguez López-Calleja CA. Parte 2. Abdomen. En: Rodríguez Peraza G, editor. Manual de técnicas quirúrgicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p.75-98.

154. Cabrera Romero G, Macedo Peña V. Hemorragia digestiva alta. La Habana. 2013 [citado 20 May 2016]. Disponible en: <https://www.bvs.sld.cu/libros.html>

155. WHO. Pharmacovigilance and Safety of Medicine, in The World Medicine Situation 2011, Geneva: WHO; 2011 [cited 2016 May 20]. Available at: <https://www.apps.who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf>

156. Bignone I, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 1ra ed. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2016 [citado 20 May 2016];(10):119-34. Disponible en [:https://www.researchgate.net/...Buenas Practicas de Farmacovigilancia/..57813ed408a](https://www.researchgate.net/...Buenas_Practicas_de_Farmacovigilancia/..57813ed408a)

157. Regulación No. 64. Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano. La Habana: CECMED. 2012 [citado 20 May 2016]. Disponible en: [www.cecmecmed.cu/content/resolución-cecmecmed-64](http://www.cecmecmed.cu/content/resolución-cecmecmed-64).

158. PNO: 07.003 Ed. 01. Forma y contenido de las disposiciones reguladoras para los medicamentos de uso Humano. La Habana: CECMED. 2013 [citado 20 May 2016]. Disponible en: [www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ar\\_no\\_00-265.pdf](http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ar_no_00-265.pdf)

159. Bignone I, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 1ª ed. Ediciones Farmacológicas Buenos Aires. 2016 [citado 20 May 2016];(12):139-58. Disponible en: [https://www.researchgate.net/...BuenasPracticas\\_de\\_Farmacovigilancia/.../57813ed408a](https://www.researchgate.net/...BuenasPracticas_de_Farmacovigilancia/.../57813ed408a)
160. Srinivasan R, Ramya G. Adverse drug reaction - Causality assessment. Int J Res Pharm Chem. 2011 [cited 2016 May 20];1;1:606-12. Available at: [www.ijrpc.com/files/00050.pdf](http://www.ijrpc.com/files/00050.pdf)
161. Herrera Comoglio R, Alesso L. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Comoglio Ediciones. 1ra ed; 2012: 193-214.
162. Jones JK. Assessing Causality of Case Reports of Suspected Adverse Events. In: Strom; editor. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2da ed; 2013(5). p.63-87.
163. Gálvez González AM, García Fariñas A, Portuondo Sánchez C, Lara Bastanzuri C, Collazo Herrera M. Evaluación económica en salud y toma de decisiones en el contexto sanitario cubano. Rev Cubana Salud Pública. 2012 [citado 20 May 2016];38(2):253-62. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662012000200008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000200008)
164. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad Instituto de Salud Carlos III. 2011 [citado 20 May 2016]. Disponible en: [www.isciii.es/ISCIII/...isciii/.../2011-0966\\_Sobremedicamentos\\_y\\_farmacoeconomia](http://www.isciii.es/ISCIII/...isciii/.../2011-0966_Sobremedicamentos_y_farmacoeconomia)
165. Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Rev Med Chile. 2010 [citado 20 May



- 2016];138(Supl 2) 88-92. Disponible en: [www.scielo.cl/pdf/rmc/v138s2/art06.pdf](http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138s2/art06.pdf)
166. Sanz Granda A. La fármacoeconomía en la farmacia comunitaria. Aplicación en la evaluación de Intervenciones farmacéuticas. Farmacéuticos comunitarios. 2010 [citado 20 May 2016];2(3):107-112. Disponible en:[www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932411909411909403-S300](http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932411909411909403-S300)
167. García Fariñas A, Marrero Araujo M, Jiménez López G, Gálvez González AM, Hernández Crespo L, Reyes Jiménez A. Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. INFODIR. 2016 [citado 20 May 2016];23:46–54. Disponible en: [www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/193](http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/193)
168. Programa de la asignatura de Propedéutica Clínica y Semiología Médica (Tercer año de la carrera de Medicina). La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP); 2010.
169. Alonso Chill O, Blanco Aspiazú MA. Programa de la asignatura de Medicina Interna (Tercer año de la carrera de Medicina). La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP); 2010.
170. Programa de Cirugía General. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP); 1997.
171. Sixto Pérez A, Rodríguez Mederos M, Valdés Marrero C, Bello Fernández N, Álvarez de la Cruz C, Cárdenas Cintado RM. Programa analítico de la asignatura: Fundamentos de Enfermería I CRD. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP); 2014.

172. Componentes del Proceso de enseñanza-aprendizaje de la especialidad de Medicina General Integral (MGI) en la APS. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM); 2004 [citado 20 May 2016]. Disponible en: <https://www.bvs.sld.cu/libros.html>
173. Alvarez Sintés R, Hernández Cabrera G, Báster Moro JC, García Núñez RD, Martínez Gómez C, Jiménez Acosta S, et al. Medicina General Integral. 3ª ed Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2014. Tomo IV(102):1257-78.
174. Supino PG, Borer JS. Principles of Research Methodology. A guide for clinical Investigators. New York: Editorial Springer; 2012 [cited 2016 May 20]:55-78. Available at: <https://books.google.com/cu/books?isbn=1461433>
175. Bartroff J, Leung Lai T, Shih MCh. Sequential Experimentation in Clinical Trials. Design and Analysis. New York: Editorial Springer. 2013 [cited 2016 May 20]. Available at: <https://www.springer.com/la/book/9781461461135>
176. Carithers RL, McClain C. Alcoholic liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016 [cited 2016 May 20];(86). Available at: <https://www.nytimes.com/health/guides/disease/alcoholic-liver-disease/overview.html?mcubz=0>
177. Aronson JK, Manfred H, Andrew B. Defining Surveillance in Drug Safe 2012. Drug Saf. 2012 [cited 2013 Jun 22];35(5). Available at: [http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdf\\_viewer/pdf\\_viewer?vid=58&sid=f-09cec04-e9984faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr15&hid=124](http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdf_viewer/pdf_viewer?vid=58&sid=f-09cec04-e9984faf-b663-1128e2653cf6%40sessionmgr15&hid=124).

178. Pal S, Dodoo A, Mantel A, Olsson S. Pharmacovigilance and safety of medicines. The world medicines situation 2011. 3ra ed. Geneva: WHO Press; 2011 [cited 2016 May 20]:1-22. Available at: [who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf](http://who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf)
179. Aranaz – Andrés JM, Aibar – Remón C, Limón – Ramírez R, Amarilla A, Restrepo FR, Urroz O, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of American countries: results of the Iberoamerican study of adverse events (IBEAS). BMJ Qual Saf. 2011 [cited 2016 May 20];20(12). Available at: <http://qualitysafety.bmj.com/content/early/2011/06/28/bmjqs.2011.051284.full.pdf+htm>
180. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de fármaco vigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MNSAP); 2011 [citado 30 Mar 2016]. Disponible en: <http://files.sldcu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>.
181. González González AM, García Fariñas A, Portuondo Sánchez C. Evaluación económica en salud y toma de decisiones en el contexto sanitario cubano. Rev Cubana Salud Pública. 2012 [citado 20 May 2016];38(2):253–62. Disponible en: <https://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0864-34662012000200008>
182. Berlanga Silvente V, Rubio Hurtado MJ, Vila Baños R. Cómo aplicar árboles de decisión en SPSS. REIRE, Revistad’ Innovación ei Recerca en Educació. 2013 [citado 26 May 2016];6(1): Disponible en: <http://www.ub.edu/ice/reire.htm>.

183. Pradas Velasco R, Antoñanzas Villar F. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit.* 2009 [citado 20 May 2016];23(5):473–8. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112009000500020](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112009000500020)
184. González Ronquillo Y, Casas Rodríguez L, Acao Francois L, Hernández Hernández Y. Diagnóstico de costos y gestión de la calidad. *AMC.* 2014 [citado 13 Abr 2016];18(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102502552014000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552014000300002&lng=es)
185. Declaration of Helsinki. Ferney-Voltaire, Francia: World Medical Association; 2013 [citado 13 Abr 13]. Disponible en: [http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/DeclaracionHelsinki\\_2013.pdf](http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/DeclaracionHelsinki_2013.pdf)
186. Vieties Rodríguez R. ¿Cómo elaborar el análisis DAFO? Cuaderno práctico de Gestión. Galicia: C.E.E.I GALICIA, SA. 2012 [citado 20 May 2016]:13-36. Disponible en: [www.seaceptanideas.com/biblio/Como\\_elaborar\\_Analisis\\_DAFO.pdf](http://www.seaceptanideas.com/biblio/Como_elaborar_Analisis_DAFO.pdf)
187. Marrero Suárez Y, Martén Marén D, Bosch Castellanos JO, Ulloa Arias B, González de la Paz JE. Principales diagnósticos clínico-endoscópicos e histológicos en ancianos con afecciones gastroduodenales. *Medisan.* 2014 [citado 20 May 2016];18(9):1238. Disponible en: [www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/553/0](http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/553/0)
188. Jiménez Rodríguez D, Cong Rodríguez JE, Estrada Espinosa EM, Bermúdez Balado A, Rivero Díaz PM, Martínez Lorenzo FY. Evaluación de los factores de riesgo de la hemorragia digestiva alta no varicosa en pacientes

- del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila. MediCiego. 2015;21(4). Disponible en: [http://bvscuba.sld.cu/h?read\\_result=cumed-62103&index\\_result=9](http://bvscuba.sld.cu/h?read_result=cumed-62103&index_result=9)
189. Cruz Alonso JR, Anaya González JL, Pampín Camejo LE, Pérez Blanco D, Lopategui Cabezas I. Mortalidad por sangrado digestivo alto en el Hospital “Enrique Cabrera”. Rev Cubana Cir 2008 [citado 2016 Abr 13];47(4):14-8 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932008000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932008000400006&lng=es)
190. García Orozco L, Piña Prieto LR, Lozada Prado GA, Domínguez González EJ, Escalona Rabaza M. Mortalidad asociada a hemorragia digestiva alta por Enfermedad ácido péptica en pacientes operados. Medisan. 2013 [citado 2016 Abr 13];17(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192013000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192013000400008&lng=es)
191. Vizcaíno Revelo MF, Durán Mora PE. Comparación entre el uso de dos métodos de tratamiento en SDA por úlcera péptica. Quito Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina. 2013 [citado 20 May 2016]. Disponible en: [repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7295/1.27.001075.pdf?sequence](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7295/1/1.27.001075.pdf?sequence)
192. Castillo-Elera C, Montenegro-Idrogo J.J, Montañez-Valverde R, Callupe-Huamán G, Huayta-Córdova G, Rivera-Fernández G, et al. Incidencia y factores asociados en la recurrencia de sangrado ulceroso post-inyectoterapia con adrenalina. Rev. Gastroenterol Perú. 2012 [citado 20

May 2016];32(4):351-6. Disponible en:  
[www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1022](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1022).

193. Torreblanca Xiques A. Recidivas de la hemorragia digestiva alta en pacientes atendidos en Hospital General Docente Ernesto Guevara de la Serna. 2014 [citado 2017 Jul 13];39 (12). Disponible en:  
<http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/179/239>
194. Infante Velázquez M, Roselló Ortega R, Ramos Contreras JY, Rodríguez Álvarez D, Guisado Reyes Y, García Vega ME. Escala de Blatchford modificada en la hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Cubana Med Mil. 2015 [citado 2017 Jul 13];44(2):179-86. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572015000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000200006&lng=es)
195. Infante Velázquez M, Guisado Reyes YI, Rodríguez Álvarez D, Ramos Contreras JY, Angulo Pérez O, Domínguez Olabarría R. Utilidad de la escala clínica de Rockall en la hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Cubana Cir 2014 [citado 13 Jul 2017];53(3):235-43. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932014000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000300002&lng=es)
196. García Encinas C, Bravo Paredes E, Guzmán Rojas P, Gallegos López R, Corzo Maldonado M, Aguilar Sánchez V. Validación del score de Rockall en pacientes adultos mayores con HDANV en un hospital de tercer nivel. Rev Gastroenterol Perú. 2015 [citado 20 May 2016];35(1).Disponible en:  
[www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292015000100003&script=sci](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292015000100003&script=sci).
197. Riverón Quevedo K, González Ulloa L, Deborah LLorca A, Dinza Cabrejas SA. Endoscopia de urgencia en pacientes con episodio agudo de sangra-

- do digestivo alto. Medisan. 2012 [citado 26 May2016];16(11). Disponible en:[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol\\_16\\_11\\_12/san021112.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_11_12/san021112.htm)
198. Abreu Jarrín M, Ramos Tirado S, Trejo Muñoz , Cintado Tortoló D . Caracterización clínico-endoscópica de pacientes con hemorragia digestiva alta. Hospital General Pedro Betancourt de Jovellanos. Rev Med Electrón. 2013 [citado 13 Abr 2017];35(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol2%202013/tema05.htm>
199. García Orozco L, Piña Prieto LR, Rodríguez Fernández Z, Romero García LI, Escalona Rabaza M. Algunas especificidades sobre la mortalidad asociada a la Hemorragia por enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal. Medisan. 2015 [citado 20 May 2016];19(5):654. Disponible en: [www.medisan.sld.cu/index.php/san/rt/printerFriendly/302/html\\_83](http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/rt/printerFriendly/302/html_83)
200. Winograd Lay R, Infante Velázquez M, Guisado Angulo, González Boreal, Williams Guerra E. Escalas de predicción en el pronóstico del paciente con Hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Cubana Med Mil.2015 [citado 26 May 2016];44(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S013865572015000100009&lng=es>
201. Zeitoun JD, Rosa-Hézode I, Chrysostalis A, Nalet B, Bour B, ArpurtJ-P, et al. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: A prospective multi center observational study in 1140 patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 [cited 2014 Sep 10];36(3). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740111003949>

202. Recio Ramírez JM, Sánchez Sánchez MP, Peña Ojeda JA, Fernández Romero E, Aguilera Peña M, Del Campo Molina E, Zambrana García JL. Capacidad predictiva de la escala de Glasgow-Blatchford para la estratificación del riesgo de la hemorragia digestiva alta en un servicio de urgencias. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 [citado 26 May 2016];107(5). Disponible en:  
[.http://scielo.iciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113001082015000500003&lng=en](http://scielo.iciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082015000500003&lng=en)
203. Ivano Scandurra R, García-Altés A, Nebot M. Impacto social del consumo abusivo de alcohol en el estado español. Consumo, coste y políticas. *Rev Esp Salud Pública.* 2011 [citado 26 May 2016];85:141-7. Disponible en:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S11355727201100200003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S11355727201100200003)
204. Beier JI, Arteel GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011 [cited 2016 May 6];13:56-64. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772541/>
205. Singal AK. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol.* 2011 [cited 2016 May 6];3:108-113. Available at:  
<https://www.mdedge.com/.../hepatology/alcoholic-hepatitis-challenges-di>
206. Caballería J, Michelena J, Altamirano J. Hepatitis alcohólica grave. *GH Continuada.* 2011 [citado 26 May 2016];10:143-8. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-X15781550>
207. Chan FK, Ching JY, Suen BY. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroen-*



- terology. 2013 [cited 2016 May 6];144: 528-35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333655>
208. Leung Ki EL, Chan FK. Interaction of Helicobacter pylori infection and low-dose aspirin in the upper gastrointestinal tract: implications for clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 [cited 2016 May 26];26:163-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542154>
209. Martínez F, Mayedo JL. Hemorragia digestiva alta. Comportamiento clínico epidemiológico. *AMC*. 2015 [citado 14 Agos 2017];8(6). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/download/3035/1333>.
210. Moreira VF, Garrido E. Hemorragia digestiva alta no varicosa. *Rev Esp Enferm Dig* 2014 [citado 2017 Ago 14];106(1):63. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v106n1/paciente.pdf>
211. Lahiff C, Shields W, Cretu I. Upper gastrointestinal bleeding: predictors of risk in a mixed patient group including variceal and nonvariceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 [cited 2017 Aug 14];24:149–54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113209>
212. Wysocki JD, Srivastav S, Winstead NS. A nation wide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 [cited 2017 Aug 14];36:30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577955>
213. Lucchini A, Aste H, Medina LA. Upper gastrointestinal hemorrhage after excessive ingestion of alcoholic beverages. *Rev Med Chil*. 2008 [cited 2017 Aug 14];96(9):582. Available at: [www.monografias.com](http://www.monografias.com) > [Salud](#)

214. Balibrea JL. Factores de riesgo que inciden en la morbilidad en pacientes con Hemorragia Digestiva Alta. Rev Mex Gastroenterol. 2007 [citado 14 Agos 2017];23:153-237. Disponible en: [www.monografias.com/Salud](http://www.monografias.com/Salud)
215. Rodríguez Varón A, Cáceres-Méndez EA. Hemorragia de vías digestivas en el paciente anticoagulado. Rev Col Gastroenterol. 2011 [citado 26 May 2016];26(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572011000100007&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572011000100007&lng=es)
216. Díaz-Casasola L. Efectos dañinos de los AINEs. Rev Med Inv. 2015 [citado 14 Agos 2017];3:100-3. Disponible en: [www.elsevier.es Inicio Revisita de Medicina e Investigación](http://www.elsevier.es/Inicio/Revisita-de-Medicina-e-Investigacion)
217. Díaz-Casasola L. Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico. Rev Med Investig. 2015 [citado 14 Agos 2017];3(1):106-9. Disponible en: [web.uaemex.mx/RevMedInvUAEMex/docs/Vol3Num1/24-11.pdf](http://web.uaemex.mx/RevMedInvUAEMex/docs/Vol3Num1/24-11.pdf)
218. Tavakkoliazdeh A, Ashley SW. Hemorragia digestiva aguda. En: McGraw-Hill Editors. Sabiston Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 19va ed. Española. España: ELSEVIER; 2013. p. 1160-81.
219. Mahvi DM, Krantz SB. Estómago. En: McGraw-Hill Editors. Sabiston Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 19va ed. Española. España: ELSEVIER; 2013. p.1182-226.
220. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 2. 18va ed. México: McGraw-Hill; 2012.

221. Weil L, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawling M, Logan RF. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Gut*. 2006;40(1):20-33.
222. Wikman Jorgensen P, López Calleja E, Safont Gasó P, Matarranz del Amo M, Andrés Navarro R y Merino Sánchez J. Antiagregación y anticoagulación, relación con la hemorragia digestiva alta. *Rev Esp Enferm. Dig*. 2011 [citado 2017 Agos 14];103(7). Disponible en: [scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci...01082011000700005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci...01082011000700005)
223. Acosta González D, Rodríguez Fernández Z, Fong Estrada JA, Pagés Gómez O. Caracterización del paciente anciano con hemorragia digestiva alta. *Medisan*. 2009 [citado 2017 Agos 14];13(2). Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192009000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000200001)
224. Sánchez-Cuén JA, Irineo Cabrales AB, Bernal Magaña G, Peraza Garay FJ. Infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con el consumo de alcohol. Estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013 [citado 2017 Agos 14];8(3)144-50. Disponible en: [www.revistagastroenterologiamexico.org/.../infeccion-por-helicobacter-pylori.../S037](http://www.revistagastroenterologiamexico.org/.../infeccion-por-helicobacter-pylori.../S037)
225. Philip Okafor N, Derrick Stobaugh J, Van Ryn M, Jayant Talwalkar A. African Americans Have Better Outcomes for Five Common Gastrointestinal Diagnoses in Hospitals With More Racially Diverse Patients. *Am J Gastroenterol*. 2016 [cited 2017 Aug 16];111:649–57. Available at: <https://www.nature.com/ajg/journal/v111/n5/pdf/ajg201664a.pdf>
226. Parvathi Myer A , Mannalithara A, Singh G, Singh G, Pankaj Pasricha J, Ladabaum U. Clinical and Economic Burden of Emergency Department

- Visits Due to Gastrointestinal Diseases in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013 [cited 2017 Aug 16];108:1496–507. Available at: <https://www.nature.com/ajg/journal/v108/n9/pdf/ajg2013199a.pdf>
227. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* [Internet] 2015 [cited 2017 Aug 16];25(3):415-28. Available at: <https://www.clinicalkey.es/#!/cocitadoago16ntent/journal/1-s2.0-S1052515715000227>
228. Kim SH, Yun JM, Chang CB, Piao H, Yu SJ, Shin DW. Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients. *World J. Gastroenterol.* 2016 [cited 2017 Aug 16];22(48):10643-52. Available at: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-28082817>
229. Jairath V, Thompson J, Kahan BC, Daniel R, Hearnshaw SA, Travis L, et al. Poor Outcomes in Hospitalized Patients With Gastrointestinal Bleeding: Impact of Baseline Risk, Bleeding Severity, and Process of Care. *Am J Gastroenterol.* [ 2014 [cited 2017 Aug 14];109:1603–12. Available at: <https://www.nature.com/ajg/journal/v109/n10/pdf/ajg2014263a.pdf>
230. Marmo R, Koch M, Cipolletta L. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc.* 2014 [cited 2017 Aug 14];79:741-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219820>
231. Jairath V, Kahan BC, Logan RF. Outcomes following acute non variceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results

- from a nationwide study. *Endoscopy*. 2012 [cited 2017 Aug 16];44:723-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130885/>
232. Jairath V, Barkun AN. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2012 [cited 2017 Aug 16];61:1246-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253634/>
233. Skender T, Bledar K, Gentiana Q, Skerdi P, Hajrullah F. Clinical outcomes of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Kosova. *Turk J Gastroenterol*. 2014 [cited 2017 Aug 16];25(1):110-5. Available at: [https://www.researchgate.net/.../281626385\\_Clinical\\_outcomes\\_o](https://www.researchgate.net/.../281626385_Clinical_outcomes_o)
234. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J, Mungan ZA, Papatheodoridis GV, Piessevaux H. Clinical predictors of poor outcomes among patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 [cited 2017 Aug 14];33:1225-1233. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04651.x>
235. Singh SP, Panigrahi MK. Spectrum of upper gastrointestinal hemorrhage in coastal Odisha. *Trop Gastroenterol*. 2013;34:14-7.
236. Constantine A, Manthous MD. Risk for developing critical illness with GI hemorrhage. *Chest*. 2010;118(2):1236.
237. Debognie JC. Endoscopic et pronost de l'hémorragie der tractus digestive superieur. *Gastroenterol Clin Biol*. 2013;3:379.
238. Allan RN. Hemorragia digestiva. Historia, epidemiología y mortalidad. En: Dykes PWY, Kerghley MRB, editors. *Hemorragia digestiva*. Barcelona: Editorial DOYMA; 2011. p. 123-25.
239. Northfield TC. Factors predisposing to recurrent haemorrhage after acute gastrointestinal bleeding. *Br Med J*. 2014;1:2638.

240. Antler AS, Pitchumoni CS, Thomas E. Gastrointestinal bleeding in the elderly morbidity, mortality and cause. *Am J Surg Eng.* 2013;61:1235.
241. Schiller KR, Truelove SC, Williams DG. Haematemesis and melaena with special referente to factor influencing the outcome. *Br Med J.* 2012;2:714.
242. Bordley DR, Mushlin AI, Dolan JD. Early clinical signs identify low risk patients with acute upper gastrointestinal haemorrhage. *JAMA.* 2012;253:28825.
243. Piper JM, Ray WA, Daugherty J. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 2011;114:73540.
244. Petterson MS. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Scharsehmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Hepatic and Gastrointestinal disease.* 8va ed. T1. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2010. p.7856.
245. Mcquaid KR. Aproximación al paciente con enfermedad gastrointestinal. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna.* 2016;132:850-66.
246. Balanzó Tintoré J, Villanueva Sánchez C. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Hemorragia digestiva alta. Barcelona: Ediciones Doyma; 2004.
247. Kanwal F, Barkun A, Galnek IM. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8:)1710-8.
248. Tavakkoli A, Ashley SW. Acute Gastrointestinal Hemorrhage. *Sabiston Textbook of Surgery.* 2016;46:1139-59.

249. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointest Endosc.* 2011;74:981.
250. Huang ES, Karsan S, Kanwal F. Impact of nasogástrica lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:971.
251. Young Kim S, Jin Hyun J, Woo Jung S, Woo Lee S. Management of Non Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc.* 2012;45(3):220–3.
252. Urquiza Suárez R, Rodríguez Diéguez M, Mera Martínez ML, Chávez Álvarez H, Rodríguez Castro Y. Hemorragia digestiva alta no variceal. Estadía y variables clínico-endoscópicas relacionadas. Hospital “Vladimir I. Lenin”, Holguín. *Multimed.* 2015;19(1).
253. Rodríguez Hernández I. Factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad en pacientes con hemorragia digestiva alta. *Enferm Glob. Murcia.* 2011;(10):22.
254. Jiménez Paneque RE. Indicadores de calidad y eficiencia de los servicios hospitalarios: una mirada actual. *Rev Cubana Salud Pública.* 2004 [citado 13 Ago 2009];30(1):17-36. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662004000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
255. Tamargo Barbeito TO, Jiménez Paneque RE, Gutiérrez Rojas AR, Mora Díaz I. Dos procedimientos de ajuste por riesgo para la estadía hospitalaria como indicador de desempeño. *Rev Cubana Salud Pública.* 2012 [citado 10 Ago 2009];38(1):29-44. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662012000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662012000100004&lng=es)

256. Emmanuel G, Louis M, Wong Kee Song LM, Baron TH. Acute upper gastrointestinal bleeding. *Dynamic Med.* 2009 [cited 2016 Mar 2]. Available at:<http://dyweb.ebscohost.com/Dtail?sid=41e79dc98<sup>a</sup>9a4b5f97ae194eea84ba2b@sessionmgr13&vid=&db=dme&ss=AN+%22114036%22&sl=ll>
257. Fernández Duharte J, Tacher Romano V, García Céspedes ME, Caro Fernández MT y Álvarez Guerra OM. Caracterización de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* durante un trienio. *Medisan.* 2014 [citado 26 May 2016];18(7):928-33. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014000700007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700007&lng=es)
258. Suchartlikitwong S, Lapumnuaypol K, Rerknimitr R, Werawatganon D. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding and *Helicobacter pylori* infection: review of 3,488 Thai patients. *Asian Biomed.* 2015;9(1):87- 93.
259. Pérez Jara JL, Naranjo García L, Ricardo García A. Morbimortalidad por Sangrado Digestivo Alto. Hospital Clínico- Quirúrgico “Dr. Carlos Font Pupo”, Banes, Holguín. Enero 2007 a Diciembre 2008. *Rev Ciencias Méd Holguín.* 2011; Año XII: Enero-Marzo.
260. Fleitas Pérez O, Muarra HD, Gil Casas B, Roye Reina Y. Morbimortalidad por sangramiento digestivo alto en el adulto mayor. Análisis de 3 años. *MediCiego.* 2009 [citado 15 Dic 2014];15(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol15\\_supl2\\_09/articulos/a5\\_v15\\_supl209.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol15_supl2_09/articulos/a5_v15_supl209.htm).
261. Czymek R, Großmann A, Roblick U, Schmidt A, Fischer F, Bruch HP, et al. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):768-73



262. Latasa D, Montero J, Lovesio C. Hemorragia digestiva grave en una UT Ipolivalente. *Intra Med J.* 2013; 2(1):1-7.
263. Informe Anual de 2008 de la Unidad Nacional de Farmacovigilancia. La Habana: Centro para el desarrollo de la fármacoepidemiología; 2009.
264. McCormack PL .Tranexamic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617.
265. González Guibert ML, Puga Torres MS, Lara Fernández H, Miranda Gómez O, Labañino Cantillo A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. *Rev Cubana Med Mil.* 2014 [citado 15 Dic 2014];43(2). Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572014000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000200010)
266. Salas Rojas SG, Pérez Morales ME, Meléndez López SG, Castro Pastrana LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012 [citado 15 Dic 2014];43(3). Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/579/57928310003.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/579/57928310003.pdf)
267. Sriram S, Ghasemi A, Ramasamy R, Devi M, Balasubramanian R, Ravi TK, et al. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in South India. *J Res Med Sci.* 2011 [cited 2014 Dic 15];16(1):16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21448378>
268. Tumwikirize WA, Ogwal-Okeng JW, Vernby A, Anokbonggo WW, Gustafsson LL, Lundborg SC. Adverse drug reactions in patients admitted on Internal Medicine wards in a district and Regional Hospital in Uganda. *Afr Health Sci.* 2011 [cited 2014 Dic 15];11(1):72-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092317/>

269. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 2010;1(5):453.
270. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitán MC, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 [cited 2014 Dic 15];66(12):1257-64. Available at: [www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870)
271. Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur), India. *J Young Pharm.* 2010 [cited 2015 Aug 14];2(1):95-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035895/>
272. López LC, Botero M, Pino J, Ramírez JH, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: a descriptive pilot study. *Colomb. Méd.* 2010 [cited 2014 Dic 15];41(1):45-5. Available at: [www.scielo.org.co/scielo.php?script...95342010000100006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script...95342010000100006)
273. Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA, Hernández Núñez A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales .Cuba 2000. *Rev Electrón Biomed.* 2012 [citado 15 Dic 2015];2:21-6. Disponible en: [actasdecongreso.sld.cu/downloads/593/ID%20843.pdf](http://actasdecongreso.sld.cu/downloads/593/ID%20843.pdf)
274. Campbell HE, Stokes EA, Bargo D. Costs and quality of life associated with acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: cohort analysis of patients in a cluster randomised trial. *BMJ Open.* 2015 [cited 2016 Aug

15];(5):7230. doi:10.1136/bmjopen-2014. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926146>

275. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs Ag.* 2007 [cited 2016 Aug 15]; 24(8):681–90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702536> -

276. Marshall JK, Collins SM, Gafni A. Prediction of resource utilization and case cost for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage at a Canadian community hospital. *Am J Gastroenterol.* 1999 [cited 2016 Aug 15];94(7):18416. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed&cmd=link&linkname=pubmed\\_pubmed&uid=12358244](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed&cmd=link&linkname=pubmed_pubmed&uid=12358244)

277. Fernández García A, Gálvez González AM, Guzmán Antonio C. Costo institucional del infarto agudo del miocardio en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Cubana Salud Pública.* 2008 [citado 5 Oct 2015];34(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662008000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662008000400006&lng=es)

278. Turro Fuentes MA, García Fariñas A, Gay Gómez M, Gálvez González AM. Costoy resultados de la implementación de las guías de práctica clínica en la atención del ictus en dos hospitales de la Habana. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2013 [citado 15 Agos 2016];3(1):30–7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4124660.pdf>

279. García Fariñas A, Suárez Cabrera A, Pérez León EA, Márquez Furet A. Costos del tratamiento de las telangiectasias y varices tronculares con es-

cleroterapia con espuma en el Hospital "Freyre de Andrade" de La Habana. Rev Cubana Farm. 2013 [citado 5 Oct 2015];47(1):99-109. Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00347515201375152013000100011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515201375152013000100011&lng=es)

280. García Fariñas A, Barroso Utrá I, Rodríguez Salvá A. Costos directos del ingreso en el hogar en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2008 [citado 5 Oct 2015];34(1). Disponible en:<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S086434662008000100014&lng=es>

281. Amador Morán R, Labrada Despaigne A, Campo González A, Díaz Aguilar R. Costo-beneficio en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Rev Cubana Pediatría. 2011 [citado 18 Sep 2015];83(2):166-172. Disponible en:<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S003475312011000200006&lng=es>

## **9. ANEXOS**

# ANEXO I

## CONSENTIMIENTO INFORMADO



Servicio de Cirugía General

Hospital Universitario "General Calixto García"

Yo, \_\_\_\_\_ mayor de edad con carnet de identidad No. en uso completo de mis facultades mentales y físicas, confirmo que he leído y comprendido el texto del presente documento de este estudio. He tenido la oportunidad de hacer varias preguntas acerca de la hemorragia digestiva alta, de las causas que la originan y de su tratamiento, incluyendo el ácido tranexámico y todas mis dudas han sido aclaradas. Consiento que se utilice la información respecto al uso del ácido tranexámico en la hemorragia digestiva alta con fines de esta investigación médica.

Se firma, en la Habana, Cuba, el día \_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo del paciente: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

Firma del testigo del paciente: \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO (continuación)

### AUTORIZACIÓN PARA PROCEDER DIAGNÓSTICO-TERAPEÚTICO, MÉDICO-QUIRÚRGICO

El artículo 49 de la Constitución de la República, establece el derecho que tienen todos los ciudadanos del país a que se le atienda y proteja su salud y la obligación que tiene el estado de garantizar ese derecho con la prestación de la asistencia médica de forma gratuita, mediante la red de instalaciones de servicios médicos.

El MINSAP aprueba los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento que se utilizan en el Sistema Nacional de Salud y previstos en la ley No. 41 de la Salud Pública, que plantea que los procedimientos diagnósticos-terapéuticos, médicos y quirúrgicos a pacientes, se realizan con la aprobación de estos, exceptuándose a los menores de edad o incapacitados mentales, en cuyo caso se requiere la autorización del padre, madre, tutor o representante legal. A tenor de lo expuesto anteriormente, se deja constancia que:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

No. Hist. Clín.: \_\_\_\_\_ Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Por la presente, después de ser explicado por los médicos de asistencia las características de mi enfermedad y sus diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos, que incluye el uso precoz del ácido tranexámico; así como las complicaciones descritas derivadas del tratamiento utilizado que pueden ser reales, posibles y no atribuibles al buen ejercicio de la práctica médica: AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS TRATAMIENTOS PARA MI ENFERMEDAD, siempre y cuando la institución garantice todos los medios de competencia y desempeño, en interés de evitar las complicaciones

previsibles. Declaro que me han dado la posibilidad de preguntar todas mis dudas, que fueron contestadas satisfactoriamente, por lo que en pleno ejercicio de mis facultades, conscientemente, solicito y autorizo todos los procedimientos informados previamente.

---

Paciente/ persona autorizada a consentir

---

Familiar

---

Médico de Asistencia

---

Testigo



## **ANEXO III**

## **ANEXO IV**

## ANEXO V

### CLASIFICACIÓN EN GRADOS DE LA HDA

**Grado I o leve:** la pérdida de sangre es menor al 15 % (hasta 750 cc.) de la volemia. No hay cambios hemodinámicos o son mínimos. Pulso y presión sanguínea normal.

**Grado II o moderada:** la pérdida de la volemia está entre 15 y 30 % (750 a 1500 cc.). Esto trae repercusión hemodinámica, taquicardia, frecuencia cardíaca (FC) >100 x minuto, con pulso de amplitud disminuida y la presión arterial, por mecanismos compensadores, está dentro de cifras normales. Frecuencia respiratoria (FR) aumentada entre 20 y 30 por minuto y la diuresis algo disminuida (20 a 30 mL/hora). Paciente ansioso y con mareo al pasar a la posición ortostática.

**Grado III o grave:** la pérdida es del 30 a 40 % de la volemia (1 500 a 2 000 cc.). El paciente está ansioso o confuso, en decúbito, con palidez de piel y mucosas, y aumento de la FR >a 30 /minuto. La FC aumentada >a 120 x minuto, presión arterial disminuida (caída de 40 mmHg o más de su presión normal o menos de 100 mm Hg), taquifigmia con pulso de amplitud disminuida. El relleno capilar es lento.

**Grado IV o masiva:** la pérdida es mayor al 40 % de la volemia (> a 2 000 cc.). El paciente está confuso o en coma, con signos de shock hipovolémico. Hay palidez de piel y mucosas y hasta cianosis. La FC es mayor a 140 por minuto. El pulso es filiforme y taquifígmico. El relleno capilar de la piel está ausente. La presión arterial está muy disminuida y es difícil establecer la diastólica. La oliguria es franca.

## **FACTORES AGRESIVOS QUE INTERVIENEN EN LA GÉNESIS DE LA HDA**

**Alcohol:** el etanol propicia la formación de radicales libres intra y extracelulares lo que induce el estrés oxidativo intracelular y la transición de la permeabilidad mitocondrial que precede a la muerte de la mucosa de las células gástricas. Aunque los efectos deletéreos del etanol sobre la mucosa gástrica pueden ser contrarrestados por antioxidantes intracelulares como el glutatión y el  $\alpha$ -tocoferol, si los sistemas antioxidantes resultan insuficientes, los factores de riesgo se acumulan y causan daño oxidativo considerable, lo que conduce a la muerte celular.

El daño gástrico por etanol, también se debe a la acción vasoconstrictora sobre las arterias y venas de la mucosa gástrica, lo que provoca congestión, inflamación y daño tisular a acciones que pueden ser prevenidas por la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), la cual aumenta la secreción de mucus e inhibe la motilidad gástrica. La acción agresiva de esta sustancia produce lesiones inflamatorias agudas en la mucosa gástrica, como: la gastritis antral, la cual desaparece al cesar su ingestión.

**AINEs:** el daño gastroduodenal inducido por AINEs se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, el aumento del estrés oxidativo y aumento de la secreción ácida, de manera que estos fármacos presentan una acción tóxica dual, una local, erosiva, fácilmente reversible y una sistémica mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), que reduce la producción de prostaglandinas, favoreciendo la inhibición de la acción de la adenilciclase que es la enzima que controla el mecanismo de funcionamiento de la bomba de protones para el intercambio iónico

de las membranas celulares. Los AINEs son un grupo de fármacos altamente efectivos para el alivio del dolor, la inflamación y la fiebre. Son beneficiosos en la profilaxis de las enfermedades vasculares oclusivas, del cáncer de colon y del Alzheimer.<sup>(96-98)</sup>

Malfertheiner y colaboradores en sus respectivas investigaciones, demostraron la relación existente entre el uso de AINEs y la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, de manera que cuando coinciden ambos factores, las lesiones que se producen en la mucosa gástrica son más dañinas.

**Estrés:** existen evidencias que después o de manera inmediata a un trauma físico, térmico importante, shock, infecciones graves, traumatismos de cráneo u otras situaciones, se pueden presentar erosiones de la mucosa gástrica que, según la persistencia y mantenimiento del agente causal, pueden evolucionar hacia una úlcera.

**Daño térmico:** la ingestión sistemática de alimentos muy calientes produce daños en la mucosa gástrica. Existen altos índices de gastritis crónica en poblaciones acostumbradas a tomar té muy caliente, en contraposición a otras regiones que no tienen esa costumbre.

**Edad:** la incidencia de las lesiones gástricas se incrementa con la edad, estas son más frecuentes por encima de los 65 años, entre 0,5 % y 3 %. Está demostrado que la actividad enzimática gástrica, se afecta con el aumento de la edad y predispone a este grupo de personas, a padecer múltiples enfermedades digestivas que conducen muchas veces al sangrado. Se suma a ello que, después de los 60 años, se produce en el estómago, una disminución de 5-10 % de su capacidad

secretoria y absortiva, que también contribuye a la aparición de procesos hemorrágicos a este nivel.

**Enfermedades endocrinas:** existe cierta asociación de estas lesiones con la diabetes mellitus y las enfermedades del tiroides (tiroiditis crónicas y tirotoxicosis).

**Enfermedades sistémicas:** en pacientes con dermatitis herpetiforme, vitíligo, policitemia vera, enfermedad de Sjögren, esclerodermia, artritis reumatoide y lupus sistémico, la gastritis crónica y la aclorhidria tienen una mayor incidencia, que en la población normal.

**Reflujo duodenogástrico:** la presencia del contenido duodenal en el estómago puede desencadenar una serie de lesiones en la mucosa gástrica, consecutivas a la acción citotóxica de la bilis y de la secreción pancreática, así como enzimas derivadas de la interacción de las mismas, como la lisolecitina que ataca la membrana celular produciendo lisis a ese nivel, dando por resultado la gastritis alcalina.

**Cirugía:** una de las entidades que con mayor frecuencia favorece la presencia de reflujo biliar hacia la luz gástrica es la cirugía gástrica: gastrectomía parcial con anastomosis del duodeno (Billroth I) o del yeyuno (Billroth II) y vaguectomía troncular con piloroplastia por úlcera gástrica o duodenal. La gastritis por reflujo duodenogástrico también se puede producir posterior a una colecistectomía o a una esfinterotomía.

**Estasis gástrica:** el contenido gástrico retenidos in una evacuación adecuada en el tiempo establecido, puede producir lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica como: gastritis crónica.

## CRITERIOS PARA LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se pueden citar los siguientes:

- Hemorragia activa que no puede ser detenida y requiere 4 unidades o más de sangre en 24 horas.
- Hemorragia que pese al tratamiento médico requiere una reposición de 2 unidades de sangre por día durante 4 o más días.
- Paciente con pérdidas entre 1 500 -1 800 mL que al transfundirle 1 000 mL en las primeras 24 horas, no recupera su función cardiorrespiratoria o los niveles de Hb se mantienen inferiores a 8,0 g/L, el Hto < 27 o la TAS < 100 mmHg.
- El fracaso de la endoscopia y/o embolización para detener una hemorragia activa.
- El fracaso de un segundo intento por endoscopia para detener la hemorragia.
- Cuando existe resangrado, que indica que la lesión vuelve a sangrar en un paciente en que las medidas de tratamiento no fueron satisfactorias y que tiene una gran probabilidad del fracaso de un nuevo tratamiento médico.
- Pacientes con grupo sanguíneo difícil.
- Paciente mayor de 60 años con sangramientos recidivantes o enfermedades crónicas descompensadas.
- Cuando existe resangrado con shock hipovolémico.
- Presencia de estenosis que impida la terapia endoscópica.
- Presencia de perforación gástrica o duodenal.

## **Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la HDA**

Existen varias técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la HDA, el momento de la indicación y la técnica a realizar son los pilares principales de una decisión correcta por parte del cirujano. El procedimiento quirúrgico a realizar dependerá de la experiencia del cirujano, del riesgo quirúrgico del enfermo y de la posible causa que originó la hemorragia, por ejemplo:

- Úlcera duodenal: gastroduodenotomía con sutura del vaso sangrante, vaguectomía y piloroplastia.
- Úlcera gástrica: gastrotomía, ligadura del vaso sangrante, vaguectomía y piloroplastia. Otras variantes terapéuticas que se pueden realizar y que dependen de la localización del proceso ulceroso son: la resección en cuña del proceso ulceroso y las gastrectomías parciales proximales y distales (antrectomía), en ambas, la resección incluye aproximadamente la mitad del órgano y se denominan hemigastrectomías.
- Gastritis hemorrágica: gastrotomía, sutura de los puntos sangrantes y vaguectomía.
- Tumores gástricos benignos: gastrotomía y resección local de la lesión o la realización de una hemigastrectomía.
- Tumores gástricos malignos: la magnitud de la resección quirúrgica y la técnica a utilizar en estas lesiones, dependerá de su resecabilidad y de su localización topográfica, por ejemplo: tumores de la región píloro-antral (gastrectomía subtotal distal), tumores de la región mediogástrica (gastrectomía subtotal proximal o gastrectomía total), tumores de la región del cardias (gastroesofagectomía con esófago- gastrostomía).



- Hernia hiatal: funduplicatura de Toupet o de Nissen, con apertura del saco y ligadura del vaso o los vasos sangrantes.
- Síndrome de Mallory-Weiss: gastrotomía fúndica y rafia del desgarramiento mucoso o submucoso.
- Várices esofágicas sangrantes: existen algunas variantes quirúrgicas que se pueden utilizar como: la ligadura transtorácica o transgástrica de las várices, la desvascularización venosa gástrica con esplenectomía, la transección esófago-gástrica, entre otras.

### **Clasificación de las RAM según su gravedad**

En la literatura médica, existen varias clasificaciones para las RAM, la más utilizada es la de la OMS que las divide en:

**Leve:** es tolerada por el paciente y de corta duración, no interfiere en la vida habitual, no prolonga la hospitalización, no requiere tratamiento y no interrumpe la administración del medicamento que lo provocó.

**Moderada:** si interfiere con las actividades habituales, requiere tratamiento, puede producir hospitalización o ausencias laborales pero no amenaza la vida del paciente y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante.

**Grave:** si amenaza directamente la vida, requiere tratamiento o suspensión del medicamento, provoca o prolonga la hospitalización, requiere de un cuidado médico intensivo o produce incapacidad o invalidez o anomalías congénitas.

**Fatal:** si contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

## **Clasificación de las RAM según su imputabilidad**

**Definitiva:** acontecimiento clínico, Incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede explicarse por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico y utilizar, si es necesario un procedimiento de reexposición concluyente,

**Probable:** se cumplen las condiciones anteriores, pero no hay información sobre reexposición al medicamento sospechoso

**Posible:** se cumplen las condiciones de la categoría anterior pero el evento puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias, además de que la información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

**Condicional:** acontecimiento clínico del que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada. La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento.

**No relacionada:** acontecimiento clínico cuya secuencia temporal es improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias. En algunos casos la información sobre el evento es insuficiente o contradictoria para poder ser evaluada y se considera no evaluable.

## Escala de probabilidad de Naranjo

La escala de probabilidad de Naranjo, también llamado algoritmo de Naranjo, consiste en una escala de probabilidad que incluye el análisis de la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, entre otros aspectos. La escala de probabilidad de Naranjo se aplica respondiendo a un cuestionario ya elaborado y otorgando el puntaje correspondiente a cada una de las respuestas emitidas. La categoría de probabilidad de la RAM se asigna en base a la suma del total de los puntajes obtenidos en cada pregunta y de acuerdo a los siguientes valores: definitiva:  $\geq 9$  puntos, probable: entre 5 a 8 puntos, posible: entre 1 a 4 puntos e improbable:  $\leq 0$  puntos.

Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) Naranjo y col., 1981

No.	Pregunta	SI	NO	N/S	Puntaje
1	¿Existen notificaciones previas concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2	¿El evento adverso tuvo lugar después que se administró el medicamento?	+2	-1	0	
3	¿Ocurrió mejoría de RAM cuando se suspendió o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4	¿Reapareció la RAM cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0	
5	Existen causas alternativas que pudieran causar esta RAM?	-1	-2	0	
6	¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7	¿Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8	¿Ocurrió variación en la gravedad de la RAM cuando se varió la dosis?	+1	0	0	
9	¿Ha experimentado el paciente RAM similar en exposiciones previas al medicamento o similares?	+1	0	0	
10	Se ha confirmado la RAM medicamento evidencia objetiva?	+1	0	0	
Total					

Fuente: Bignone María Inés Isabel, Santiago Schiaffino. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2016

## **COSTOS. CONCEPTOS Y DEFINICIONES FUNDAMENTALES**

**Perspectiva:** las evaluaciones económicas pueden dar resultados diferentes en dependencia perspectiva considerada para el análisis. Debe esclarecerse si el estudio se realizará bajo la perspectiva del paciente y su familia, de la institución que presta el servicio ya sea pública o privada, del sistema de salud, de la seguridad social o de la sociedad como un todo según quien asuma los gastos.

**Horizonte temporal:** período para el cual son válidos tanto los costos como los efectos del estudio. Se recomienda justificar la selección de ese horizonte temporal.

**Tipos de costos:** el costo en salud se refiere al valor de los recursos utilizados durante la provisión de cuidados de salud. Por valor se entiende su expresión en términos monetarios. Entre las clasificaciones de costos más empleadas en la economía de la salud se encuentran: tangibles e intangibles, directos e indirectos, sanitarios y no sanitarios, fijos y variables y totales y unitarios. De ellos los más utilizados en las evaluaciones de costos en salud y aplicados en esta investigación fueron los siguientes:

- Costos directos: Incluyen aquellos que son respaldados por las instituciones de salud como los medicamentos, el gasto por hospitalización, cirugía, pruebas diagnósticas, de laboratorio, consultas, rehabilitación, atención médica domiciliaria y los asumidos por el paciente y su familia resultado de la interacción con el servicio de salud como son pago directo del servicio, transporte, alimentación, medicamentos, entre otros.
- Costos indirectos: Se refieren a los que no se relacionan con el sistema de salud propiamente. Se asocian a cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo (por en-

fermedad o muerte). No hay una postura bien definida sobre si siempre deben ser calculados.

**Modelos:** los dos tipos de modelos de decisiones más utilizados son los árboles de decisiones y los modelos de Markov. El árbol de decisión es un método cuantitativo y sistemático de representación de una situación clínica, que reduce la incertidumbre en la toma de decisiones. En ellos se explicitan las probabilidades de ocurrencia de los sucesos y sus consecuencias. Se caracterizan gráficamente por un conjunto de ramas que representan las diferentes decisiones y nudos. Estos nudos son el punto de origen de cada una de dichas decisiones (nudo de acción y nodo de acontecimiento), o en los que desembocan los resultados finales de la intervención (nudos terminales). Estos árboles de decisiones funcionan bien cuando se analizan eventos que no son recursivos o cuando estamos en un horizonte temporal determinado. Los modelos de Markov ofrecen la posibilidad de considerar un período de tiempo largo y variable y lo más importante, eventos recursivos, pero no fueron empleados en esta investigación.

**Análisis de sensibilidad:** es frecuente que sea imposible conocer con exactitud y seguridad el valor de todos los recursos y resultados implicados, por ello debe desarrollarse un análisis de sensibilidad. Este pretende valorar el impacto que sobre los resultados finales pueden tener algunas variaciones en los valores de las variables más importantes.

**ANEXO VI**  
**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Definición	Tipo	Operacionalización
Edad (en años cumplidos)	Se describen por grupos de edad de acuerdo a años cumplidos	Cuantitativa politómica	De 18 a 29 De 30 a 39 De 40 a 49 De 50 a 59 De e 60 a 69
Sexo	Según sexo biológico	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Color de la piel	Según sus características morfológicas	Cualitativa nominal	Color de la piel: blanca, negra y mestiza.
Hábito de fumar	APP de hábito de fumar	Cualitativa nominal dicotómica	Fumador. Se considera haber fumado por 5 años o más en el momento del estudio independientemente de la cantidad y tipo de cigarrillo o cigarro.  No Fumador: No haber fumado en los últimos cinco años en que se realiza el estudio.
Ingestión de bebidas alcohólicas	Según el consumo diario de alcohol en los últimos 10 años.(176)	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo excesivo de bebidas alcohólicas: consumo superior a 80 gramos de alcohol diarios en los últimos 10 años (esto equivale a consumir más de 1 litro de vino o 300 de licor (whisky, ron, aguardiente) 8 cervezas / día para ambos sexos).  No consumo excesivo de bebidas alcohólicas.

Ingestión de café	Si consume o no café	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo excesivo de café (más de 4 tazas diarias por más de 5 años). No consumo excesivo de café (menos de 4 tazas diarias por más de 5 años).
Consumo de AINEs	Si consume o no AINEs	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo nocivo: consumo por más de 2 semanas previas al episodio hemorrágico. Consumo no nocivo: No ha consumido en los últimos 3 o más meses previos al episodio hemorrágico.
Consumo de ASA	Cualitativa nominal dicotómica	Cualitativa nominal dicotómica.	Consumo nocivo: consumo por más de 2 semanas previas al episodio hemorrágico. Consumo no nocivo: No ha consumido en los últimos 3 o más meses previos al episodio hemorrágico.
Antecedentes patológicos personales (APP) de:	Se consideran antecedentes relacionados con la HDA. Se codifican en: Si No	Cualitativa nominal dicotómica.	Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT): hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica u otras.  Trastornos del sistema digestivo: úlcera péptica gastroduodenal, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), poliposis, HDA anterior, infección previa por la bacteria <i>Helicobacter Pylori</i> .  Relacionados con insuficiencia portal: várices esofágicas, cirrosis hepática u otras.  Procederes médico-quirúrgicos previos: entubación orotraqueal con ventilación mecánica, polipectomía, colecistectomía, esfinterotomía endoscópica y otros.

Clasificación de la HDA según la cuantía de la hemorragia inicial y su repercusión hemodinámica en el estado de salud del paciente	Se clasifica en grados según la clasificación del Colegio Americano de Cirujanos. (4)	Cualitativa nominal politémica	Grados: I, II, III y IV.
VARIABLES HEMODINÁMICAS	VARIABLES RELACIONADAS CON CAMBIOS EN EL VOLUMEN SANGUÍNEO.	Cualitativa nominal politémica	Valores normales en el paciente adulto: Pulso: entre 60 y 100 pulsaciones por minuto. Tensión arterial sistólica (TAS): menor o igual a 140 mmHg. Tensión arterial diastólica (TAD): menor o igual a 90mm/Hg. Hemoglobina (Hb): de 12 a 16 g/l. Hematocrito: de 0,37 a 0,47/l.
SÍNTOMAS Y SIGNOS	Conjunto de signos y síntomas relacionados con el episodio hemorrágico inicial. Se determinará la presencia o no de estos síntomas y signos.	Cualitativa nominal politémica	Síntomas: dolor retroesternal, dolor abdominal, epigastralgia, acidez, pirosis, pérdida de peso, anorexia, náuseas, disfagia, dispepsia, vómitos, lipotimia.  Signos: melena, hematemesis, enterorragia, hematoquezia, masa tumoral palpable, palidez cutáneo-mucosa, sudoración profusa, llene capilar retardado, hemorragia posterior al tratamiento endoscópico.
LAVADO GÁSTRICO	Según las características del contenido gástrico aspirado antes y después del tratamiento con ATx.	Cualitativa nominal politémica	Puede ser: Claro. Líquido de retención. Sangre digerida. Hemorrágico.



Tacto rectal	Según los hallazgos encontrados en el guante quirúrgico al realizar este proceder.	Cualitativa nominal politémica	Normal (heces fecales de color parduzco, sin manchas de sangre), Melena (heces de color negruzco, muy fétidas, con olor a alquitrán). Hemorrágico (sangre roja rutilante mezclada en ocasiones con heces fecales).
Estadía hospitalaria	Tiempo transcurrido en días desde el ingreso del paciente hasta el alta médica vivo o fallecido.	Cuantitativa politémica	En días: 1 a 3. 4 a 6. 7 a 10. 10 o más.
Estado al egreso	Estado físico del paciente al egreso hospitalario.	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo. Fallecido.
Tratamiento		Cuantitativa politémica	Médico. Médico - Quirúrgico.
Clasificación de las RAM	Según clasificación de la OMS. (177)	Cualitativa nominal politémica	Leve. Grave. Moderada. Fatal
Imputabilidad de las RAM	Grado de relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la RAM. Las categorías se corresponden con las utilizadas en el manual de normas y procedimientos del sistema cubano de farmacovigilancia (SCFV) del año 2011.	Cualitativa nominal politémica	Según los algoritmos o métodos de evaluación empleados, se clasifican en: (178,179) Definitiva. Probable. Posible. Condicional. No relacionada.

Costo directo institucional promedio de un caso tipo (CDI)	Valor monetario esperado de todos los recursos empleados por la institución durante la atención de un paciente tipo con HDA.	Cuantitativa politómica	Costo en consulta de clasificación del cuerpo de guardia. Costo en sala de observación del cuerpo de guardia. Costo en la unidad de cuidados intensivos de emergencia (UCIE). Costos en la sala de cirugía general.
Costo en la consulta de clasificación de un paciente tipo	Valor monetario esperado de todos los recursos empleados por la institución durante la consulta de clasificación paciente tipo con HDA.	Cuantitativa politómica	Costo por recursos humanos. Costo por tratamiento farmacológico. Costos por uso de material gastable médico. Costo por exámenes complementarios.
Costo en la sala de observación de cirugía del cuerpo de un paciente tipo	Valor monetario esperado de todos los recursos empleados por la institución durante las primeras 24 horas de hospitalización en la sala de observación de cirugía del cuerpo de guardia de un paciente tipo con HDA.	Cuantitativa politómica	Costo por recursos humanos. Costo por tratamiento farmacológico. Costos por uso de material gastable médico. Costo por exámenes complementarios.
Costo en UCIE de un paciente tipo	Valor monetario esperado de todos los recursos empleados por la institución durante las primeras 24 horas de hospitalización en la sala de UCIE de un paciente tipo con HDA.	Cuantitativa politómica	Costo por recursos humanos. Costo por tratamiento farmacológico. Costos por uso de material gastable médico. Costo por exámenes complementarios.

Costo en sala de cirugía general de un paciente tipo	Valor monetario esperado de todos los recursos empleados por la institución durante la hospitalización en la sala de cirugía general de un paciente tipo con HDA.	Cuantitativa politómica	Costo por recursos humanos. Costo por tratamiento farmacológico. Costos por uso de material gastable médico. Costo por exámenes complementarios.
Costo unitario en la unidad quirúrgica de un paciente tipo	Es el resultado de dividir el gasto total de la unidad quirúrgica entre la cantidad de pacientes.	Cuantitativa politómica	Costo día paciente.
Costo unitario en UTI/UCIM	Es el resultado de dividir el gasto total de UTI/UCIM entre la cantidad de pacientes ingresados en un mes.	Cuantitativa politómica	Costo día paciente.
Costo directo institucional total	Es el resultado de la sumatoria del producto del costo directo institucional promedio esperado por tipo de paciente con HDA por la cantidad de pacientes del mismo tipo atendidos en un mes.	Cuantitativa politómica	$\sum$ CDI según probabilidad de HDA.

## PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Planilla de recolección de datos de los pacientes con HDA tratados con ácido tranexámico (ATx). Hospital General "Calixto García". 1ro. de junio de 2012 al 30 de junio de 2014				
Paciente No___	H C. _____	Impresión diagnóstica:		
Nombre y apellidos:				
Sexo: M___ F___	Edad _____	Fecha de la primera atención recibida: _____	Procedencia: Cuerpo de guardia___ Sala de Hosp. ___ C. Externa___	Color de la piel: Negra___ Mestiza___ Blanca___
Hábitos tóxicos: Si___ No___	Hábito de fumar	Fumador. Haber fumado por 5 años o más en el momento del estudio independientemente de la cantidad y tipo de cigarrillo o cigarro.  No Fumador. No haber fumado en los últimos cinco años en que se realiza el estudio.		
	Consumo de bebidas alcohólicas	Consumo excesivo: 80 gramos de alcohol diarios en los últimos 10 años (esto equivale a 1 litro de vino o 300 mL de licor (whisky, ron, aguardiente) 8 cervezas/día para ambos sexos) _____  No consumo excesivo: _____		
	Consumo de café	Consumo excesivo (más de 4 tazas diarias por más de 5 años) _____  Consumo no excesivo (menos de 4 tazas diarias por más de 5 años). _____		
Consumo de medicamentos que pueden causar daños en la mucosa gástrica	Consumo de AINEs	Consumo nocivo: más de 2 semanas previas al episodio hemorrágico. _____  No nocivo: No ha consumido en los últimos 3 o más meses previos al episodio hemorrágico. _____		
	Consumo de ASA	Consumo nocivo: más de 2 semanas previas al episodio hemorrágico _____  No nocivo: No ha consumido en los últimos 3 o más meses previos al episodio hemorrágico _____		

Antecedentes patológicos personales.	Enfermedades crónicas no transmisibles	Hipertensión arterial (HTA)____ Diabetes mellitus____ Insuficiencia renal crónica____ Tumores del sistema digestivo y tumores hepáticos.____ Otros.____
	Trastornos del sistema digestivo	Úlcera péptica gastroduodenal____ Gastritis____ Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)____ Poliposis____ HDA anterior____ Infección previa por <i>Helicobacter Pylori</i> ____ Otras____
	Relacionadas con la insuficiencia portal.	Várices esofágicas____ Cirrosis hepática____ Otras____
	Procederes médico -quirúrgicos previos.	Entubación orotraqueal con ventilación mecánica____ Polipectomía____ Colecistectomía____ Esfinterotomía endoscópica____ Otros____
Síntomas y signos	Síntomas	Dolor retroesternal____ Dolor abdominal____ Epigastralgia____ Acidez____ Pirosis____ Pérdida de peso____ Anorexia____ Náuseas____ Disfagia____ Dispepsia____ Vómitos____ Decaimiento____ Otros____
	Signos	Melena____

		Hematemesis___ Enterorragia___ Hematoquezia___ Masa tumoral palpable___ Palidez cutáneo-mucosa___ Taquicardia___ Sudoración profusa___ Disnea___ Llene capilar retardado___ Hemorragia posterior al tratamiento endoscópico___	
Resultados de laboratorio	Hb, Hto., Grupo y Factor, Glicemia, Coagulograma, Amilasa, TGP, TGO, F. Alcalina, GGT Otros.,		
Lavado gástrico	Antes	Después.	
	Hemorrágico___ Sangre digerida___ Líquido de retención___ Claro___	Hemorrágico___ Sangre digerida___ Líquido de retención___ Claro___	
Tacto rectal	Normal___ Melena___ hemorrágico___ Se niega___		
Estadía hospitalaria en días 1 a 3___ 4 a 6___ 7 a 9___ 10 y más___	RAM Si___ Leve___ Moderada___ Grave___ Fatal___ No___	Imputabilidad de las RAM: Definitiva___ Probable___ Posible___ Condicional___ No relacionada___	
Clasificación inicial de la HDA en-Grados. I___ II___ III___ IV___	Otros medicamentos utilizados en el tratamiento médico: _____ Tratamiento Quirúrgico: Si___ No___ Cuál: Tratamiento endoscópico: Si___ No___ Cuál:		
Observaciones:			

### Relación de profesores participantes en el segundo momento investigativo

Nombre y Apellidos	Categoría Médica	Categoría Docente	Categoría científica y/o investigativa	Correo electrónico
Dr. Gabriel González Sosa	Especialista de 2do. grado en Cirugía General y de 1er. grado en Medicina General Integral (MGI).	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	Investigador Auxiliar.	cancer@infomed.sld.cu
Dra. Jacinta Otero Iglesias	Especialista de 2do. grado en Bioestadística Médica.	Profesora Auxiliar de Bioestadística Médica.	Doctora en Ciencias Médicas, Máster en Educación Médica y Máster en Salud Pública.	teobaldo.marino@infomed.sld.cu
Dra. Cs Martha Esther Larrea Fabra	Especialista de 2do. grado en Cirugía General.	Profesora Titular de Cirugía General.	Doctora en Ciencias, Máster en Urgencias Médicas, Investigador Titular.	larream@infomed.sld.cu
Dr. Felipe Piñol Jiménez.	Especialista de 2do. grado en Gastroenterología.	Profesor Titular de Gastroenterología.	Doctor en Ciencias Médicas, Máster en Infectología, Investigador Titular.	fpinol@infomed.sld.cu
Dr. Leopoldo de Quesada Suárez.	Especialista de 1er. grado en Cirugía General.	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	Máster en Educación Médica.	quesadasuarez@infomed.sld.cu
Dr. Rolando José Garrido García.	Especialista de 1er. grado en Cirugía General.	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	Máster en Educación y promoción de salud.	rolang@infomed.sld.cu
Dra. Giselle Albertini López.	Especialista de 1er. grado en Cirugía General.	Profesora Auxiliar de Cirugía General.	Máster en climaterio y menopausia.	carriles@infomed.sld.cu
Dr. Saturnino Aurelio Ramos González.	Especialista de 1er. grado en Cirugía General.	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	Máster en Urgencias Médicas.	saturno@infomed.sld.cu

Dra. Rosalba Pierre Marzo	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesora Auxiliar de Cirugía General.	Máster en Salud Pública y envejecimiento	yadpie@infomed.sld.cu
Dr. Antonio Oropeza Sanabria	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	-	aoropeza@infomed.sld.cu
Dra.Marcia García Aranibar	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Instructora de Cirugía General.	Máster en Urgencias Médicas.	mariana@infomed.sld.cu
Dr. Alberto Cárdenas Bacallao	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesor Auxiliar de Cirugía General.	Máster en Educación Médica.	alberto.cardenas@infomed.sld.cu
Dr. Ramón Luján Couley	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesor Asistente de Cirugía General.	Máster en Longevidad satisfactoria.	melena.tamayo@infomed.sld.cu
Dra.Babilé Medina Vega	Especialista de 1er.grado en MGI y Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesora Asistente de Cirugía General.	Máster en Urgencias Médicas.	bag@infomed.sld.cu
Dra.Mirian Carreras Iglesias	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesora Asistente de Cirugía General.	Máster en climaterio y menopausia.	mairin@infomed.sld.cu
Dra.Milagros Ival Pelayo	Especialista de 1er.grado en Cirugía General.	Profesora Asistente de Cirugía General.	Máster en Educación Médica.	milagrosival@infomed.sld.cu
Dr. Javier A. Molina López	Especialista de 2do.grado en MGI.	Profesor Auxiliar de MGI	Máster en EDUMED	javier.molina@infomed.sld.cu
Dra. Grisel Fuentes Garabote	Especialista de 1er.grado en MGI.	Profesora Asistente de MGI.	Máster en EDUMED	griselfg@infomed.sld.cu
Dra. Maislete Gutiérrez Rufín	Especialista de 1er.grado en MGI.	Profesora Asistente de MGI.	Maestrante en EDUMED	magurugtrez@infomed.sld.cu
Dra. Adianis González González	Especialista de 1er.grado en MGI.	Profesora Asistente de MGI.	Maestrante en EDUMED	adianis.glez@infomed.sld.cu



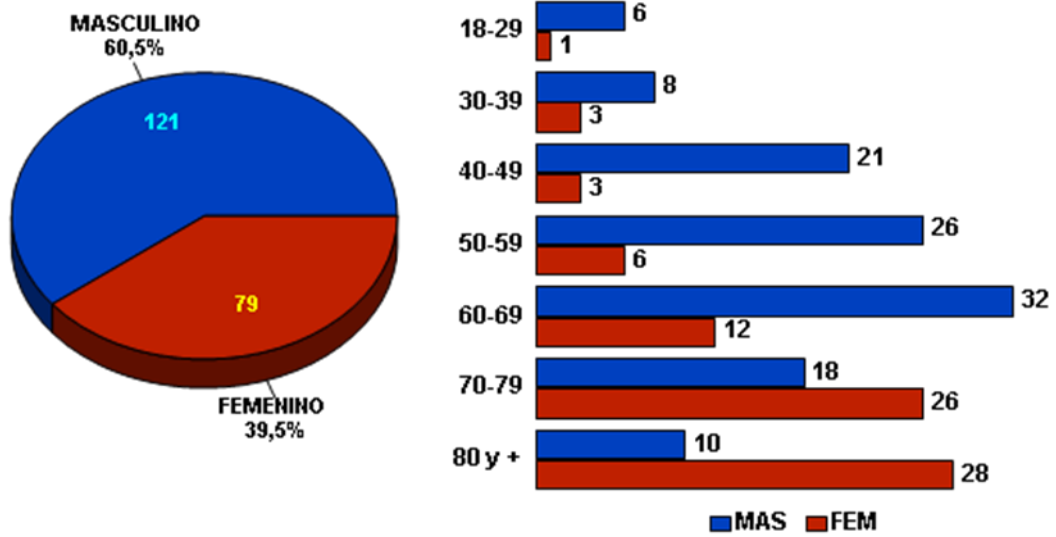
## ANEXO VII

**Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo**

Grupo de edad	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
18- 29	6	5,0	1	1,3	7	3,5
30-39	8	6,6	3	3,8	11	5,5
40-49	21	17,4	3	3,8	24	12,0
50-59	26	21,5	6	7,6	32	16,0
60-69	32	26,4	12	15,2	44	22,0
70-79	18	14,9	26	32,9	44	22,0
80 y más	10	8,3	28	35,4	38	19,0
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>	<b>79</b>	<b>100,0</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>
<b>% sobre el total</b>	<b>60,5</b>		<b>39,5</b>		<b>100,0</b>	
<b>Edad media</b>	<b>57,9</b>		<b>71,8</b>		<b>63,4</b>	
<b>Mediana</b>	<b>59,0</b>		<b>75,0</b>		<b>64,0</b>	

% calculado sobre el total de cada sexo; t Student= 6,269; 198 gl; p= 0,000.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 1.

Fig. 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo.

**Tabla 2. Distribución de los pacientes según edad y color de la piel**

Edad	Color de la piel						Total	
	Blanca		Mestiza		Negra			
	n	%	n	%	n	%	n	%
18-29	7	4,1	-	-	-	-	7	3,5
30 - 39	7	4,1	2	15,4	2	13,3	11	5,5
40 - 49	22	12,8	2	15,4	-	-	24	12,0
50 - 59	26	15,1	2	15,4	4	26,6	32	16,0
60 - 69	39	22,5	3	23,1	2	13,3	44	22,0
70 - 79	40	23,4	1	7,6	3	20,2	44	22,0
80 y más	31	18,0	3	23,1	4	26,6	38	19,0
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100,0</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	<b>15,0</b>	<b>100,0</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>

U Mann Whitney Z= - 6,042; p bilateral= 0,000.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

**Ambos sexos**

Estadístico	Blanca	Negra y mestiza	Total
%	86,0	14,0	100,0
Edad media	63,38	63,82	63,44
Mediana	64,00	61,5	64,00
Significación	F 1,198= 0,016; p= 0,898		

% sobre el total de cada sexo; U Mann Whitney Z = -1,742; p bilateral= 0,082.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

**Tabla 3. Relación entre el grado de HDA al ingreso, edad y sexo masculino**

Grupo de edad	Grado de HDA sexo masculino								Total	
	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18-29	6	10,9	-	-	-	-	-	-	6	5,0
30-39	3	5,5	3	8,3	2	7,4	-	-	8	6,6
40-49	15	27,3	5	13,9	-	-	1	33,3	21	17,4
50-59	7	12,7	11	30,6	8	29,6	-	-	26	21,5
60-69	13	23,6	11	30,6	8	29,6	-	-	32	26,4
70-79	6	10,9	3	8,3	8	29,6	1	33,3	18	14,9
80 y más	5	9,1	3	8,3	1	3,7	1	33,3	10	8,3
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>	<b>27</b>	<b>100,0</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>
<b>Promedio</b>	<b>54,3</b>		<b>59,2</b>		<b>62,7</b>		<b>67,3</b>		<b>57,9</b>	
<b>Desv St</b>	<b>17,0</b>		<b>13,9</b>		<b>11,8</b>		<b>17,1</b>		<b>15,3</b>	

ANOVA no paramétrico de una vía Kruskal Wallis Masculino  $\chi^2= 6,500$ ; 3 gl;  $p= 0,060$ . Análisis correspondencia Masculino: Inercia total  $0,261$ ;  $\chi^2= 31,563$ ; 18 gl;  $p=0,025$ . Correlación rangos de Spearman Masculino  $\chi^2= 0,224$ ;  $p= 0,014$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

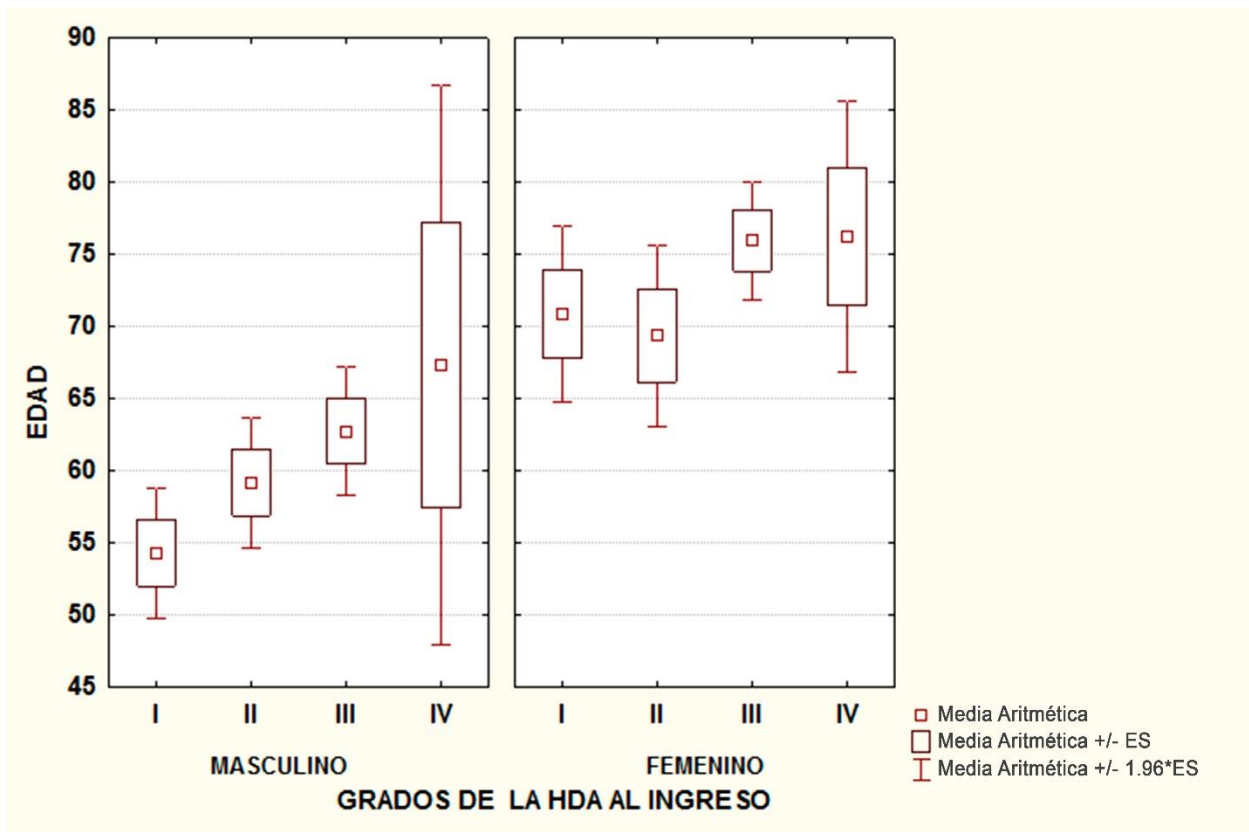
### 3.1. Relación entre el grado de HDA al ingreso, edad y sexo femenino

Grupo de edad	Grado de HDA sexo femenino								Total	
	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18-29	1	2,9	-	-	-	-	-	-	1	1,3
30-39	2	5,9	1	4,3	-	-	-	-	3	3,8
40-49	1	2,9	2	8,7	-	-	-	-	3	3,8
50-59	2	5,9	3	13,0	1	5,9	-	-	6	7,6
60-69	6	17,6	3	13,0	2	11,8	1	20,0	12	15,2
70-79	9	26,5	7	30,4	8	47,1	2	40,0	26	32,9
80 y más	13	38,2	7	30,4	6	35,3	2	40,0	28	35,4
Total	34	100,0	23	100,0	17	100,0	5	100,0	79	100,0
Promedio	70,8		69,3		75,9		76,2		71,8	
Desv St	18,1		15,4		8,7		10,7		15,2	

% calculado sobre el total de cada grado de HDA. ANOVA no paramétrico de una vía. Kruskal Wallis Femenino  $\chi^2= 1,489$ ; 3 gl;  $p= 0,685$ .

Correlación rangos de Spearman<sub>Femenino</sub>  $\rho= 0,062$ ;  $p= 0,590$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 3.

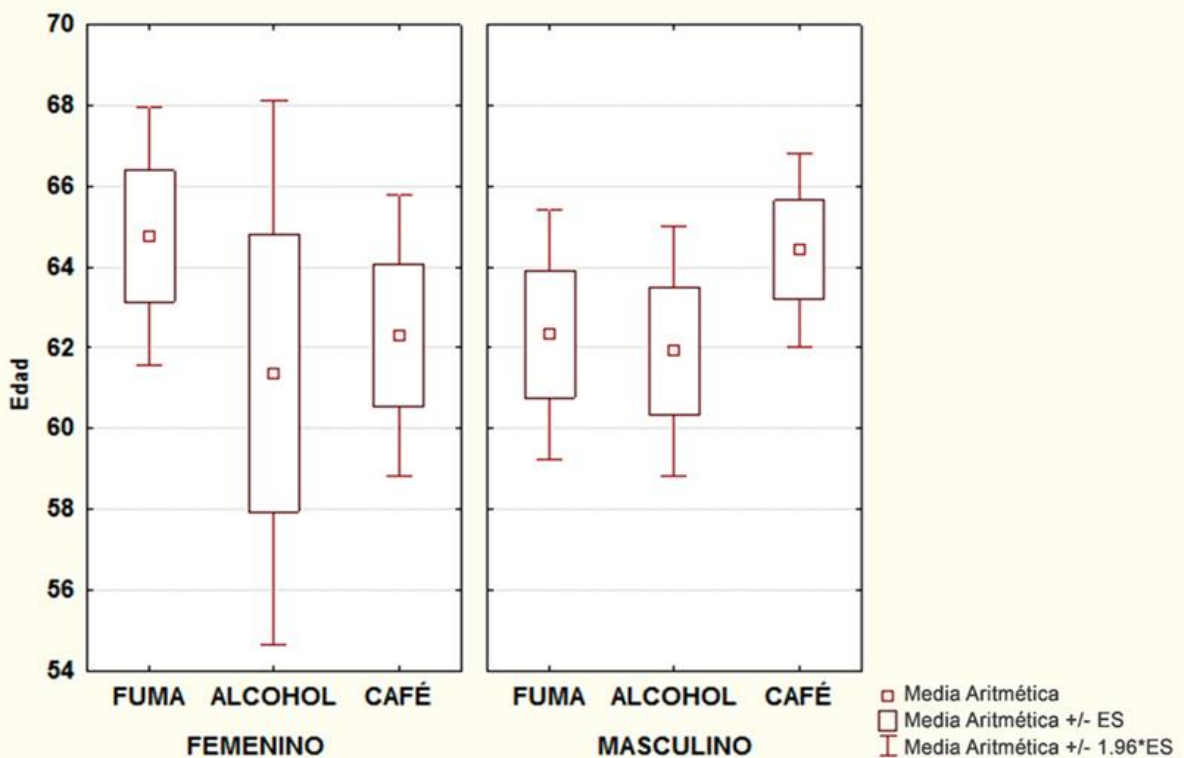
Fig. 2. Edad promedio según el grado de la HDA y sexo.

**Tabla 4. Edad promedio de los pacientes con HDA según hábitos tóxicos y sexo**

Hábito tóxico	Masculino			Femenino			Significación	
	Media	n	S	Media	n	S	t	p
Fumar	56,6	66	15,0	63,9	16	17,7	t= -1,675;	80 gl; 0,098
Alcohol	55,3	69	14,4	58,8	12	19,5	t= -0,596;	79 gl; 0,553
Café	57,6	103	15,3	71,6	64	15,0	t= -5,786;	165 gl; 0,000

t para muestras independientes.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 4.

**Fig. 3. Edad promedio de los pacientes según hábitos tóxicos y sexo.**

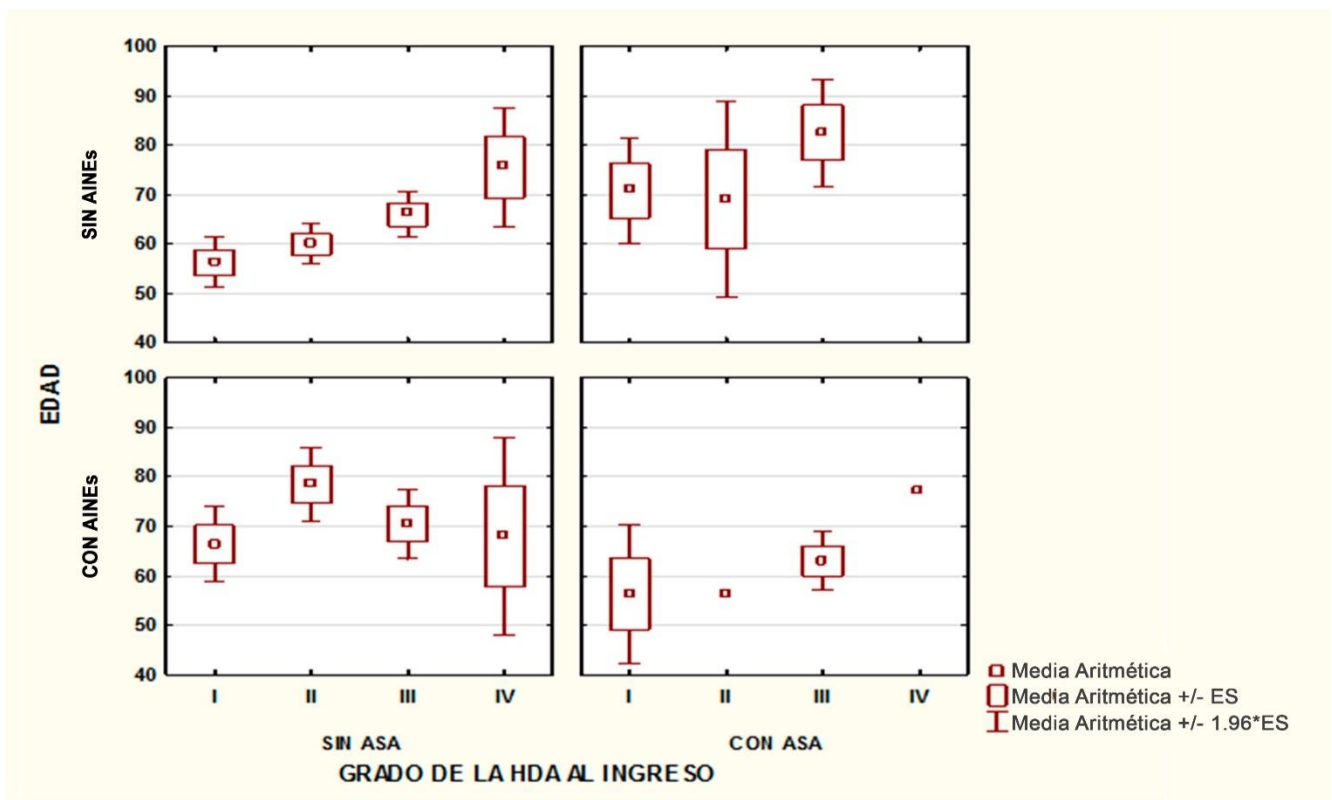
**Tabla 5. Edad promedio de los pacientes con HDA según grado y consumo de AINEs y ASA**

Grado HDA	AINEs				ASA			
	Media edad		Prevalencia		Media edad		Prevalencia	
	SI	No	n	%	SI	No	n	%
I	65,2	58,6	27	30,3	67,5	59,4	13	14,6
II	76,2	60,4	10	16,9	65,8	62,9	4	6,8
III	69,4	67,1	14	31,8	72,8	67,3	4	9,1
IV	70,2	75,5	4	50,0	77,8	72,3	1	12,5
Total	68,6	61,5	55	27,5	68,5	62,8	22	11,0

ANOVA Kruskal Wallis consume AINES vs no consume H= 8,337; 1 gl; p= 0,004.

ANOVA Kruskal Wallis consume ASA vs no consume H= 2,083; 1 gl; p= 0,149.

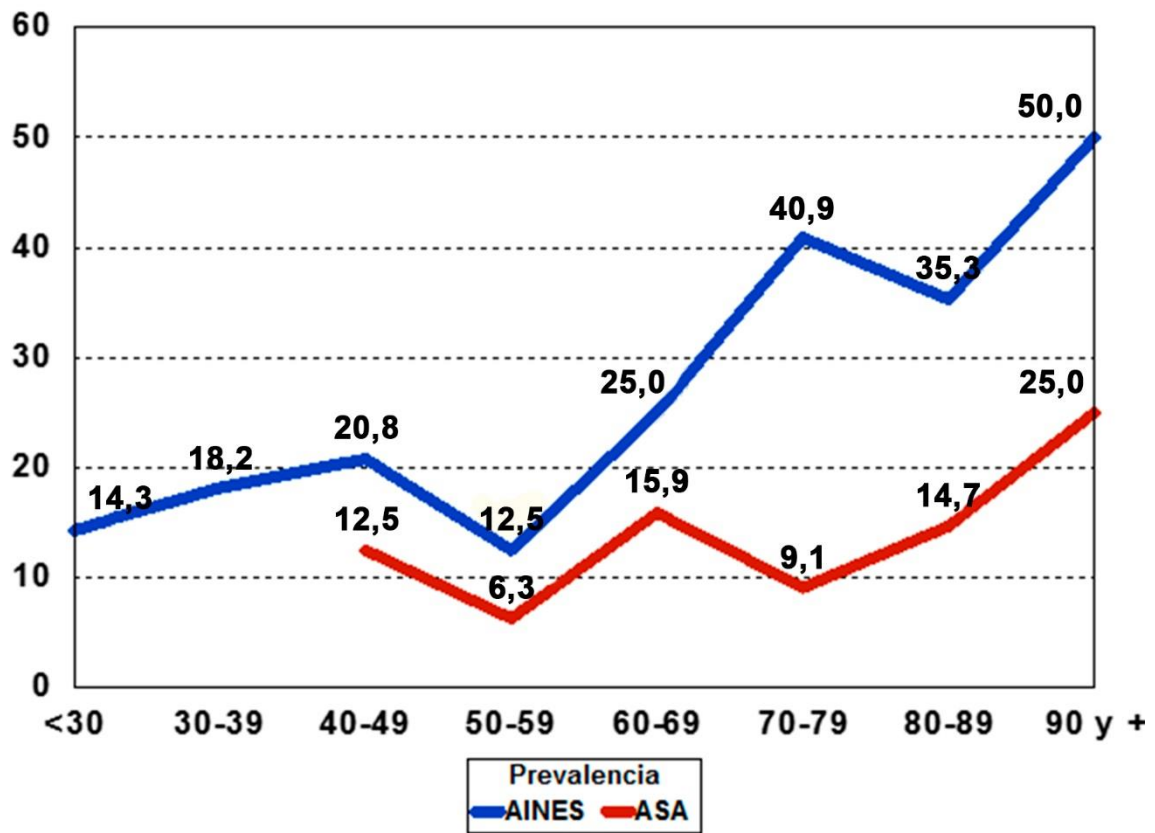
Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 5.

**Fig. 4. Edad promedio según tipo de medicamento y el grado de la HDA.**





Fuente: Tabla 5.

Fig. 4.1. Prevalencia del consumo de AINEs y ASA según la edad de los pacientes con HDA.

**Tabla 6. Pacientes con HDA según antecedentes patológicos personales y sexo**

Antecedentes patológicos personales (APP)	Masculino		Femenino		Prevalencia	
	n	%	n	%	n	%
HTA	91	75,2	65	82,3	156	78,0
Gastritis crónica	79	65,3	39	49,4	118	59,0
Helicobacter pylori	58	47,9	26	32,9	84	42,0
HDA anterior	31	25,6	15	19,0	46	23,0
Úlcera duodenal	24	19,8	9	11,4	33	16,5
Úlcera gástrica	22	18,2	7	8,9	29	14,5
ERGE	7	5,8	7	8,9	14	7,0
Operación gástrica	7	5,8	1	1,3	8	4,0
Tumores gástricos	3	2,5	3	3,8	6	3,0
Várices y telangectasias gástricas	2	1,9	3	3,8	5	2,5

**Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.**

**Tabla 7. Edad promedio de los pacientes con HDA según APP y grado de la HDA**

Antecedentes patológicos personales (APP)	Edad promedio según el grado de la HDA				Significación
	I	II	III	IV	F <sub>gl num, denom</sub>
Con HTA	64,5	67,1	68,7	68,5	F <sub>3,152</sub> = 0,667; p= 0,574
Sin HTA	48,1	53,4	59,5	86,0	F <sub>3,40</sub> = 4,718; p= 0,007
Con gastritis crónica	56,3	60,3	68,2	69,7	F <sub>3,114</sub> = 4,155; p= 0,008
Sin gastritis crónica	67,7	66,8	67,4	82,5	F <sub>3,78</sub> = 0,514; p= 0,674
Con Helicobacter pylori	56,1	64,1	67,9	66,0	F <sub>3,80</sub> = 2,726; p= 0,050
Sin Helicobacter pylori	64,0	62,6	67,8	75,2	F <sub>3,112</sub> =1,297; p=0,279
Con HDA anterior	68,9	61,3	61,4	85,0	F <sub>3,42</sub> = 1,573; p= 0,210
Sin HDA anterior	61,0	63,8	69,7	65,6	F <sub>3,150</sub> = 2,435; p= 0,067
Con úlcera duodenal	54,9	64,0	64,3	-	F <sub>2,30</sub> = 1,127; p= 0,337
Sin úlcera duodenal	61,7	62,9	68,4	72,9	F <sub>3,163</sub> = 2,265; p= 0,083
Con úlcera gástrica	60,3	68,5	59,7	-	F <sub>2,30</sub> = 0,729; p= 0,492
Sin úlcera gástrica	60,7	62,1	68,6	72,9	F <sub>3,163</sub> =3,056; p=0,030
Con ERGE	59,6	60,0	70,7	83,0	F <sub>3,10</sub> = 0,859; p= 0,493
Sin ERGE	60,7	63,2	67,6	71,4	F <sub>3,182</sub> = 2,106; p= 0,101
Con operación gástrica	59,5	64,7	57,7	-	F <sub>2,30</sub> = 0,176; p= 0,844
Sin operación gástrica	60,7	63,7	68,6	72,9	F <sub>3,188</sub> = 2,995; p= 0,032

**Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.**

**Tabla 8. Expresión sintomatológica según grado de la HDA**

Síntomas	Grado I		Grado II		Grado III		Grado IV		Total		Significación 3 gl
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Melena	85	95,0	51	86,4	40	90,9	8	100,0	184	92,0	$\chi^2= 4,730$ ; $p= 0,193$
Epigastralgia	44	49,4	39	66,1	28	63,6	2	25,0	113	56,5	$\chi^2= 8,161$ ; $p= 0,043$
Dispepsia	21	24,4	41	69,5	31	70,5	5	62,5	98	49,7	$\chi^2= 41,587$ ; $p= 0,000$
Sudoración	19	21,3	30	50,8	28	63,6	6	75,0	83	41,5	$\chi^2=29,590$ ; $p= 0,000$
Acidez	28	31,5	18	30,5	22	50,0	6	75,0	74	37,0	$\chi^2= 10,384$ ; $p= 0,016$
Lipotimia	14	15,7	28	47,5	18	41,9	6	75,0	66	33,2	$\chi^2= 25,425$ ; $p= 0,000$
Anorexia	13	14,6	24	40,7	15	34,1	4	50,0	56	28,0	$\chi^2= 15,353$ ; $p= 0,002$
Hematemesis	14	15,7	10	16,9	20	45,5	5	62,5	49	24,5	$\chi^2= 22,209$ ; $p= 0,000$
Dolor abdominal	14	15,7	8	13,6	18	40,9	5	62,5	45	22,7	$\chi^2= 20,936$ ; $p= 0,000$
Nauseas	13	14,6	11	18,6	16	36,4	4	50,0	44	22,0	$\chi^2= 12,167$ ; $p= 0,007$
Pérdida de peso	8	9,0	7	11,9	5	11,4	3	27,5	23	11,5	$\chi^2= 5,874$ ; $p= 0,118$
Vómitos	6	6,7	5	8,5	7	15,9	2	25,0	20	10,0	$\chi^2= 4,810$ ; $p= 0,179$
Pirosis	3	3,4	5	8,5	4	9,1	1	12,5	13	6,5	$\chi^2= 2,772$ ; $p= 0,428$
Shock	-	0,0	-	0,0	-	0,0	5	62,5	5	2,5	

% sobre el total de cada signo o síntoma detectado, dentro de cada grado.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

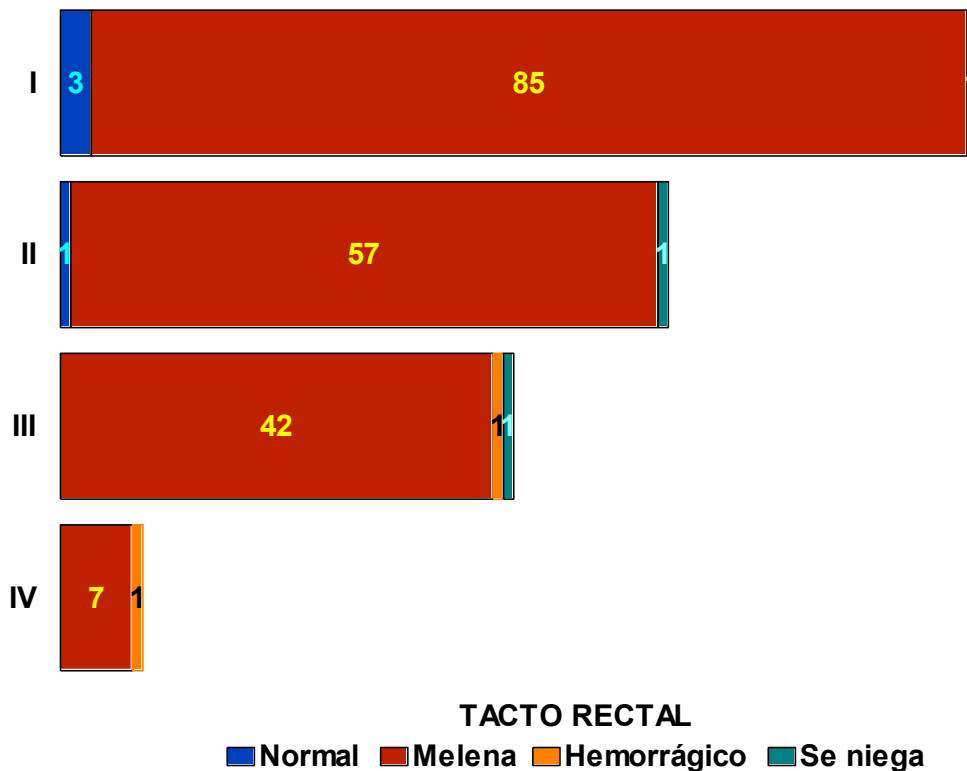
**Tabla 9. Relación entre el grado de la HDA y el resultado del tacto rectal**

Grado	Resultado del tacto rectal al ingreso								Total	
	Normal		Melena		Hemorrágico		Se niega			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	3	3,4	85	95,5	-	0,0	1	1,1	89	100,0
II	1	1,7	57	96,6	-	0,0	1	1,7	59	100,0
III	-	0,0	42	95,5	1	2,3	1	2,3	44	100,0
IV	-	0,0	7	87,5	1	12,5	-	0,0	8	100,0
Total	4	2,0	191	95,5	2	1,0	3	1,5	200	100,0

% calculado sobre el total de cada grado. Análisis de correspondencia  $2\chi^2 = 15,132$ ; 9 gl;  $p = 0,087$ ; Inercia total = 0,057.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

Grado



Fuente: Tabla 9.

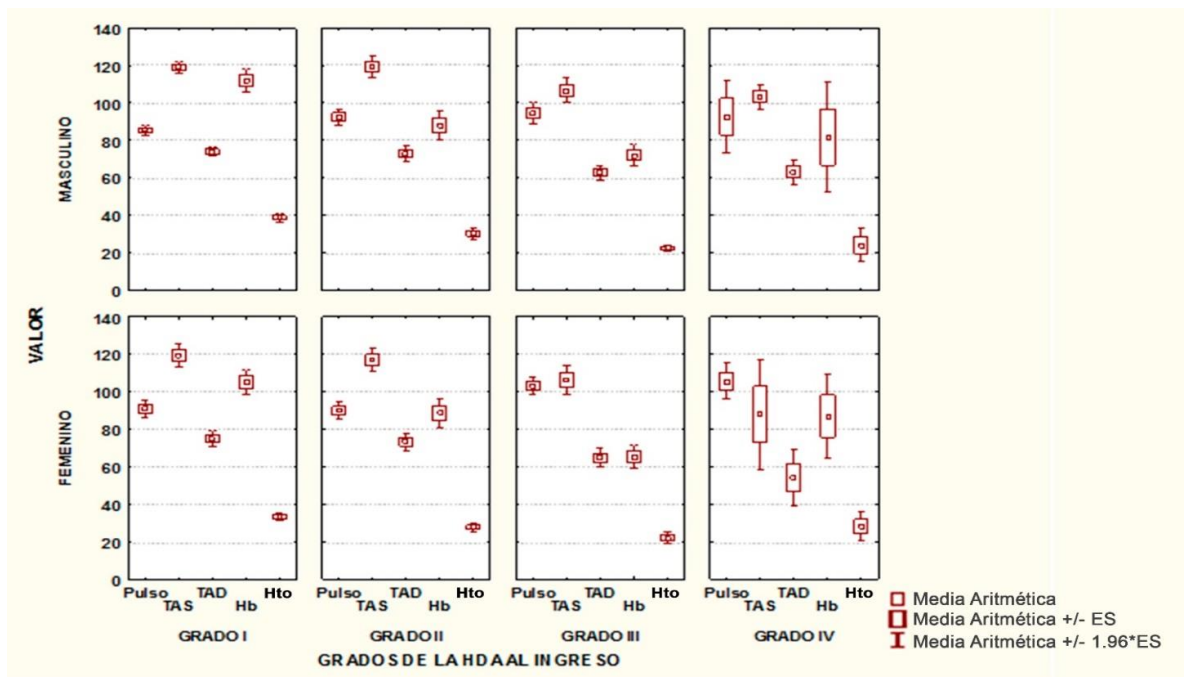
**Fig. 5. Relación entre el grado de la HDA y el resultado del tacto rectal al ingreso.**

**Tabla 10. Promedio de las variables hemodinámicas, según el grado de la HDA al ingreso y el sexo**

Variable	Grado de la HDA	Sexo				Significación	
		Masculino		Femenino		Entre sexos	
		Media	DS	Media	DS	H	P
Pulso	I	85,4	9,6	90,7	12,3	H = 4,527 1 gl 0,034 *	
	II	92,4	13,4	90,0	11,5	H= 0, 581 1 gl 0,446	
	III	94,5	14,9	103,3	9,0	H = 3,174 1 gl 0,075	
	IV	92,7	17,0	105,8	10,8	H = 1,09 1 gl 0,222	
	Rho	r s= 0,286; p= 0,002		r s= 0,390; p= 0,000		r s= 0,340; p= 0,000	
	Dentro Grados	H= 10,468 3 gl ; p= 0,015		H= 18,266 3 gl ; p= 0,000		Friedman $\chi^2= 333,67$ gl 2 p=0,000	
TAS	I	118,9	11,3	119,4	17,0	H = 0,026 1 gl 0,870	
	II	119,2	17,4	116,9	15,2	H= 0,109 1 gl 0,741	
	III	106,7	16,7	106,6	16,3	H = 0,003 1 gl 0,959	
	IV	103,3	5,8	88,0	33,5	H = 1,159 1 gl 0,282	
	Rho	r s=- 0,297; p= 0,001		r s=-0,323; p=0,004		r s=-0,308; p= 0,000	
	Dentro Grados	H = 14,644 3 gl ; p=0,002		H = 10,354 3 gl ; p=0,016		Friedman $\chi^2= 332,67$ gl 2 p=0,000	
TAD	I	74,1	9,1	75,0	12,4	H = 0,046 1 gl 0,827	
	II	73,1	12,7	73,5	11,1	H= 0,046 1 gl 0,829	
	III	62,9	10,2	64,9	10,2	H = 0,064 1 gl 0,801	
	IV	63,3	5,8	54,2	16,9	H = 1,143 1 gl 0,285	
	Rho	r s=- 0,363; p= 0,000		r s=-0,373; p=0,001		r s=-0,363; p= 0,000	
	Dentro Grados	H = 19,772 3 gl ; p=0,000		H = 14, 442 3 gl ; p=0,002		Friedman $\chi^2=332,67$ gl 2 p=0,000	
	I	111,8	23,0	105,2	18,9	H = 2,381 1 gl 0,122	

Hb	II	87,9	23,8	88,5	19,1	H = 0,256 1 gl 0,613
	III	72,1	14,7	65,5	12,3	H = 2,129 1 gl 0,145
	IV	81,7	25,8	87,0	25,5	H = 0,022 1 gl 0,882
	Rho	$r_s = -0,651; p = 0,000$		$r_s = -0,652; p = 0,000$		$r_s = -0,630; p = 0,000$
	Dentro Grados	H = 52,325 3 gl ; p=0,000		H = 33,978 3 gl ; p=0,000		Friedman $\chi^2=332,67$ gl 2 p=0,000
Hto	I	38,8	8,8	33,5	6,6	H = 0,857 1 gl 0,418
	II	30,2	8,9	27,8	5,9	H = 0,215 1 gl 0,643
	III	22,4	4,6	22,2	5,8	H = 1,981 1 gl 0,801
	IV	24,3	8,1	28,2	8,7	H = 1,143 1 gl 0,159
	Rho	$r_s = -0,721; p = 0,000$		$r_s = -0,543; p = 0,001$		$r_s = -0,651; p = 0,000$
	Dentro Grados	H = 63,282 3 gl ; p=0,000		H = 26,328 3 gl ; p=0,000		Friedman $\chi^2=332,67$ gl 2 p=0,000

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 10.

Fig. 6. Intervalo al 95 % de confianza de las variables hemodinámicas según grado de la HDA.

### Modelo lineal general

#### Prueba de los efectos intersujetos

Variable dependiente: grado de la HDA

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	63,386 <sup>a</sup>	6	10,564	21,507	0,000
Intersección	15,724	1	15,724	32,010	0,000
pulso	2,365	1	15,724	32,010	0,000
TA_S	0,033	1	2,365	4,815	0,029
TA_D	1,415	1	0,033	0,067	0,796
Hb	1,717	1	1,415	2,881	0,071
Hematocrito	4,923	1	1,717	3,495	0,05
sexo	0,145	1	4,923	10,022	0,002
Error	91,856	187	0,145	0,295	0,588
Total	827,000	194	0,491		
Total corregida	155,242	193			-

a. R cuadrado= 0,408 (R cuadrado corregida= 0,389)

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



**Tabla 11. Relación entre el grado del HDA al ingreso y el resultado del lavado gástrico inicial**

Grado HDA al ingreso	Resultado del lavado gástrico al ingreso						Claro		Total	
	Hemorrágico		Sangre digerida		Líquido retención					
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Grado I	3	3,4	65	73,0	7	7,9	14	15,7	89	100,0
Grado II	1	1,7	54	91,5	-	0,0	4	6,8	59	100,0
Grado III	6	13,6	37	84,1	-	0,0	1	2,3	44	100,0
Grado IV	5	62,5	3	37,5	-	0,0	-	0,0	8	100,0
Total	15	7,5	159	79,5	7	3,5	19	9,5	200	100,0

% calculado sobre el total de cada grado. Análisis de correspondencia.

Inercia total= 0,293;  $2\chi= 58,589$ ;  $p= 0,000$ .

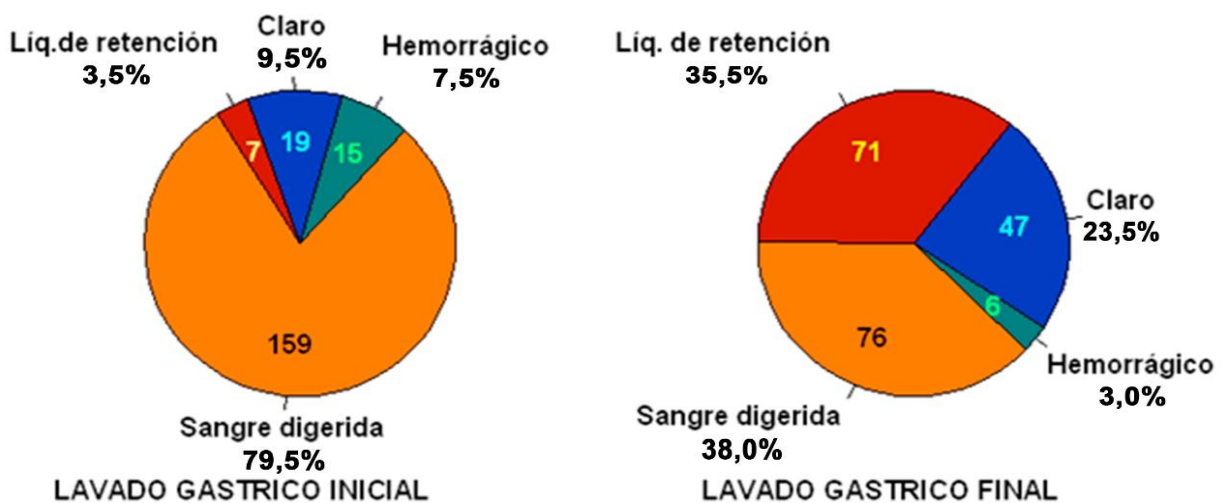
Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

**Tabla 12. Cambio evolutivo en las características del lavado gástrico antes y después de la administración del ATx**

Lavado gástrico antes de la administración del ATx	Lavado gástrico post administración ATx				Total filas	
	Claro	Líquido retención	Sangre digerida	Hemorrágico	n	%
Claro	19	-	-	-	19	9,5
Líquido de retención	7	-	-	-	7	3,5
Sangre digerida	21	71	67	-	159	79,5
Hemorrágico	-	-	9	6	15	7,5
Total columnas	47	71	76	6	200	100,0
% total columnas	23,5	35,5	38,0	3,0	-	-

% calculado sobre el total de la serie. Contraste pareado de los puntajes del lavado Wilcoxon ( $Z = -9,822$ ;  $p = 0,000$ ).

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 12.

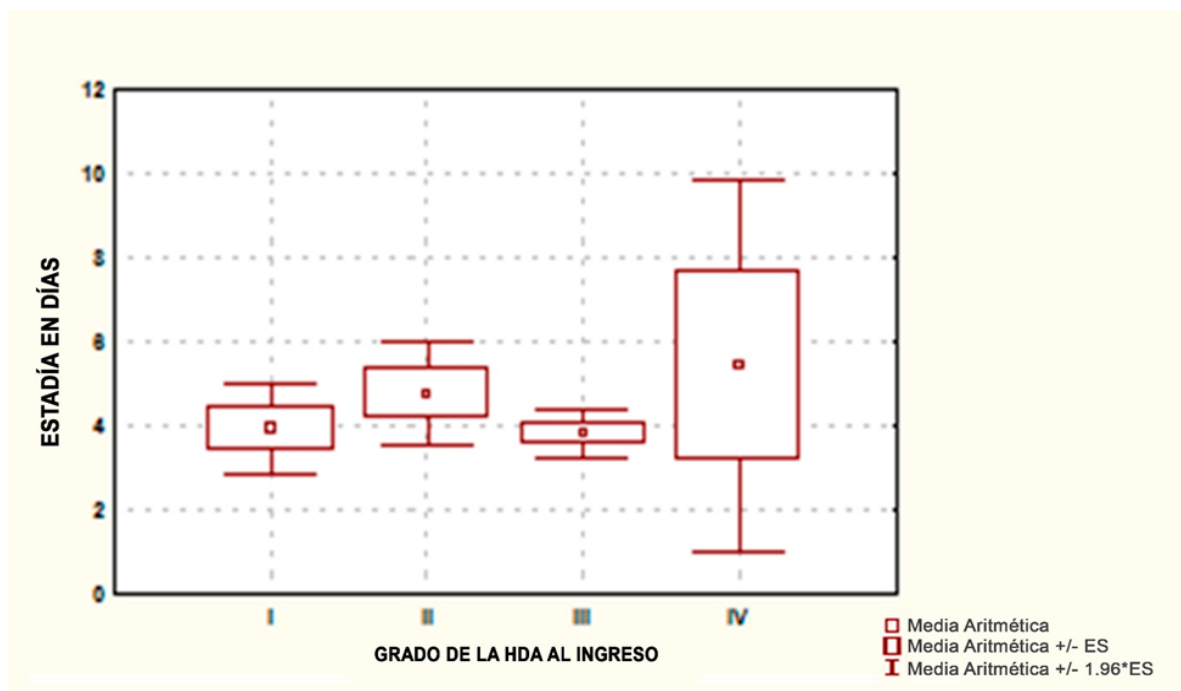
**Fig. 7. Características del lavado gástrico antes y después del tratamiento con ATx.**

**Tabla 13. Relación entre el grado de la HDA al ingreso y la estadía hospitalaria**

Grado HDA al ingreso	Estadía hospitalaria (días)								Total		Estadía promedio (días)
	1 - 3		4 - 6		7 - 9		10 y más		n	%	
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Grado I	62	69,7	19	21,3	3	3,4	5	5,6	89	100,0	3,8
Grado II	32	54,2	19	32,2	3	5,1	5	8,5	59	100,0	4,5
Grado III	25	56,8	14	31,8	5	11,4	0	-	44	100,0	3,8
Grado IV	4	50,0	1	12,5	2	25,0	1	12,5	8	100,0	5,4
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>61,5</b>	<b>53</b>	<b>26,5</b>	<b>13</b>	<b>6,5</b>	<b>11</b>	<b>5,5</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>	<b>4,1</b>

% calculado sobre el total de cada grado. Análisis de correspondencia Inercia total= 0,293;  $\chi^2= 15,896$ ;  $p= 0,05$ . Anova Kruskal Wallis  $H= 9,760$ ; 3 gl;  $p= 0,021$ . Correlación de rangos Rho Spearman= 0,192;  $p= 0,007$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 13.

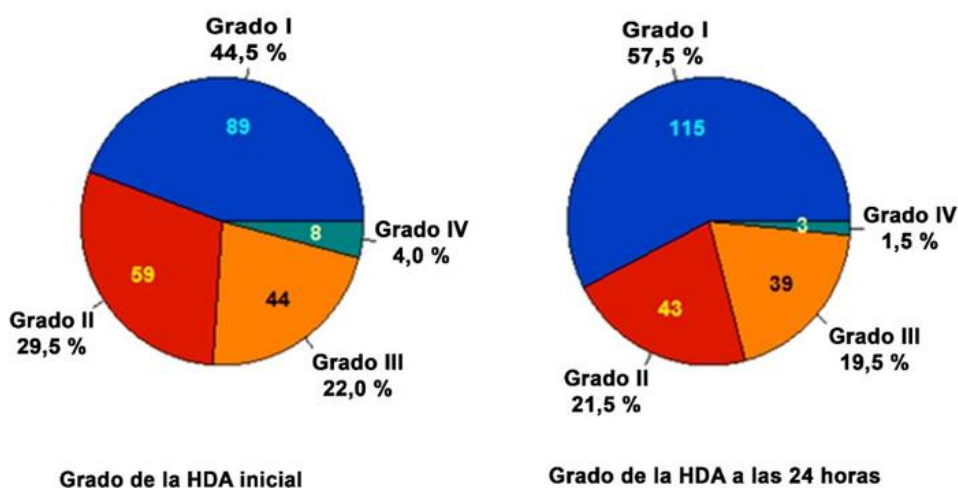
**Fig. 8. Estadía hospitalaria promedio según el grado de la HDA al ingreso.**

**Tabla 14. Cambios cuantitativos del grado de HDA inicial y a las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento con ATx**

Grado de la HDA Inicial	Grado de la HDA a las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento				Total filas	
	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	No	%
Grado I	89	-	-	-	89	44,5
Grado II	26	33	-	-	59	29,5
Grado III	-	10	34	-	44	22,5
Grado IV	-	-	5	3	8	4,0
Total	115	43	39	3	200	100,0
% total col	57,5	21,5	19,5	1,5		

% calculado sobre el total de la serie. Contraste pareado de los puntajes del lavado. Wilcoxon ( $Z = -6,403$ ;  $p = 0,000$ ).

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 14.

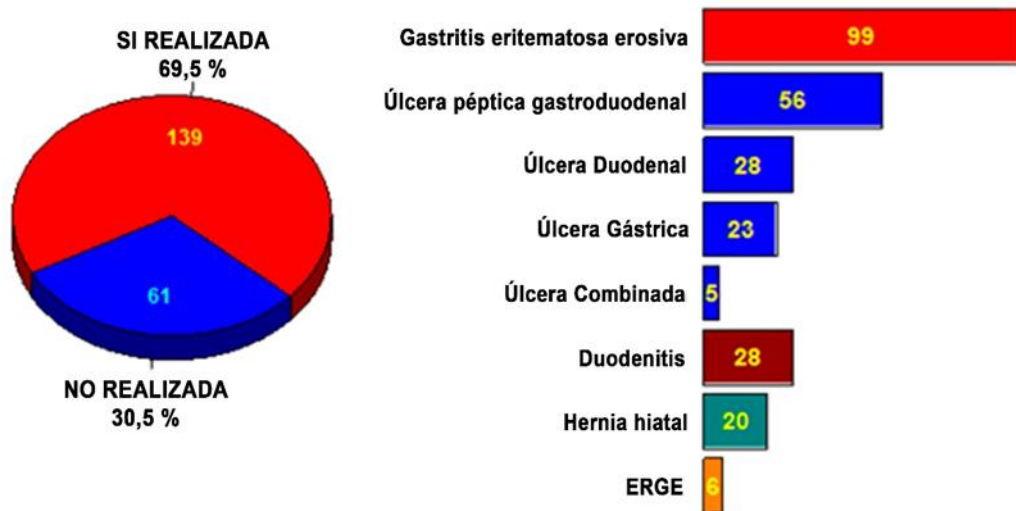
**Fig. 9. Cambios cuantitativos del grado de HDA inicial y a las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento con ATx.**

**Tabla 15. Diagnósticos endoscópicos de los pacientes con HDA**

Diagnósticos endoscópicos más frecuentes	n	%
Gastritis eritematosa erosiva	99	49,5
Úlcera péptica gastroduodenal	56	28,0
Duodenal	28	14,0
Gástrica	23	11,5
Combinada	5	2,5
Duodenitis	28	14,0
Hernia hiatal	20	10,0
ERGE	6	3,0

% calculado en base al total de pacientes con HDA.

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 15.

**Fig. 10. Diagnósticos endoscópicos más frecuentes.**

**Tabla 16. Tratamientos efectuados según grado de la HDA**

Grado de la HDA	Médico		Médico - Quirúrgico		Total	
	n	%	n	%	n	%
I	89	100,0	-	0,0	89	100,0
II	59	100,0	-	0,0	59	100,0
III	44	100,0	-	0,0	44	100,0
IV	4	50,0	4	50,0	8	100,0
Total	196	98,0	4	2,0	200	100,0

% sobre el total de cada grado.

Análisis de correspondencia, Inercia total= 0,490; 3 gl;  $X^2= 97,959$ ;  $p= 0,000$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

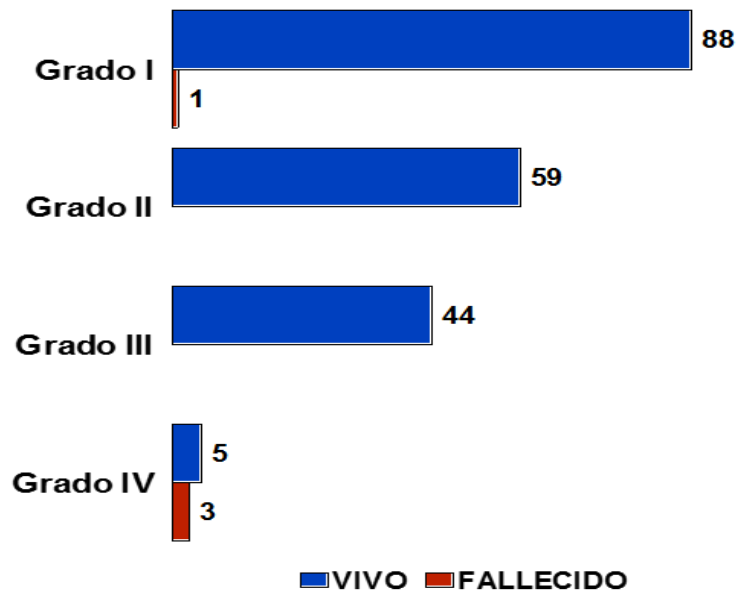
**Tabla 17. Estado de los pacientes al egreso según grado de la HDA al ingreso**

Grado HDA al ingreso	Vivo		Fallecido		Total	
	n	%	n	%	n	%
I	88	98,9	1	1,1	89	100,0
II	59	100,0	-	0,0	59	100,0
III	44	100,0	*	0,0	44	100,0
IV	5	62,5	3	37,5	8	100,0
Total	196	98,0	4	2,0	200	100,0

% calculado sobre el total de cada grado.

Análisis de correspondencia Inercia total= 0,269; 3 gl;  $2\chi= 53,890$ ;  $p= 0,000$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.



Fuente: Tabla 17.

Fig.11. Estado de los pacientes al egreso según el grado de la HDA al ingreso.

**Tabla 18. Distribución de la RAM en los pacientes tratados con ATx**

RAM	n	%
Sí	17	8,5
No	183	91,5
Total	200	100,0

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

**Tabla 19. Desglose tipológico de las RAM según su gravedad y su prevalencia**

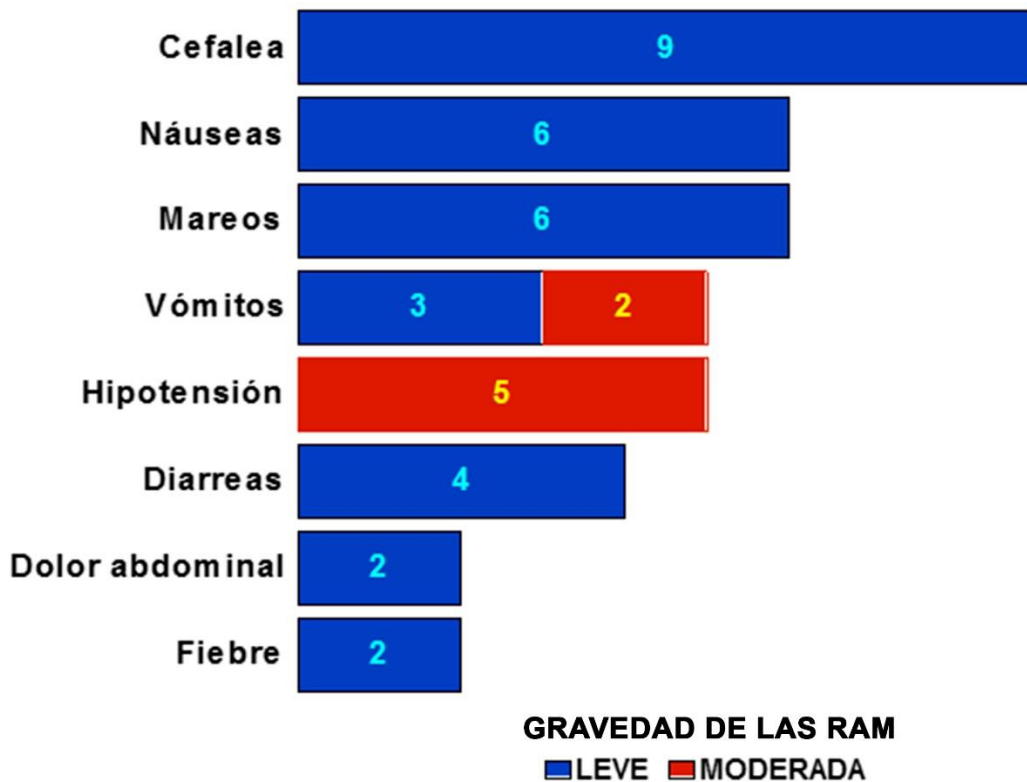
Tipo de RAM	Gravedad de la RAM								Prevalencia Total	
	Leve		Moderada		Grave		Fatal			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefalea	9	23,1	-	0,0	-	0,0	-	0,0	9	4,5
Náuseas	6	15,4	-	0,0	-	0,0	-	0,0	6	3,0
Mareos	6	15,4	-	0,0	-	0,0	-	0,0	6	3,0
Vómitos	3	7,7	2	5,1	-	0,0	-	0,0	5	2,5
Hipotensión	-	0,0	5	12,8	-	0,0	-	0,0	5	2,5
Diarreas	4	10,3	-	0,0	-	0,0	-	0,0	4	2,0
Dolor abdominal	2	5,1	-	0,0	-	0,0	-	0,0	2	1,0
Fiebre	2	5,1	-	0,0	-	0,0	-	0,0	2	1,0
Total	32	82,1	7	17,9	-	0,0	-	0,0	39	100,0

% calculado sobre el total.

Análisis de correspondência Inércia total= 0,7911 7 gl  $X^2= 30,852$ ;  $p= 0,000$ .

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.





Fuente: Tabla 19.

Fig.12. Desglose tipológico de las RAM según gravedad y su prevalencia.

Tabla 20. Imputabilidad de las RAM detectadas

Imputabilidad	n	%	Índice x 100 casos
Definitiva	-	0,0	-
Probable	12	30,8	6,0
Posible	25	64,1	12,5
Condicional	-	0,0	-
No relacionada	2	5,1	1,0
Total	39	100,0	19,5

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

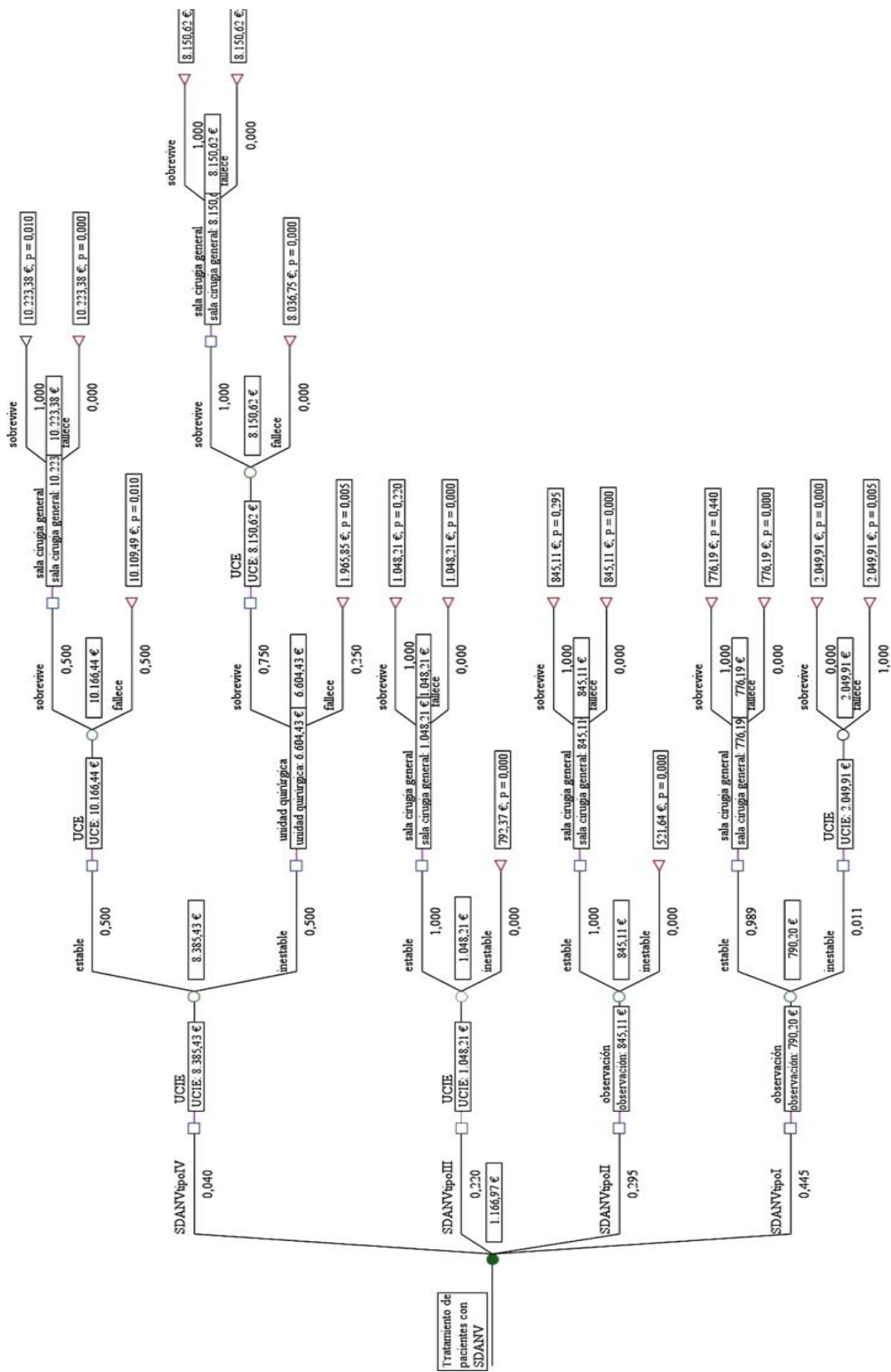
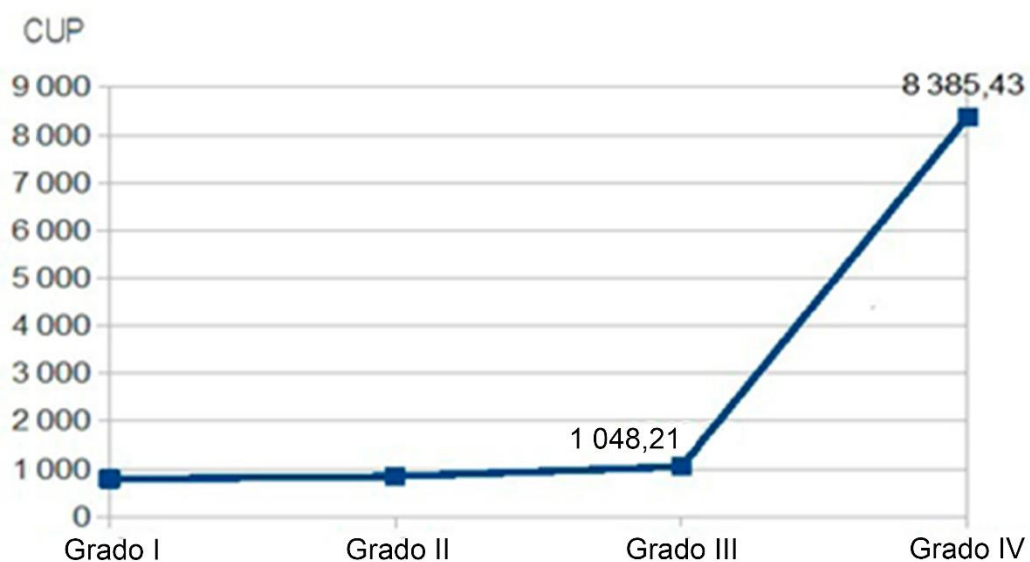


Fig. 13. Árbol de decisión para el cálculo del costo total del tratamiento de la HDA.



Fuente: Árbol de decisión en la figura 13.

Fig.14. Costo institucional promedio modelado según grado de la HDA inicial de los pacientes estudiados.

**Tabla 21. Costo directo institucional de atención a la HDA según servicios de salud recibidos, grado de la hemorragia y la evolución clínica del paciente**

Servicios de salud	Costos en CUP según grado de la HDA del paciente							
	Grado I Estable	Grado I Inestable	Grado II Estable	Grado III Estable	Grado IV Estable	Grado IV Estable Fallece UCE	Grado IV Inestable	Grado IV Inestable que fallece posterior a una intervención quirúrgica
Clasificación	6,43	6,43	6,43	6,43	6,43	6,43	6,43	6,43
Observación	514,64	719,68	514,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
UCIE	0,00	1 323,80	0,00	785,94	996,74	996,74	1 406,82	1 406,82
SCG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	552,60	552,60
Unidad Qca.	0,00	0,00	0,00	0,00	9 106,32	9 106,32	6070,88	0,00
UTI/UCIM	255,12	0,00	324,04	255,84	113,89	0,00	113,89	0,00
Total	776,19	2 049,91	845,11	1 048,21	10 223,38	10 109,49	8 150,62	1 965,85

Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

Servicios de salud	Porcentaje de los costos en CUP según grado de la HDA del paciente							
	Grado I Estable	Grado I Inestable	Grado II Estable	Grado III Estable	Grado IV Estable	Grado IV Estable Fallece UCE	Grado IV Inestable	Grado IV Inestable que fallece posterior a una intervención quirúrgica
<b>Clasificación</b>	<b>0,83</b>	<b>0,31</b>	<b>0,76</b>	<b>0,61</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	<b>0,08</b>	<b>0,03</b>
<b>Observación</b>	<b>66,30</b>	<b>35,11</b>	<b>60,90</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>UCIE</b>	<b>0,00</b>	<b>64,58</b>	<b>0,00</b>	<b>74,98</b>	<b>9,75</b>	<b>9,86</b>	<b>17,26</b>	<b>71,56</b>
<b>Unidad Qca.</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>6,78</b>	<b>28,11</b>
<b>UTI/UCIM</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>89,07</b>	<b>90,08</b>	<b>74,48</b>	<b>0,00</b>
<b>SCG</b>	<b>32,87</b>	<b>0,00</b>	<b>38,34</b>	<b>24,41</b>	<b>1,11</b>	<b>0,00</b>	<b>1,40</b>	<b>0,00</b>
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

% sobre el total de cada grado.

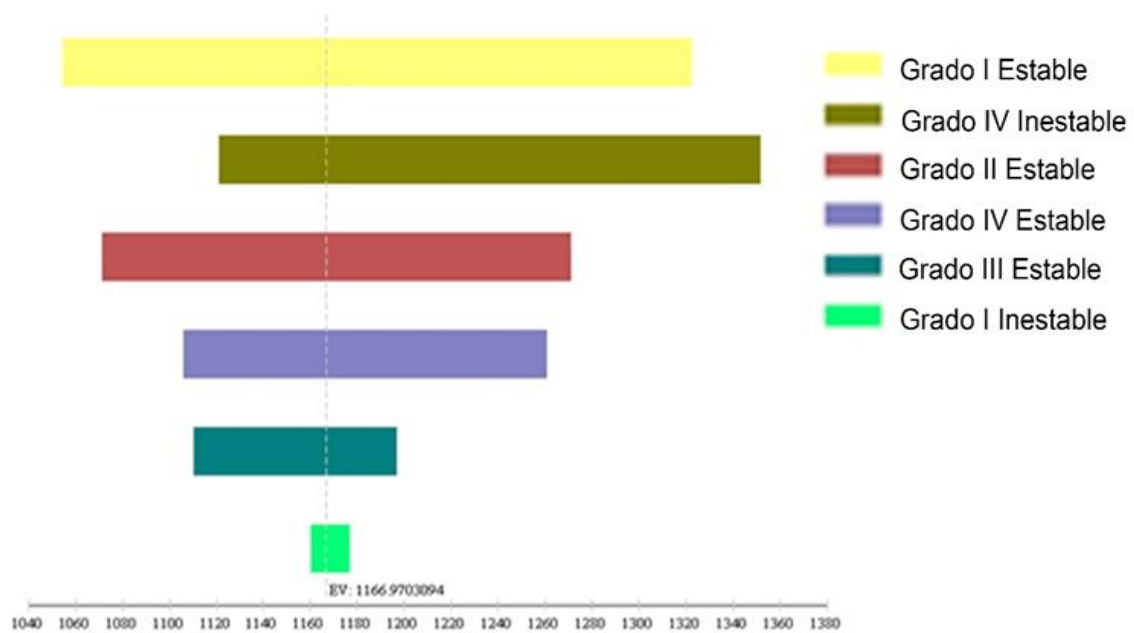
Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.

**Tabla 22. Análisis de sensibilidad. Riesgo según variables evaluadas y valor esperado del costo del HDA**

Paciente	Estadía (días)		Costo (CUP)		Valor esperado Costo CUP		Riesgo
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
Grado I estable	1	9	521,07	1 129,81	1 054,69	1 322,60	0,37
Grado I inestable	1	9	726,11	4 174,24	1 121,44	1 352,25	0,27
Grado II estable	1	10	521,07	1 198,01	1 071,38	1 271,08	0,20
Grado III estable	1	6	792,37	1 184,61	1 106,26	1 260,83	0,12
Grado IV estable	3	12	4 152,5	19 608,85	1 110,69	1 196,98	0,04
Grado IV inestable	4	12	5 115,18	20 502,53	1 160,49	1 177,37	0,00

**CUP: pesos cubanos.**

**Fuente: Historias clínicas y planilla de recolección de datos.**



**Fuente: Tabla 22.**

**Fig. 15. Diagrama de Tornado. Análisis de sensibilidad.**