

# Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. Herzig SJ et al. J Gen Internal Med 2012; 28 (5): 683 – 690.

Santiago Morro, Miguel Ángel García

14 – febrero - 2019

Una regla de predicción clínica (RPC) es un modelo o ecuación matemática que combina diferente información clínica –al menos 2 variables predictoras- para predecir la presencia de una enfermedad o circunstancia, o para pronosticar un desenlace futuro en un grupo heterogéneo de pacientes. Pueden ser, por tanto, diagnósticas (regla de Ottawa para fractura de tobillo) y pronósticas (score APACHE). Su interés radica, mediante una predicción certera, en asistir al clínico en la toma de decisiones en relación a un paciente concreto. Expresa la probabilidad de que un paciente padezca una enfermedad o vaya a desarrollar un evento determinado, pero no necesariamente recomienda una decisión específica. Las RPC son necesarias en áreas donde existe incertidumbre en términos de salud de pacientes (probabilidad de enfermedad grave, de que responda a un tratamiento o sufra efectos adversos) o en términos de uso de recursos sanitarios (intervenciones sanitarias que no ofrecen valor).

## A/ ¿Son válidos los resultados del estudio?

### Preguntas de eliminación

1. ¿La regla responde a una pregunta bien definida?.....**Sí**
  - ¿Se define claramente el tipo de pacientes a los que se aplica la regla?
  - ¿Están adecuadamente descritas las variables predictoras?
  - ¿El desenlace es relevante y tiene sentido? (el desenlace se puede expresar como una probabilidad o un curso de acción)

P: Se refiere a todos los pacientes ingresados en un gran centro médico académico en Boston (EEUU) entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2007, de  $\geq 18$  años y con estancia hospitalaria  $\geq 3$  días. Los enfermos con un diagnóstico principal al alta de hemorragia digestiva (HD) (código CIE-9-CM) fueron excluidos –enfermos que “traían” esa HD a su ingreso-, y también se excluyeron las HD que se produjeron en las primeras 24 horas de ingreso del enfermo. También se excluyeron los enfermos con diagnóstico principal de “cateterismo cardiaco” –porque se someten a dosis altas de medicación antiagregante y anticoagulante de forma puntual, y también se han valorado en otros trabajos-; otros procedimientos intervencionistas o quirúrgicos sí se incluyeron en este trabajo. Se recogió la información de las bases de datos de información médica electrónica de forma prospectiva por motivos clínicos y contiene información paciente –específica de cada ingreso.

Variabes predictoras: están suficientemente descritas:

- Demográficas;
- comorbilidades –variables del índice de comorbilidad de Charlson, y categorizadas por la Agency of Healthcare Research... que incluyen septicemia, neumonía, fallo renal agudo, etc;
- servicio donde está ingresado;
- marcadores de laboratorio de coagulopatía –plaquetas, TTPa, INR-;
- haber recibido algunos fármacos: antiH2 e inhibidores de bomba de protones IBP, AINEs, corticoides sistémicos –dosis altas  $> 200$  mg/día de prednisona o equivalentes; dosis bajas,  $\leq 200$  mg prednisona-; antiagregantes y anticoagulantes;

Estos datos fueron censurados hasta el momento de aparición de la HD. Para datos de laboratorio se eligió el valor más extremo previo al episodio de sangrado, o el más extremo durante toda la hospitalización. Cuando los datos de laboratorio no estaban disponibles, se asumió un valor dentro del intervalo de normalidad.

O: el desenlace es muy relevante, se trata de la presencia de hemorragia gastrointestinal nosocomial fuera de UCI, definido como sangrado visible (hematemesis, aspirado nasogástrico con restos en posos de café, melena o hematoquecia) que ocurre > 24 horas tras ingreso en un enfermo no ingresado en UCI. Se excluyeron sangrados durante la estancia en UCI o en las primeras 48 horas de un traslado procedente de UCI, y sangrados que tienen relación con lesiones de localizaciones distintas del tracto gastrointestinal superior.

## 2. ¿La población a estudio de la que se derivó la regla incluyó a un espectro adecuado de pacientes?.....**SÍ**

- ¿Es adecuado el método de selección de pacientes? (*ambas poblaciones del hospital*)
- ¿Está adecuadamente representado el espectro de pacientes en los que tiene sentido aplicar la regla? (*espectro amplio, ingreso por cualquier causa*)

Son enfermos consecutivos que ingresan en este hospital. Refieren que hubo 136.529 ingresos de pacientes adultos en este centro en el periodo citado. Se excluyeron 56430 enfermos con estancia < 3 días, 1705 enfermos con HD presente en el momento del ingreso, y 2671 enfermos con un código principal de cateterismo cardiaco. Los restantes 75723 pacientes ingresados quedaron disponibles para el análisis. Se aleatorizaron en 2 grupos: un 80% fueron a parar a una cohorte de derivación de la regla (N = 60.578), y el 20% restante a una cohorte de validación de la regla (N = 15.145). Al tratarse de pacientes consecutivos, todo el espectro de pacientes está representado en el estudio. Las características basales de las 2 cohortes, de derivación y validación de la RPC, son idénticas. En la tabla 1 se describen las características de la cohorte de derivación:

- 43% mayores de 60 años,
- 72% de raza blanca,
- 6% antecedente de infarto de miocardio, 16% insuficiencia cardiaca congestiva,
- 15% enfermedad pulmonar crónica,
- 16% diabetes mellitus sin complicaciones (6% con complicaciones),
- 11% fallo renal agudo, 11% fallo renal crónico,
- 12% cáncer;
- 41% de los ingresos en salas médicas, y un 59% en otras salas (Cirugía General, subespecialidades quirúrgicas, Obstetricia – Ginecología, Neurología y Psiquiatría);
- 58% de enfermos toman medicación antiácida;
- 31% toman AINEs / inhibidores de la COX2;
- 10% dosis altas de corticoides (7% dosis bajas);
- y anticoagulación profiláctica con HBPM 50%.

## 3. ¿Se validó la regla en un grupo diferente de pacientes?.....**SÍ**

- No basta con que la regla funcione en la población a partir de la cual se ha derivado.
- La validación se realizó con pacientes similares o distintos a aquellos con los que se generó.

El grupo de paciente en los que se valida la RPC tiene el mismo origen que el grupo de derivación de la regla –se trata de un grupo que se segregó en el momento de inclusión de enfermos en el estudio-. Eso hace que los resultados tengan mucha validez interna, pero baja validez externa (puede ser necesario validar esta RPC en otros grupos de enfermos no análogos a los del trabajo).

## Preguntas de matiz

## 4. ¿Hubo una evaluación ciega del desenlace y de las variables predictoras?.....**SÍ**

- ¿Las personas que valoraban el resultado conocían los datos clínicos?
- ¿Las personas que medían las variables predictoras conocían el desenlace?

Los casos de HD se descubrieron mediante el código CIE-9-CM con revisión posterior del cuadro, para garantizar un 100% de especificidad de este resultado. No parece hacer una valoración parcial de ese resultado de HD (es un resultado “duro”). La valoración de las variables predictoras parece hacerse de forma independiente, en base a comorbilidades (diagnósticos por código CIE-9-CM) y datos de laboratorio; pero no aclara categóricamente esa evaluación ciega de las variables predictoras (no se descarta un sesgo de valoración de variables de laboratorio, por ejemplo, que si el evaluador conocía que un enfermo había tenido un sangrado, buscar “con más ahínco” factores pro-hemorrágicos: alteraciones analíticas más significativas, por ejemplo). Pero al tratarse de una cohorte retrospectiva influye poco saber cuál es el desenlace final.

## 5. ¿Se midieron las variables predictoras y el desenlace en todos los pacientes?.....**SÍ**

- ¿Están bien descritas las exclusiones?
- A veces el desenlace no se puede medir de la misma forma en todos los pacientes.

No se describen pérdidas en el seguimiento de los enfermos. Pero no dice cuántas determinaciones analíticas no se realizaron, y aclara que se imputan datos analíticos normales para pacientes con ausencia de algún dato. Además, se miden esas variables de forma algo distinta porque hay distintos tipos de sangrado: sangrado clínico, evidente, e incluso con necesidad de transfundir concentrados de hemáties.

## 6. ¿Se describen los métodos de derivación y validación de la regla?.....**SÍ**

- ¿Se incluyen las variables importantes y los criterios de positividad?
- ¿Se describe la reproducibilidad de las medidas?

Se usó la prueba exacta de Fisher para valorar las asociaciones no ajustadas entre los factores de riesgo posibles y la HD. Posteriormente se usó una regresión logística multivariante para modelar la asociación entre los factores de riesgo posibles y la presencia de HD. Se incluyeron varias variables multicategóricas:

- Toma de corticoides nula (grupo de referencia), dosis bajas y dosis altas;
- Coagulopatía (plaquetas < 50000/mm<sup>3</sup>, INR>1,5, TTPa > 2 veces el valor control, uso anticoagulante que no altera pruebas de hemostasia –enoxaparina > 60 mg/día o fondaparinux-) y toma de antiagregantes: se definieron 6 categorías, la basal fue la ausencia de coagulopatía y la no toma de antiagregante.
- La edad se dicotomizó en menores y >= 60 años para facilitar el desarrollo del modelo.

Se usó la cohorte de derivación para desarrollar el modelo de regresión logística multivariante incluyendo todas las variables predictoras posibles,, y se retuvieron en el modelo final sólo las que consiguieron una significación estadística (p<0,05). Se usó el área bajo la curva ROC (estadístico c) para valorar el rendimiento de la RPC en las cohortes de derivación y validación. El odds ratio (OR) de las variables con una relación independiente y significativa con la HD nosocomial se usó para construir el índice de riesgo (*score risk*); cada OR se convirtió en puntos redondeando al número entero más cercano, y se obtuvo un score risk de cada paciente individual. La variable de toma de medicación antiácida se incluyó en el modelo final multivariante, se excluyó esta variable del cálculo del score de riesgo; por ello, el score de riesgo final representa el riesgo de sangrado en ausencia de medicación supresora de ácido. Para obtener representaciones de riesgo junto con el efecto de medicación supresora de ácido, se determinó el riesgo de sangrado estratificado por la toma de medicación supresora de ácido, y se determinó el número necesario de enfermos a tratar (NNT) con medicación antiácida para evitar un episodio de HD en cada categoría.

Usa el índice de Youden (suma de sensibilidad + especificidad – 1), es decir, elige el valor que maximiza la sensibilidad más especificidad.

## B/ ¿Cuáles son los resultados?

### 7. ¿Se puede calcular el rendimiento de la prueba?

- Los resultados puede presentarse como: S, E, LR+, LR-, curva ROC, curvas de calibración, etc.

No da valores de sensibilidad (S) ni especificidad (E), pero sí da el valor de la regla con odds ratios (OR), y pueden calcularse esos valores de S y E con curvas ROC (S vs 1-E).

## 8. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

- Es el momento de reflexionar sobre el tamaño de la muestra y el número de variables de la RPC.
- ¿Es suficientemente robusta la regla? (se ha intentado refinar: análisis de sensibilidad, etc)

Se obtienen los valores de esos coeficientes con un modelo de regresión logística, en el que la variable respuesta Y es la probabilidad de sangrar (sangrado SÍ o NO); obtiene una OR para cada variable que entra en la regla de predicción clínica (RPC) (en una regresión de Cox, con sentido temporal, obtendríamos hazard ratios HRs en lugar de ORs).

El tamaño muestral N = 60.000 pacientes parece suficiente. La idea es que la regla sea cuanto más simple mejor.

Al 58% de ingresos se les pautó tratamiento supresor del ácido (81% de ellos IBP y 29% antiH2, en muchos casos los 2!!). Ocurrió HD en el ingreso hospitalario en 203 pacientes (0,27% de ingresos). Los factores de riesgo evaluados se describen en la tabla 2, y la RPC se indica en la tabla 3.

Factor de riesgo	OR	Puntos
Edad > 60 años	2,2 (1,5 - 3,2)	2
Género masculino	1,6 (1,2 - 2,2)	2
Fallo renal agudo	1,9 (1,3 - 2,7)	2
Enfermedad hepática	2,1 (1,3 - 3,3)	2
Sepsis	1,6 (1,03 - 2,4)	2
Anticoagulación profiláctica	1,7 (1,2 - 2,4)	2
Coagulopatía (datos de laboratorio, medicación)	2,6 (1,6-4,2) hasta 3,3 (1,6 - 7,1), sin o con toma de 1 ó 2 antiagregantes	3
Planta Medicina	2,8 (1,8 - 4,2)	3

Los valores de S, E, CP+ y CP- obtenidos en cada nivel de resultado de la RPC son los siguientes, con cálculos de la cohorte global:

Resultado de la RPC < 6 (test negativo) o >= 6 (positivo):

PRUEBAS CON RESULTADO DICOTÓMICO			
ÍNDICE	CARACTERÍSTICA EVALUADA		
	PRESENTE (Prueba de referencia +)	AUSENTE (Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	180	57	237
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	32709	44777	77486
	32889	44834	77723
			IC 95%
Sensibilidad	0,5%		0,5% a 0,6%
Especificidad	99,9%		99,8% a 99,9%
Valor predictivo positivo	75,9%		70,1% a 80,9%
Valor predictivo negativo	57,8%		57,4% a 58,1%
Proporción de falsos positivos	0,1%		0,1% a 0,2%
Proporción de falsos negativos	99,5%		99,4% a 99,5%
Exactitud	57,8%		57,5% a 58,2%
Odds ratio diagnóstica	4,32		3,21 a 5,83
Índice J de Youden	0,0		
CPP o LR(+)	4,30		3,20 a 5,80
CPN o LR(-)	1,00		0,99 a 1,00
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	42,3%		

Resultado de la regla < 8 (negativo) o >= 8 (positivo):

PRUEBAS CON RESULTADO DICOTÓMICO			
ÍNDICE	CARACTERÍSTICA EVALUADA		
	PRESENTE	AUSENTE	
	(Prueba de referencia +)	(Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	145	18203	18348
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	92	57283	57375
	237	75486	75723
	IC 95%		
Sensibilidad	61,2%	54,8% a 67,2%	
Especificidad	75,9%	75,6% a 76,2%	
Valor predictivo positivo	0,8%	0,7% a 0,9%	
Valor predictivo negativo	99,8%	99,8% a 99,9%	
Proporción de falsos positivos	24,1%	23,8% a 24,4%	
Proporción de falsos negativos	38,8%	32,8% a 45,2%	
Exactitud	75,8%	75,5% a 76,1%	
Odds ratio diagnóstica	4,96	3,82 a 6,44	
Índice J de Youden	0,4		
CPP o LR(+)	2,54	2,29 a 2,81	Taylor Miettinen
CPN o LR(-)	0,51	0,44 a 0,60	Taylor Miettinen
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	0,3%		

Resultado de la regla < 10 (negativo) o >= 10 (positivo):

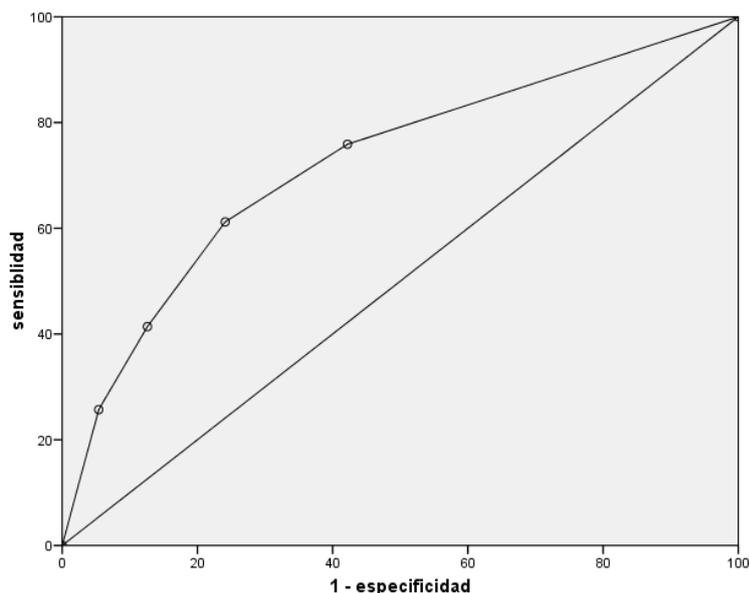
PRUEBAS CON RESULTADO DICOTÓMICO			
ÍNDICE	CARACTERÍSTICA EVALUADA		
	PRESENTE	AUSENTE	
	(Prueba de referencia +)	(Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	98	9518	9616
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	139	65968	66107
	237	75486	75723
	IC 95%		
Sensibilidad	41,4%	35,3% a 47,7%	
Especificidad	87,4%	87,2% a 87,6%	
Valor predictivo positivo	1,0%	0,8% a 1,2%	
Valor predictivo negativo	99,8%	99,8% a 99,8%	
Proporción de falsos positivos	12,6%	12,4% a 12,8%	
Proporción de falsos negativos	58,6%	52,3% a 64,7%	
Exactitud	87,2%	87,0% a 87,5%	
Odds ratio diagnóstica	4,89	3,77 a 6,33	
Índice J de Youden	0,3		
CPP o LR(+)	3,28	2,81 a 3,82	Taylor Miettinen
CPN o LR(-)	0,67	0,60 a 0,75	Taylor Miettinen
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	0,3%		

Resultado de la regla < 12 (negativo) o >= 12 (positivo):

PRUEBAS CON RESULTADO DICOTÓMICO			
ÍNDICE	CARACTERÍSTICA EVALUADA		
	PRESENTE	AUSENTE	
	(Prueba de referencia +)	(Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	61	4091	4152
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	176	71395	71571
	237	75486	75723
	IC 95%		
Sensibilidad	25,7%	20,6% a 31,7%	
Especificidad	94,6%	94,4% a 94,7%	
Valor predictivo positivo	1,5%	1,1% a 1,9%	
Valor predictivo negativo	99,8%	99,7% a 99,8%	
Proporción de falsos positivos	5,4%	5,3% a 5,6%	
Proporción de falsos negativos	74,3%	68,3% a 79,4%	
Exactitud	94,4%	94,2% a 94,5%	
Odds ratio diagnóstica	6,05	4,51 a 8,11	
Índice J de Youden	0,2		
CPP o LR(+)	4,75	3,82 a 5,91	Taylor Miettinen
CPN o LR(-)	0,79	0,73 a 0,85	Taylor Miettinen
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	0,3%		

La curva ROC construida con los valores de S y E construidos con la población global es la siguiente, con un área bajo la curva de 0,78.

Valor de positividad de la RPC	S	E	1-E
6	75,9	57,8	42,2
8	61,2	75,9	24,1
10	41,4	87,4	12,6
12	25,7	94,6	5,4



Se plantean los autores hacer un análisis de sensibilidad según 2 elementos:

- La presencia de HD clínicamente significativa (N = 159): en este caso, el estadístico c (el equivalente al área bajo la curva ROC) tiene un valor de 0,79.
- Y pacientes sin exposición previa a fármacos antiácidos (N = 31.629) –elimina el factor de confusión de la toma de ácido; queremos conocer el riesgo de HD a priori, sin toma de fármacos antiácidos-: en este otro caso, el estadístico c tiene un valor de 0,88.

Las tablas 4 y 5 son algo enrevesadas.

La tabla 4 expone en la cohorte global (todos los enfermos) dentro de cada categoría estanca de riesgo (bajo  $\leq 7$  puntos; bajo – medio 8-9; alto – medio 10-11; alto  $\geq 12$ ) el NNT entre los enfermos que llevan profilaxis farmacológica y los que no la llevan para prevenir un episodio de hemorragia digestiva nosocomial: por ejemplo, en el grupo low-medium risk,  $0,67 - 0,49 = 0,18\%$  de reducción absoluta de riesgo;  $NNT = 1/0018 = 556$ . A mayor riesgo de sangrado, NNT menores –o mayor sentido clínico para iniciar protección con antiácido-.

La tabla 5 es análoga, pero describe los niveles crecientes de gravedad (score de nuestra RPC creciente:  $\geq 6$ ,  $\geq 8$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 12$ ) con categorías inclusivas. Dicho de otro modo, los enfermos de la categoría de mayor riesgo ( $\geq 12$ ) están incluidos en la anterior ( $\geq 10$ ), y éstos a su vez en la anterior ( $\geq 8$ ). Los resultados análogos a los referidos en el apartado anterior.

## C/ ¿Son los resultados aplicables al escenario?

### 9. ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la RPC y su interpretación?

- Considera si el ámbito de estudio es demasiado diferente al del escenario.

Se trata de un espectro amplio de enfermos que acude al hospital. A priori, los resultados de este trabajo podrían deber aplicarse a nuestro enfermo del caso clínico, Rafael. Los cálculos de NNT se derivan de la efectividad del tratamiento. El cálculo de los NNH (número necesario para producir un daño, "harm") se relaciona con la incidencia de efectos adversos en no expuestos. Podremos realizar generalización a otras poblaciones con precaución. Incluso podría realizarse tanto en enfermos de salas médicas como en salas de especialidades quirúrgicas.

#### **10. ¿Es aceptable la prueba en este caso?**

- Considera la facilidad de uso, la disponibilidad de la RPC y los costes.
- Considera si la RPC tiene sentido clínico.

La respuesta a ambas preguntas es afirmativa: es sencilla de realizar, con datos clínicos y analíticos accesibles; y tiene sentido clínico, son valores que tienen plausibilidad biológica.

#### **11. ¿Modificarán los resultados la conducta clínica, los resultados en salud o los costes?**

- Desde la perspectiva del escenario, si la RPC no va a cambiar la actitud la RPC es (al menos) inútil.
- Al margen de tu opinión, puede haber estudios que exploren el impacto de la RPC sobre costes o sobre resultados en salud.
- Considera cómo cambia tu estimación inicial tras aplicar la RPC, y cómo afecta esto al umbral de acción.

Tener en cuenta esta RPC en la toma de decisiones podría apoyar la decisión de dejar de dar medicación protectora gástrica en enfermos con bajo riesgo de hemorragia digestiva.

Un elemento que no se tienen en cuenta en la valoración de estos enfermos es la incidencia de neumonía nosocomial. Se ha visto una relación directa entre la frecuencia de toma de inhibidores de bomba de protones y la incidencia de neumonía nosocomial. Quizá este elemento se podría haber valorado.

En el caso de Rafael:

- Inicialmente, en el momento del ingreso Rafael tiene 7 puntos (2 por > 60 años, 2 por varón, y 3 por ingreso en planta médica) , y cuando la situación se deteriora, coincidiendo con la presencia de HD, llega hasta 11 puntos (2 puntos por fallo renal agudo y 2 por sepsis añadidos a los previos). En este caso, vemos que ese riesgo bajo inicial (tabla 4) probablemente no justificaría iniciar la profilaxis gástrica.
- Quizá tenga sentido clínico reevaluar la situación y el riesgo de HD del enfermo conforme van pasando los días. A recordar que la RPC se construye con los datos peores durante la estancia del enfermo en el hospital.
- No está clara la indicación de endoscopia digestiva.