

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



Proyecto de investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad  
Profesional de Médico Especialista en GASTROENTEROLOGÍA

Modalidad: Residentado Médico

**TASA DE HEMORRAGIA RECURRENTE DEL OMEPRAZOL A DOSIS  
INTERMITENTE COMPARADO CON EL OMEPRAZOL EN INFUSIÓN  
CONTINUA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR  
ÚLCERA PÉPTICA CON ESTIGMAS DE ALTO RIESGO**

**AUTOR:**

**AGUSTÍN LESCOANO YACILA**

**ASESOR:**

**DR CESAR MORALES RODRIGUEZ**

**Trujillo – Perú**

**2020**

## ESQUEMA DE PROYECTO DE TESIS

### I. GENERALIDADES

#### 1. Título

Tasa de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente comparado con el omeprazol en infusión en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo.

#### 2. Equipo investigador

2.1 Autor: Agustín Lescano Yacila. Médico residente de Gastroenterología.

2.2 Asesor: Dr. César Augusto Morales Rodríguez. Gastroenterología.

#### 3. Tipo de investigación

2.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

2.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Experimental.

#### 4. Área o línea de investigación

Línea 3: Cáncer y enfermedades no transmisibles (RR N°3350-2016-R-UPAO)

#### 5. Unidad Académica

Segunda Especialización de Medicina

#### 6. Institución y localidad donde se desarrollará el proyecto.

Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray – Trujillo.

#### 7. Duración del proyecto.

7.1 Fecha de inicio: julio 2019.

7.2 Fecha de término: agosto 2021.

## **8. Resumen ejecutivo del proyecto de tesis**

El presente proyecto de investigación tiene como objetivo de determinar si existen diferencias entre la tasa de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente comparada con el omeprazol en infusión continua en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo luego de realizar la terapia endoscópica, que acudan por el servicio de Emergencia del Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray. Para ello se formarán dos grupos: el primero de ellos recibirá Omeprazol en dosis intermitente (80 mg en bolo y 40 mg endovenoso cada 12 horas por tres días) o en infusión (80 mg en bolo y luego 8mg/hora por 72 horas); estimando la tasa de hemorragia recurrente a las 72 horas. Se obtendrán los datos de distribución de frecuencias para la variable cualitativa y se realizará prueba z de comparación de proporciones, la significancia estadística se considera al 5% ( $p < 0.05$ ). Posteriormente se presentaron los resultados.

Palabras claves: Hemorragia digestiva alta, úlcera péptica, omeprazol.

## II.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 1. Planteamiento del problema.

La hemorragia digestiva se define como la pérdida sanguínea del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el recto, y se clasifica como hemorragia digestiva alta (HDA), que representa el 83% y la hemorragia digestiva baja el 17% de los sangrados gastrointestinales. La HDA se produce en un 45% en personas mayores de 60 años, con una relación varón/mujer de 1,7:1, y tiene una mortalidad que varía del 5 al 10%<sup>1</sup>. En países occidentales la incidencia es de 50-170 por 100 000 personas, originando cuantiosos gastos en salud<sup>2</sup>. Uno de los métodos empleados para poder descubrir la causa de la HDA y establecer el pronóstico y tratamiento posterior, es la endoscopia digestiva alta<sup>3</sup>.

Una de las principales causas de hemorragia digestiva es la úlcera péptica, que puede ser gástrica o duodenal; llegando a constituir el 45.6% de todas las hemorragias digestivas altas, según un estudio descriptivo realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati en Lima entre los años 2013-2014<sup>4</sup>.

La hemorragia digestiva por ulcera péptica es una emergencia médica que necesita atención inmediata. Es una enfermedad que abarca un espectro variable de enfermedades pudiendo ser leve, sin compromiso hemodinámico o puede ser muy grave, con choque y muerte<sup>5</sup>. Es por ello que una endoscopia terapéutica oportuna realizada en paciente con ulcera péptica de alto riesgo

(sangrado activo o vaso visible) constituye la piedra angular para el manejo de esta patología; así como también el tratamiento posterior con omeprazol, ya sea en dosis intermitente (80 mg en bolo y 40 mg endovenoso cada 12 horas por tres días) o en infusión (80 mg en bolo y luego 8mg/hora por 72 horas), para evitar la hemorragia recurrente<sup>6</sup>.

En nuestro Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray de la ciudad de Trujillo, la hemorragia digestiva por úlcera péptica es una patología común en el servicio de emergencia, realizando un manejo endoscópico inicial en caso se requiera; y para evitar la hemorragia recurrente se utiliza el omeprazol, de acuerdo a la preferencia del médico tratante, utilizándolo en dosis intermitente o en infusión, sin seguir un protocolo establecido. Por lo que sería importante disponer de los resultados del presente estudio para permitir el manejo uniformizado en cuanto a la forma de administrar omeprazol luego de la endoscopia terapéutica.

## PROBLEMA

¿Existe diferencia en las tasas de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente comparado con el omeprazol en infusión en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo en el Hospital Base Víctor Lazarte Echeagaray?

## 2. Antecedentes del problema.

Utt M, et al, (Finlandia 2001) realizaron un estudio prospectivo randomizado doble ciego, en paciente con sangrado digestivo por ulcera péptica, en quienes se comparó una dosis intermitente de omeprazol (60 mg en 72 horas) con una dosis alta de omeprazol (80 mg en bolo más 8 mg por hora en 72 horas) como prevención para nuevo sangrado luego de la terapia endoscópica inicial; incluyeron a 73 pacientes en la dosis regular y 69 paciente en la dosis alta. Se determinó las diferencias en las dosis de omeprazol (intermitente o en infusión) utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher; seis (8.2%) de los 73 pacientes que recibieron la dosis intermitente de omeprazol y 8 (11,6%) de los 69 pacientes que recibieron la dosis alta de omeprazol presentaron hemorragia recurrente ( $P = 0,002$  para equivalencia, límite de equivalencia 0.15), concluyendo que la dosis intermitente de omeprazol es tan exitosa como la dosis en infusión en la prevención de hemorragia recurrente en ulcera péptica<sup>7</sup>.

Cheng H, et al. (Taiwán 2005), realizaron un ensayo clínico aleatorizado, en donde se buscó determinar si la infusión de omeprazol en dosis alta (200 mg) mejoraba el control de hemorragia recurrente comparada con dosis baja de omeprazol (80 mg) en paciente con úlcera péptica sangrante sometidos a terapia endoscópica, se incluyeron a 105 pacientes aleatorizados en grupos de dosis alta ( $n = 52$ ) y dosis bajas ( $n = 53$ ), la Prueba de Chi-cuadrado para comparar las tasas de nuevas hemorragias recurrentes entre los dos grupos del estudio, a las 72 horas las tasas de hemorragia recurrente fue de 15,4% (dosis alta) y 11,3% (dosis baja) con un  $P=0.75$ , concluyendo que el riesgo de hemorragia

recurrente al tercer días en pacientes con úlcera péptica sangrante no mejoró con dosis altas en comparación a dosis bajas de omeprazol<sup>8</sup>.

Andriulli A, et al, (Italia 2008) realizaron un estudio aleatorizado multicéntrico en donde se comparó la tasa de hemorragia recurrente en pacientes con úlcera péptica sangrante tratados endoscópicamente y posteriormente aleatorizados para recibir Inhibidores de Bomba de Protones intravenosos de acuerdo con un régimen intensivo (bolo de 80 mg seguido de 8 mg / h como infusión continua para 72 h) o un régimen estándar (bolo de 40 mg al día seguido de infusión salina durante 72 h), los datos categóricos se expresaron como proporciones (%), los valores de P se obtuvieron de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, encontrando hemorragia recurrente en 28 de 238 pacientes (11.8%) que recibieron el tratamiento intensivo, y en 19 de 236 (8.1%) pacientes que recibieron el tratamiento estándar (P = 0.18), concluyendo que después de la hemostasia endoscópica de úlceras hemorrágicas, la infusión de Inhibidores de Bomba de Protones en dosis estándar fue tan efectiva como un régimen de dosis altas para reducir el riesgo de hemorragia recurrente<sup>9</sup>.

Neumann I, et al, (Canadá 2013) en una revisión sistemática en Cochrane, agruparon 13 estudios aleatorizados y randomizado que incluyeron a 1716 pacientes, en donde comparaban tasas de hemorragia recurrente en pacientes con hemorragia por ulcera péptica sangrante de la endoscopia terapéutica con dosis altas de Inhibidores de Bomba de Protones (600 mg o más en 72 horas) con dosis no altas (menos de 600 mg en 72 horas) luego de 72 horas, con un

RR 1.27 (95% CI 0.96 - 1.67); siendo este resultado compatible a la no diferencia entre estos dos regímenes de Inhibidores de bomba de Protones<sup>10</sup>.

Adames E et al, (Panamá 2014) realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado simple ciego, donde se comparó la hemorragia recurrente de omeprazol a dosis regular (40 mg intravenoso cada 12 horas) con omeprazol en infusión (8 mg por hora) por 72 horas (también 7 y 30 días) también se comparó a los 7 y 30 días en pacientes con HDA por úlcera péptica sangrante, incluyendo 96 pacientes, 50 de ellos en el grupo de dosis intermitente y 46 en el grupo de dosis en infusión (muestras estimadas con tasas esperadas de hemorragia recurrente de 30% y 8%, respectivamente), se comparó la estimación de tasa de hemorragia recurrente entre cada uno de los grupos, se consideró diferencias estadísticamente significativa si la  $p < 0.05$  e intervalo de confianza de 95%, en el grupo a dosis regular a las 72 horas se encontró 2% de hemorragia recurrente y en el grupo de dosis en infusión se encontró un 4.3%, con una  $p=0.605$ , por lo tanto si hallar diferencias entre estos dos regímenes de omeprazol<sup>11</sup>.

Sachar H, et al, (Estados Unidos de América 2014) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorios de pacientes con úlcera péptica con estigmas endoscópicos de alto riesgo (sangrado activo, vaso visible no sangrante), comparando dosis intermitentes de inhibidores de bomba de protones y el régimen actualmente recomendado (80 mg intravenoso dosis en bolo seguido de una infusión de 8 mg/h durante 72 horas), incluyendo 13 estudios aleatorizados, el resultado primario fue la hemorragia recurrente a los



7 días, pero también se evaluó a los 3 y 30 días, la razón de riesgo de hemorragia recurrente dentro de los 7 días para la infusión intermitente versus bolo de Inhibidores de Bomba de Protones fue de 0,72 (límite superior del IC del 95% a 1-sided, 0,97) y la diferencia de riesgo absoluto fue -2,64% (límite superior del 95% a 1-sided CI, -0.28%, que está muy por debajo del margen de no inferioridad predefinido del 3%). Las razones de riesgo de hemorragias recurrente dentro de los 3 días y 30 días, la mortalidad y las intervenciones urgentes fueron inferiores a 1, lo que indica que ninguna estimación resumida mostró un mayor riesgo con la terapia intermitente, los límites superiores del IC del 95% para las diferencias de riesgo absoluto fueron inferiores al 1,50% para todos los resultados de hemorragia predefinidos. concluyendo que la terapia intermitente es tan efectiva como la terapia en infusión en pacientes con tratamiento endoscópico y con alto riesgo de sangrado. Recomendando una revisión de las pautas actuales de este tipo de recomendación en las guías vigentes<sup>12</sup>.

Chwiesko A, et al, (Polonia 2016) en un estudio prospectivo randomizado, doble ciego, donde comparaba como influían diferente dosis de omeprazol sobre el pH gástrico en paciente con hemorragia digestiva alta no variceal; luego de ser sometidos a terapia endoscópica se asignaron a los pacientes a dos grupos: dosis en bolo de omeprazol 40 mg cada 12 horas por 72 horas y una infusión continua de omeprazol a 8mg/hora por 72 horas, evaluando su efectividad en mantener alto el pH gástrico (>4); para hacer comparaciones entre los grupos, se utilizó la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas; se analizaron

41 paciente (18 en el grupo de infusión de omeprazol y 23 en el grupo de bolo de omeprazol), a las 72 horas la mediana del porcentaje de tiempo con un pH intragástrico > 4.0 fue mayor en el grupo de infusión que en el grupo de bolo de omeprazol (100% vs 87.6%, P = 0.006)<sup>13</sup>.

### **3. Justificación del proyecto**

En nuestro medio HDA por úlcera péptica es muy frecuente, siendo una de las causas principales de ingreso por el servicio de emergencia. Por lo tanto, los beneficios para desarrollar esta investigación son, los siguientes:

- Desde el punto de vista del valor teórico no existen a nivel nacional, regional o local estudios que aborden las diferentes dosis de tratamiento del omeprazol en pacientes con úlcera péptica sangrante luego de la terapia endoscópica inicial, siendo los resultados importantes para iniciar a tomar decisiones posteriores en el manejo de este tipo de pacientes.
- Desde la conveniencia económica la utilización del omeprazol a dosis intermitente mejoraría costos en comparación a la utilización de insumos (equipo infusor) y tiempo utilizado por parte del personal de enfermería utilizado en aplicar el omeprazol en infusión continua.
- Desde el punto de vista de la relevancia social, la comodidad del paciente permanecer con una línea de infusión continua por tres días limitaría su grado de actividad, brindando el manejo con dosis intermitente mayor facilidad para el paciente.

Los resultados que esperamos en el presente estudio es demostrar que no existe una mayor tasa de hemorragia recurrente al utilizar la dosis intermitente en comparación a la infusión continua de omeprazol en pacientes con úlcera péptica sangrante luego de la endoscopia terapéutica. Actualmente existen especialistas en la práctica clínica en nuestro hospital que apoya el uso de omeprazol en infusión continua sobre la dosis intermitente. Permitiendo posteriormente la implementación de un protocolo para el manejo de HDA por úlcera péptica que aborde el tratamiento con omeprazol luego de la endoscopia terapéutica.

#### **4. Objetivos.**

##### **4.1 Objetivo general.**

Comparar la tasa de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente con el omeprazol en infusión en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray Trujillo, julio 2020 - junio 2021.

##### **4.2 Objetivos específicos**

- Determinar la tasa de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray Trujillo, julio 2020 - junio 2021.

- Determinar la tasa de hemorragia recurrente del omeprazol en infusión continua en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray Trujillo, julio 2020 - junio 2021.

## **5. Marco teórico**

La HDA hace referencia al sangrado procedente de esófago, estómago y duodeno. Es una de las principales causas de atención en los servicios de emergencia alrededor del mundo. Clínicamente se caracteriza por la presencia de melena, hematemesis y/o hematoquecia, las cuales pueden ir acompañadas según la pérdida sanguínea de inestabilidad hemodinámica en los casos severos, con la necesidad de transfusiones sanguíneas. Actualmente las guías hacen una diferencia entre HDA variceal y no variceal sobre todo por las diferencias en el manejo endoscópico. Las causas de HDA no variceal incluye a la úlcera péptica en 28 58% (úlcera duodenal 17% - 37% y úlcera gástrica del 11% - 24%), enfermedad erosiva del esófago, estómago y duodeno en un 1% - 47%, Síndrome de Mallory–Weiss, 4%–7%; malignidad del tracto gastrointestinal superior, 2%–4%; otros diagnósticos, 2%–7%; o causa no identificada, 7%–25%. El manejo de esta entidad ha mejorado con el avance de nuevas técnicas endoscópicas y el arsenal terapéutico<sup>14</sup>.

La úlcera péptica es un defecto de la mucosa gástrica o duodenal mayor a 5mm que se extienden a través de la muscular de la mucosa. Su etiología es multifactorial y parte del desequilibrio entre los factores protectores y agresores

(acidez gástrica, infección por *Helicobacter pylori*, uso de Antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, tabaco) en la mucosa gastrointestinal<sup>15</sup>. La úlcera duodenal es más frecuente teniendo una incidencia anual que oscila entre un 0.04% y el 2.4%, en comparación con la úlcera gástrica cuya incidencia va de 0.02% y un 0.34%. Las principales complicaciones de la enfermedad de la úlcera péptica incluyen perforación y sangrado, y la mejora en el tratamiento médico ha hecho que la obstrucción sea crónica sea un evento raro, siendo la más frecuente el sangrado. La úlcera péptica sigue siendo un problema importante de asistencia sanitaria, que puede consumir considerables recursos financieros<sup>16</sup>.

El manejo inicial del paciente con úlcera péptica sangrante, consiste en la aplicación de medidas para lograr la estabilización hemodinámica, el nivel de hemoglobina debe manejarse entre 7 y 9 g/dL, y para lograrlo se puede utilizar la transfusión de paquetes globulares, asimismo la corrección de alteraciones de la hemostasia son reconocidas intervenciones en pacientes con HDA por úlcera péptica. Por último, la evaluación del riesgo pre-endoscópico para la adecuada clasificación del paciente de acuerdo a parámetros clínicos como edad, comorbilidades, estado hemodinámico entre otros<sup>17</sup>.

Las guías actuales remarcan la importancia de la endoscopia precoz, definida como aquella endoscopia realizada en las primeras 24 horas luego de los esfuerzos para optimizar los parámetros hemodinámicos. En dicha endoscopia los estigmas de riesgo deben registrarse ya que predicen el riesgo de hemorragia recurrente, de acuerdo a la siguiente clasificación<sup>18</sup>:

- Estigmas de alto riesgo de hemorragia recurrente: sangrado activo a chorro (Forrest Ia), sangrado activo por rezumamiento (Forrest Ib), vaso visible no sangrante (Forrest IIa)<sup>18</sup>.
- Estigmas de bajo riesgo de hemorragia recurrente: mancha plana (Forrest IIb), lecho limpio (Forrest III)<sup>18</sup>.
- En caso de coagulo adherido (Forrest IIb), se recomienda remover el coagulo y reclasificar posteriormente en ulcera con estigmas de alto o bajo riesgo<sup>18</sup>.

En el caso de las úlceras pépticas con estigmas de alto riesgo de hemorragia recurrente, se aplica terapia endoscópica a través de las siguientes técnicas: terapia farmacológica: inyectoterapia con adrenalina 1/10000 en cuatro cuadrantes; terapia térmica, probeta caliente o aplicación de argón plasma; terapia mecánica, aplicación de hemoclips; o la combinación de las terapias anteriores. En caso de las úlceras con estigmas de bajo riesgo no se someten a terapia endoscópica y se puede reiniciar la vía oral y alta precoz. En caso de no responder a la terapia endoscópica existe la posibilidad que este tipo de paciente llegue a manejo quirúrgico<sup>19</sup>.

En cuanto al manejo post-endoscópico en el caso de las pacientes en quienes se ha realizado algún tipo de terapia endoscópica, la mayoría de guías coincide en el manejo con Inhibidores de Bomba de Protones

endovenosos por un lapso de 72 horas, ya que este tipo de medicamentos permite llevar el pH gástrico por encima de 4 lo que permite la estabilización del coagulo y la disminución de la posibilidad de hemorragia recurrente, la disminución de la mortalidad, disminución de días de estancia hospitalaria y la necesidad de transfusión. El omeprazol es uno de los primeros fármacos que demostró su superioridad frente a otros fármacos. Si bien existe consenso acerca de la utilidad de estos persiste la controversia sobre cuál es la dosis óptima, surgiendo la dosis intermitente de omeprazol (80 mg en bolo y 40 mg endovenoso cada 12 horas por tres días) o en infusión (80 mg en bolo y luego 8mg/hora por 72 horas) en la prevención de la recurrencia del sangrado<sup>20</sup>. La forma de administración en la mayoría de las guías favorece la aplicación de omeprazol en infusión frente al omeprazol a dosis intermitente<sup>17,18,19,20</sup>, incluyendo guías nacionales<sup>21</sup>.

#### **Definición de términos:**

**Hemorragia digestiva alta:** Se define al sangrado procedente de esófago, estómago y duodeno.

**Úlcera péptica:** Se define como un defecto de la mucosa gástrica o duodenal mayor a 5mm que se extienden a través de la muscular de la mucosa.

**Úlcera péptica de alto riesgo:** Se define como aquella úlcera péptica con los siguientes hallazgos sangrado activo a chorro (Forrest Ia), sangrado activo por rezumamiento (Forrest Ib), vaso visible no sangrante (Forrest IIa).

**Endoscopia terapéutica:** Se define como aquella endoscopia realizada a paciente con úlcera péptica de alto riesgo en donde se aplicó terapia farmacológica, térmica, mecánica, o combinación de ellas; en la que se evidenció cese del sangrado.

**Hematemesis:** Se define como la expulsión de vómito con sangre procedente del esófago, estómago o duodeno.

**Melena:** Se define como la presencia de heces pastosas de color negro o alquitranoso.

**Hematoquecia:** Se define como la emisión de sangre rojo-vinosa de forma aislada o junto con las heces.

## 6. Hipótesis

No hay diferencia entre las tasas de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente comparado con el omeprazol en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray Trujillo, julio 2020 - junio 2021.

## 7. Metodología

### 7.1 Diseño del estudio

El presente estudio analítico experimental, longitudinal y prospectivo será un ensayo clínico experimental aleatorio paralelo.



- *Esquema del diseño*

<b>R</b>	<b>G<sub>1</sub></b>	<b>X<sub>1</sub></b>	<b>O<sub>1</sub></b>
	<b>G<sub>2</sub></b>	<b>X<sub>2</sub></b>	<b>O<sub>2</sub></b>

Donde:

R: Asignación aleatoria de la muestra.

G<sub>1</sub>: Grupo experimental

G<sub>2</sub>: Grupo control

X<sub>1</sub>: Tratamiento con omeprazol dosis intermitente

X<sub>2</sub>: Tratamiento con infusión de omeprazol

O<sub>1</sub>: Hemorragia recurrente con omeprazol a dosis intermitente.

O<sub>2</sub>: Hemorragia recurrente con infusión de omeprazol.

## **7.2 Población, muestra y muestreo:**

### **Población**

La población en estudio comprenderá a todos los pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica, que reciban tratamiento endoscópico en el servicio de gastroenterología del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray entre julio 2020 - junio 2021.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de Hemorragia Digestiva Alta por úlcera péptica, que reciban tratamiento endoscópico en las primeras 72 horas de su ingreso a la emergencia.
2. Pacientes de ambos géneros.
3. Pacientes  $\geq$  18 años.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que no se logró la hemostasia satisfactoria con el procedimiento endoscópico inicial.
2. Pacientes con úlceras malignas o de otra etiología.

### **Muestra:**

### **Unidad de análisis:**

Estará constituido por los pacientes diagnóstico de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica, que reciban tratamiento endoscópico en el servicio de

gastroenterología del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray durante entre julio 2020 - junio 2021.

**Unidad de muestreo:**

La unidad de muestreo es equivalente a la unidad de análisis.

**Tamaño muestral:**

Para el cálculo de la muestra se empleó la fórmula de comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2))}{(P_1 - P_2)^2}$$

Dónde:

n: Número de casos

$Z_{\alpha/2}$  : 1.96 Valor normal con error tipo I del 5%

$Z_{\beta}$  : 0.842 Valor normal con error tipo II del 20%

$p_1 = 0.30$  Tasa esperada de pacientes con hemorragia recurrente con dosis intermitente de omeprazol<sup>11</sup>.

$p_2 = 0.08$  Tasa esperada de pacientes con hemorragia recurrente con infusión de omeprazol<sup>11</sup>.

Remplazando datos se obtiene:

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2 (0.30(1 - 0.30) + 0.08(1 - 0.08))}{(0.30 - 0.08)^2}$$

n = 46 por grupo.

De esta manera: el Grupo 1 estará formado por 46 pacientes y el Grupo 2 estará formado por 46 pacientes.

### 7.3 Definición operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tipo de tratamiento de omeprazol	Es uno de los dos tratamientos con omeprazol indicados luego de la endoscopia terapéutica en pacientes con úlcera péptica de alto riesgo.	<p><i>Terapia intermitente:</i> Omeprazol 40 mg EV cada 12 horas por 72 horas.</p> <p><i>Terapia en infusión continua:</i> Omeprazol 80 mg EV STAT y luego 8mg/hora por 72 horas.</p>	Categoría	<p><i>Nominal</i></p> <p>Terapia intermitente.</p> <p>Terapia en infusión continua.</p>
Hemorragia recurrente	Hemorragia recurrente se define como la reaparición del sangrado en la úlcera péptica luego del tratamiento	Presencia de hematemesis significativa (más de 200 ml) o por lo menos 2 de los siguientes hallazgos clínicos: vómitos de sangre fresca, aspirado por sonda nasogástrica de sangre fresca, hematoquecia o	Categoría	<p><i>Nominal.</i></p> <p>Si</p> <p>No</p>

	endoscópico inicial.	melena luego de haber tenido una evacuación normal; disminución en la hemoglobina más de 2 g/dl; ocurrido en las primeras 72 horas desde la endoscopia terapéutica.		
--	----------------------	---	--	--

#### **7.4 Procedimientos y técnicas.**

Se solicitará autorización a la Jefatura de departamento de Medicina y a la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación, así como al Comité de Ética del Hospital Base Víctor Lazarte Echegaray, para la recolección de datos, la cual será realizada en áreas de: emergencia, procedimientos de gastroenterologías, hospitalización.

Ingresarán al estudio los pacientes con diagnóstico de HDA por úlcera péptica con estigmas de alto riesgo luego de ser sometidos a una endoscopia terapéutica; que además cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Se solicitará consentimiento informado a cada paciente para participar en el estudio.

Se realizará una asignación aleatoria para formar 2 grupos: Grupo 1 (omeprazol a dosis intermitente: 40 mg cada 12 horas por 72 horas) y Grupo 2 (omeprazol en infusión continua: 80 mg EV STAT Y LUEGO 8mg por hora por 72 horas); por medio de boletas previamente preparadas.

Se registrará la hemorragia recurrente en las primeras 72 horas luego de la endoscopia terapéutica.

### **7.5 Plan de análisis de datos.**

El registro de datos que se consignarán en las correspondientes hojas de recolección de datos y procesados usando el paquete estadístico SPSS versión 26.0, los que luego serán representados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos correspondientes.

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas las cuales se presentarán en tablas y gráficos correspondientes y se realizará prueba z de comparación de proporciones, la significancia estadística se considera al 5% ( $p < 0.05$ ), con un intervalo de confianza del 95%.

### **7.6 Aspectos éticos**

Se solicitará la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un ensayo clínico; se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)<sup>22</sup> y la ley general de salud (Título cuarto: artículos 117 y 120)<sup>23</sup>.

## 8. Bibliografía

1. Ichiyanaqui C. Epidemiología de la Hemorragia Digestiva. Acta méd. peruana 2006; v.23 n.3 sep./dic.
2. Corzo M, Guzman P, Bravo E, 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; vol.33 no.3 jul./set.
3. Garibay R. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica. Revista de Gastroenterología de México 2009 Vol. 74. Núm. 2; Páginas 153-160.
4. Velásquez León V. Características clínicas de pacientes con hemorragia digestiva alta en la unidad de hemorragia digestiva, Servicio De Gastroenterología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Essalud, 2013-2014 [Médico Cirujano]. Universidad San Martín de Porres; 2016
5. Yoshidaira M. Tratamiento de la hemorragia digestiva según los niveles de atención. Acta méd. peruana 2006; v.23 n.3.
6. Rodríguez Z, Acosta D, Fong J, et al. Conducta ante la hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal en el anciano: consideraciones actuales. Rev Cubana Cir 2010; v.49 n.1.
7. Utt M, Miettinen P, Palmu A, et al. Regular-dose versus High-dose Omeprazole in Peptic Ulcer Bleeding. Scand J Gastroenterol. 2001; 36 (12): 1332-8.



8. Cheng H, Kao A, Chuang C, et al. The Efficacy of High- and Low-Dose Intravenous Omeprazole in Preventing Rebleeding for Patients with Bleeding Peptic Ulcers and Comorbid Illnesses. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(7):1194-2011.
9. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al. High- Versus Low-Dose Proton Pump Inhibitors After Endoscopic Hemostasis in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Multicentre, Randomized Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3011-8.
10. Neumann I, Letelier L, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 6.
11. Adames E, Ruiz J, Ortega L, et al. Omeprazol a dosis estándar vs infusión continua para la prevención de hemorragia recurrente en úlcera péptica. *Academia Panameña de Medicina y Cirugía* 2014; Volumen 34 Número 2.
12. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1755-1762.
13. Chwiesko A, Baniukiewicz A, Wroblewski E, et al. Effects of different omeprazole dosing on gastric pH in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A randomized prospective study. *J Dig Dis.* 2016; 17 (9): 588-599.
14. Stanly A, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *British Medical Journal* 2019; 364: I536.

15. Murillo P, Hernandez V. Actualización en enfermedad ácido péptica. Revista Clínica de la Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica – HSJD. 2015; Vol 5 No I.
16. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl W, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. World Journal of Emergency Surgery 2020; 15:3.
17. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2015; 47: 1–46.
18. Loren L, Dennis M. Management of Patients With Ulcer Bleeding ACG Practice Guidelines. Am J Gastroenterol. 2012;107(3):345-60.
19. Karstensen J, Alanna E, Lars A, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. Endoscopy International Open 2018; 06:1256–1263.
20. Sung J, Chiu P, Chan F, et al. Asia-Pacific Working Group Consensus on Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: an Update 2018. Gut 2018;67:1757–1768.
21. Vásquez J, Taype A, Zafra J, et al. Guía de práctica clínica para la evaluación y el manejo de la hemorragia digestiva alta en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev. gastroenterol. Perú 2018;vol.38 no.1a ene./mar.
22. Manzini J. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo. Acta Bioethica 2000; año VI, nº 2.

## 9. Cronograma de trabajo

N°	Actividades	Personas responsables	2019		2020		2021		
			Jul- Oct	Nov- Dic	Ene Jun	Jul- Dic	Ener -Dic	Julio	Ago
			16 ss	8 ss	24 ss	24 ss	24 ss	4 ss	4 ss
1	Planificación y elaboración	Investigador Asesor	X						
2	Presentación y aprobación	Investigador		X	X				
3	Recolección de datos	Investigador				X	X		
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico						X	
5	Elaboración del informe final	Investigador							X
<b>Duración del Proyecto</b>			<b>16 ss</b>	<b>24 ss</b>	<b>48 ss</b>	<b>72 ss</b>	<b>96 ss</b>	<b>100 ss</b>	<b>104 ss</b>

### Horas dedicadas al proyecto:

Autor: 20 horas semanales.

Asesor: 2 horas semanales.

Estadístico: 4 horas semanales.

**Recursos disponibles:**

**Personal:**

<b>Participante</b>	<b>Actividades</b>	<b>Horas</b>
Investigador	(1), (2), (3), (4), (5)	2080
Asesor	(1)	32
Estadístico	(4)	20

## 10. Presupuesto detallado

Autofinanciado por el autor

- **Insumos para la Investigación:**

<b>Insumos</b>	<b>Unidad</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo (S/.)</b>	<b>Financiado</b>
Papel Bullky	Millar	4	10.00	Propio
Papel Bond A4	Millar	4	30.00	Propio
Lapiceros	Unidad	10	35.00	Propio
CD	Unidad	10	10.00	Propio
Tinta para impresora EPSON L350	Unidad	2	105.00	Propio
<b>SUBTOTAL</b>			<b>S/. 190.00</b>	

- **Servicios:**

<b>Servicios</b>	<b>Unidad</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo S/.</b>	<b>Financiado</b>
Asesoría estadística	Horas	10	0.00	Propio
Transporte y viáticos	Semana	10	160.00	Propio
Servicio de Internet	Mes	140	560.00	Propio
Encuadernación	Ejemplar	1	50.00	Propio
Fotocopiado	Paginas	200	20.00	Propio
Procesamiento de datos	Horas	6	100.00	Propio
<b>SUBTOTAL</b>			<b>S/. 890.00</b>	

- Insumos: S/. 190.00
- Servicios: S/. 890.00
- Total : S/. 1080.00

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1

#### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TASA DE HEMORRAGIA RECURRENTE DEL OMEPRAZOL A DOSIS INTERMITENTE COMPARADO CON EL OMEPRAZOL EN INFUSIÓN CONTINUA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA POR ÚLCERA PÉPTICA CON ESTIGMAS DE ALTO RIESGO

Fecha..... N°.....

#### I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.3. Género: Masculino ( ) Femenino ( )

#### II. DATOS CLÍNICOS:

2.1 Clasificación de Forrest: .....

2.2 Terapia endoscópica utilizada: Farmacológica ( ) Térmica ( )

Mecánica ( )

2.3 Recurrencia de Hemorragia: SI ( ) NO ( )

2.4. Estancia Hospitalaria en días: .....

2.5 Condición al Egreso Hospitalario: Vivo ( ) Fallecido ( )

## **ANEXO 2**

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Usted ha sido invitado/a a participar en una investigación sobre tasa de hemorragia recurrente del omeprazol a dosis intermitente comparado con el omeprazol en infusión continua en pacientes con úlcera péptica con estigmas de alto riesgo. Esta investigación es realizada por el Médico Residente Agustín Lescano Yacila.

Usted fue seleccionado de manera aleatoria para participar en esta investigación. Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará que reciba tratamiento con omeprazol a dosis intermitente o continua, luego de la realización de su endoscopia terapéutica.

Su participación en este estudio no ocasionará riesgo para su salud. Los beneficios esperados de esta investigación sería planificar nuevos protocolos de tratamiento

Cabe señalar que su identidad como participante será protegida, no figurando en el cuestionario aplicado su nombre. Toda información o datos que pueda identificar al participante serán manejados confidencialmente. Por otro lado, usted no recibirá incentivo económico por su participación.

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad. También tiene derecho a no contestar alguna pregunta en particular.



Si tiene alguna pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con Agustín Lescano Yacila. Al teléfono 943488075.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento

Fecha\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_