

TESIS DOCTORAL

Mortalidad intrahospitalaria y diferida en Hemorragia Digestiva Alta. Análisis de factores pronósticos en una serie prospectiva.

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Facultad de
Medicina. Universidad de Granada**

**Línea de Investigación: Fisiopatología de las Enfermedades Médico-
Quirúrgicas**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Autor: Rita Adoración Jiménez Rosales

Director: Eduardo Redondo Cerezo

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Rita Adoración Jiménez Rosales
ISBN: 978-84-1306-131-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/54979>

**MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y DIFERIDA EN HEMORRAGIA
DIGESTIVA ALTA. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN UNA
SERIE PROSPECTIVA.**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Rita Adoración Jiménez Rosales

Granada 2018

**MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y DIFERIDA EN HEMORRAGIA
DIGESTIVA ALTA. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN UNA
SERIE PROSPECTIVA.**

**Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la
Lda. Rita Adoración Jiménez Rosales**

Dr. Eduardo Redondo Cerezo, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital
Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

Que Doña RITA ADORACIÓN JIMÉNEZ ROSALES, licenciada en Medicina y Cirugía
por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado,
titulado “**Mortalidad intrahospitalaria y diferida en Hemorragia Digestiva Alta.
Análisis de factores pronósticos en una serie prospectiva**”, que constituye la
memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea
juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Eduardo Redondo Cerezo.

En Granada a 28 de Septiembre de 2018.

DIRECTOR

Dr. Eduardo Redondo Cerezo

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por brindarme un futuro gracias a su sacrificio diario, por enseñarme y demostrarme que sólo con esfuerzo puedes conseguir tus metas. Por su apoyo continuo, por estar siempre ahí, guiándome y aconsejándome en todo momento. Gracias a ellos soy lo que soy y estoy dónde estoy.

A mi director de tesis, Eduardo, por confiar en mí desde un principio permitiéndome trabajar en esta maravillosa línea de investigación. Esta tesis existe gracias a él. Por su paciencia infinita a la hora de corregir mis trabajos soportando mis constantes agobios. Por ser no sólo un director de tesis, sino también un mentor y un ejemplo a seguir en este mundo que es la investigación, en la medicina y en la vida.

A Antonio, quien me soporta las 24 horas de los 365 días del año, teniendo siempre palabras de ánimo en los malos momentos, por alegrarse de mis progresos como si fueran suyos, por estar a mi lado apoyándome y ayudándome en todo lo posible y en lo imposible.

A mis compañeros de trabajo del HUVN, en especial a Juanga, pues todos han puesto su granito de arena en esta tesis acordándose de guardar todos los pacientes con hemorragia digestiva y soportando mi verborrea continua.

ÍNDICE

	Páginas
I. Introducción en Hemorragia Digestiva Alta	13 - 56.
II. Hipótesis y Justificación del proyecto.	57 - 58.
III. Objetivos	59.
IV. Material y métodos	60 - 66.
V. Resultados	67 - 78.
VI. Discusión	79 - 84.
VII. Conclusiones	85.
VIII. Bibliografía	86 - 104.

I. INTRODUCCIÓN

I. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

a. Definición

Definimos la hemorragia digestiva alta (HDA) como todo aquel sangrado procedente del tubo digestivo que se origina proximal al ligamento de Treitz pudiendo proceder del esófago, estómago o duodeno. Tradicionalmente, se ha dividido en varicosa y no varicosa debido a las implicaciones pronósticas asociadas a cada categoría (1).

b. Incidencia

La HDA es una de las urgencias y principales causas de hospitalización en gastroenterología suponiendo > 250000 hospitalizaciones anuales en EEUU (2). En España, la incidencia fue de 47 casos por 10.000 habitantes/año (3) siendo el coste por episodio de 2.000 a 3.000 euros (4).

En la últimas dos décadas, se han producido importantes avances en la prevención y tratamiento de la HDA, incluyendo el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, el amplio uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y el desarrollo de nuevas técnicas hemostáticas endoscópicas y radiológicas. En contraposición a estas mejoras, a lo largo del mismo periodo de tiempo, se ha producido un aumento sin precedentes del uso de antiplaquetarios y anticoagulantes, sumado a una epidemia de obesidad y abuso de opiodes, todos factores de riesgo de HDA varicosa y no varicosa (5). Múltiples estudios han intentado describir el impacto de estos cambios en la epidemiología de los pacientes con HDA, llegando a la conclusión de que la incidencia asociada a HDA ha disminuido en las últimas décadas (2, 6-8). La razón de este descenso no está del todo definida, pero es razonable asumir que la terapia erradicadora frente a *H.pylori* al igual que el uso profiláctico de IBPs en pacientes en tratamiento con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han

jugado un papel importante (3,9). Aunque la incidencia de HDA está disminuyendo en la población general, la tasa de hospitalización secundaria a complicaciones por úlcera está aumentando en la población de edad avanzada. Esta observación paradójica se cree que pueda ser debida a un aumento en la esperanza de vida en los países occidentales ligado a una mayor probabilidad de enfermedades cardiovasculares y reumáticas con un mayor consumo de AINES y aspirina (10).

La HDA es más frecuente en hombres y la edad media de presentación esta en torno a 60 años (9,11).

c. Causas de hemorragia digestiva alta

La úlcera péptica es todavía la causa más frecuente de HDA, responsable de aproximadamente del 36 - 56 % de todas las causas (8 - 13), siendo prevalente dentro de ésta la úlcera duodenal frente a la gástrica (12,13); seguida en frecuencia por las varices esofágicas (21- 24%) (12,14). Otras causas son gastritis erosiva (16.2%), esofagitis (11.7%), Mallory Weiss (6.5%), angiodisplasia (5.2%)y neoplasias del tubo digestivo alto (5.2%) (12).

II. FACTORES DE RIESGO.

La mayoría de las HDA son de causa no varicosa siendo la úlcera péptica la patología más frecuente. En nuestro medio, H.pylori y AINEs (incluyendo la aspirina), son las dos principales causas de úlcera péptica (15-18). En la década de los 90, H.pylori era el responsable de más del 90% de las úlceras duodenales y de aproximadamente el 70% de las gástricas. Sin embargo, la epidemiología de la úlcera péptica ha cambiado drásticamente, disminuyendo progresivamente la incidencia de úlcera secundaria a H.pylori, probablemente debido a la implementación de la terapia erradicadora frente a éste. Del mismo modo, estamos asistiendo a un incremento de la úlcera secundaria al consumo de AINEs debido al uso cada vez más extendido de esta medicación en la población general,

siendo probablemente los AINEs la causa más frecuente de úlcera péptica en la actualidad (9, 17, 18). El perfil de pacientes en los que acontece uno y otro tipo de úlcera es distinto, así, la úlcera asociada a H.pylori ocurre con más frecuencia en varones, a nivel duodenal y tiene una baja tasa de mortalidad. Por otro lado, la úlcera relacionada con AINEs/aspirina, se relaciona con menor tasa de mortalidad y aparece con mayor frecuencia en mujeres y a nivel gástrico (18).

Otros factores de riesgo de úlcera péptica son el consumo de alcohol o tabaco, el antecedente de úlcera péptica y el consumo de otros fármacos como otros antiagregantes, anticoagulantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y bifosfonatos. (16, 18 - 22).

En un porcentaje variable de pacientes entre 2-35%, el origen de la úlcera es desconocido o “idiopático”; esta variabilidad depende de las diferencias entre los distintos estudios en cuanto a la época en la que se han realizado, el método utilizado para la identificación de H.pylori y el país, pues la prevalencia difiere en las distintas regiones (18). En pacientes con úlcera en los que no se identifica la causa debemos considerar la posibilidad de un falso negativo en el test para H.pylori, al igual que la posibilidad de que el paciente esté en tratamiento con un AINE de forma inadvertida (por ejemplo, que este forme parte de una medicación combinada); no podemos olvidar que podemos estar ante un paciente que puede tener un estado hipersecretor de gastrina como es el caso del síndrome de Zollinger-Ellison (23).

El factor de riesgo más importante para el sangrado varicoso es una mayor puntuación en la escala MELD (Model for end-stage liver disease), otros son el tamaño de las varices, la presencia de comorbilidad, ascitis o edad joven (24, 25).

La presencia de comorbilidad no gastrointestinal es un predictor independiente de sangrado tanto varicoso como no varicoso (24,26). En el estudio de Crooks et al. la odd ratio (OR) ajustada para una sola comorbilidad fue de 1.43 (intervalo de confianza (IC) al 95%

1.35-1.52) y para comorbilidades múltiples o severas fue de 2.26 (IC 95% 2.14-2.38) (26). En el estudio de Shukla et al. los pacientes cirróticos en tratamiento con beta- bloqueantes con presencia de otras comorbilidades tuvieron más probabilidad de presentar un sangrado por varices que aquellos pacientes sin comorbilidad (Deyo index 4-6 vs. <4; OR=6.59, IC 95%=5.23-8.30; >6 vs. <4, OR=10.97, IC 95%: 6.53-14.12) (24).

III. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Generalmente, la HDA se manifiesta como hematemesis (vómitos de sangre roja, parcialmente digerida o “en posos de café”) y/o melena (heces negras, pastosas y malolientes, como el alquitrán). La presencia de hematemesis sugiere la presencia de sangrado de moderado a grave y que pudiera estar activo , mientras que los vómitos en “posos de café” suelen asociarse a un sangrado más leve (27- 30)

La hematoquecia (presencia de sangre roja o granate en las heces) es generalmente expresión de una hemorragia digestiva baja, distal al ligamento de Treitz. Sin embargo, puede ocurrir en casos de sangrado masivo del tubo digestivo superior, que típicamente conllevan una inestabilidad hemodinámica asociada (28-30).

En la mayoría de los casos, la presencia de melenas indica hemorragia gastrointestinal proximal al ligamento de Treitz, pero también puede aparecer en casos de hemorragia procedente de la orofaringe, territorio broncopulmonar, el intestino delgado o el colon. De igual modo, el consumo de determinados alimentos (como la tinta de calamar o espinacas) y medicamentos (como las sales de hierro o de bismuto) pueden conferir a las heces una coloración negruzca que puede confundirse con la presencia de melenas, lo que se conoce como pseudomelenas (28,30).

Adicionalmente, un paciente puede tener una lesión sangrante y solo manifestarse con síntomas y/o signos sistémicos derivados de la pérdida sanguínea como son debilidad, cefalea, angor, síncope o shock hipovolémico (28,30).

IV. *EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO INICIAL*

a. *Historia clínica, Exploración física y Pruebas de laboratorio.*

En la anamnesis se debe averiguar si existen:

- 1) Episodios previos de HDA: hasta un 60 % de los pacientes con historia previa de HDA estarán sangrando de la misma lesión, siendo además un factor de riesgo independiente de necesidad de intervención endoscópica (30-33).
- 2) Comorbilidades: tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica o enfermedad vascular; ya que pueden orientar a la causa de la HDA al igual que influir en el manejo. Por ejemplo pacientes con historia de aneurisma de la aorta abdominal tienen mayor probabilidad de presentar una fístula aorto-entérica o pacientes con antecedentes de cirugía del tubo digestivo pueden presentar un sangrado de la anastomosis (27, 30). De igual modo, la presencia de comorbilidades no gastrointestinales es un factor de riesgo independiente de HDA (19).
- 3) Tratamiento con fármacos que predisponen a la formación de úlceras o promueven el sangrado como son AINEs, aspirina, antiagregantes, anticoagulantes, ISRS y bifosfonatos (15-17, 20,21, 30, 33).
- 4) Consumo de tóxicos: el consumo de alcohol es factor de riesgo ampliamente conocido de cirrosis y un paciente con historia de abuso de éste debe hacernos sospechar la presencia de HDA por hipertensión portal. Igualmente, el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera, dificulta la curación y aumenta la probabilidad de recidiva de ésta. El alcohol y el tabaco están también asociados con las neoplasias gastrointestinales (33-35).

5) Síntomas acompañantes: es importante preguntar por estos ya que nos pueden orientar en la gravedad y el origen del sangrado. Síntomas que sugieren que estamos ante una hemorragia grave son mareo ortostático, confusión, dolor torácico anginoso, palpitaciones y frialdad de extremidades. Algunos síntomas nos pueden poner en antecedente de patologías específicas como por ejemplo los síntomas de reflujo se relacionan con esofagitis, el antecedente de vómitos con desgarro de Mallory-Weiss o la pérdida de peso con malignidad(27,33,36).

En cuanto a la exploración física, debe evaluarse inmediatamente el grado de repercusión hemodinámica, determinando la presión arterial y la frecuencia cardíaca y valorando los signos y síntomas de compromiso hemodinámico (sudoración, palidez, oliguria, etc.). La presencia de taquicardia aislada es sugestiva de una hipovolemia leve a moderada. La hipotensión ortostática, es indicativa de una pérdida del 15% o más del volumen sanguíneo y la hipotensión se asocia con un pérdida del 40% de éste (33,36).

Como hemos comentado anteriormente, el color de las heces puede proporcionarnos pistas acerca de cual es el origen del sangrado, esto hace que en la evaluación inicial de un paciente con HDA sea de suma importancia incluir un tacto rectal (33).

La exploración abdominal también es una pieza clave en la exploración física, ya que la presencia de signos de abdomen agudo nos deben hacer sospechar perforación, estando indicado descartar ésta previo a la realización de la endoscopia (27,33).

De igual modo que en la historia clínica, en el examen físico deberemos prestar atención a evidencias de comorbilidad que ayuden en la aproximación diagnóstica; como por ejemplo, los estigmas de hepatopatía crónica en estadio cirrótico (esplenomegalia, ascitis, ginecomastia, ictericia,...) que nos pondrá en la sospecha de una HDA secundaria a hipertensión portal (27,30,33,36).

En todos los pacientes se deben solicitar pruebas de laboratorio que incluyan hemograma, coagulación, bioquímica general con perfil hepático y urea, al igual que pruebas cruzadas. El valor de hematocrito y hemoglobina iniciales en pacientes con HDA pueden no reflejar la pérdida de sangre con precisión ya que el paciente está perdiendo sangre completa (tanto plasma como eritrocitos), con el tiempo (típicamente después de 24 horas o más), los valores de estos parámetros disminuirán a medida que la sangre se diluye por el paso de líquido desde el espacio extravascular al vascular y por el fluido administrado durante la reanimación. Debe tenerse en cuenta que el exceso de hidratación puede conducir a un valor de hemoglobina falsamente bajo. El volumen corpuscular medio (VCM) en pacientes con HDA suele ser normal, así presentarán una anemia normocítica; la microcitosis por el contrario sugiere hemorragia crónica. Debido a que la sangre se absorbe cuando pasa a través del intestino delgado y suele coexistir una perfusión renal disminuida, los pacientes con HDA suelen tener una relación urea/creatinina elevada (típicamente > 100: 1). Cuanto mayor es la relación, más probable es que el sangrado provenga de tracto gastrointestinal alto. Se puede presentar un recuento elevado de glóbulos blancos en más de la mitad de los pacientes con HDA y se ha asociado a una mayor gravedad del sangrado. Un recuento bajo de plaquetas puede contribuir a la gravedad de la hemorragia y sugiere una enfermedad hepática crónica o un trastorno hematológico. El tiempo de protrombina (PT) y el índice internacional normalizado (INR) evalúan si un paciente tiene deterioro de la vía de coagulación extrínseca. Los valores pueden estar elevados en seno de una enfermedad hepática crónica o con el uso de warfarina. Los niveles de las pruebas de bioquímica hepática pueden indicar la presencia de enfermedad hepática aguda o crónica; de igual modo, un bajo nivel de albúmina sérica sugiere una posible enfermedad hepática crónica. Además, deberíamos excluir la presencia de síndrome coronario agudo mediante un electrocardiograma y enzimas cardíacas en pacientes de riesgo (pacientes de edad avanzada e hipotensión y en todos los pacientes con sangrado masivo) (27,28,30,33,36).

b. Triage y medidas de soporte.

Como en todos los pacientes críticos, ante una HDA se debe realizar una evaluación temprana comenzando por el A-B-C, procedente de las siglas en inglés: “Airway-Breathing-Circulation” (30).

El control de la vía aérea es especialmente importante y debemos considerar la intubación endotraqueal electiva en pacientes con alto riesgo de aspiración (pues la aspiración de contenido hemático conlleva morbilidad y mortalidad importantes), como son aquellos con vómitos profusos o alteración del estado mental. La intubación no solo reduce el riesgo de aspiración sino que también facilita la realización de la gastroscopia (25,29,30,38-40).

La respiración se debe valorar mediante criterios clínicos: movimientos torácicos, ausencia de cianosis y saturación medida mediante pulsioxímetro. Los pacientes deben recibir oxígeno suplementario con gafillas nasales en caso de hipoxemia con el objetivo de mantener una adecuada oxigenación de los tejidos (25,29, 30, 33).

Para valorar el estado circulatorio disponemos de la presión arterial, frecuencia cardíaca y los signos de hipoperfusión periférica (alteración del estado mental, retraso del relleno capilar, disminución del ritmo de diuresis y aumento del lactato). Se recomienda la colocación de 2 vías periféricas de grueso calibre (18 o 16 G) o una vía venosa (si el acceso periférico no es posible) central para posibilitar la infusión de fluidos (25,29,30, 37-42).

Todos aquellos pacientes con datos de inestabilidad hemodinámica que no responde a la reposición inicial de volumen o hematemesis activa con alteración del estado mental deberán ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos para resucitación y monitorización estrecha de las constantes vitales (30,33).

Además, se deben mantener en ayuno (33, 37).

c. Resucitación fluidos.

El objetivo de conseguir una adecuada resucitación y estabilización hemodinámica es asegurar una adecuada perfusión tisular y prevenir el fallo multiorgánico. La corrección precoz de la hipotensión reduce significativamente la mortalidad y es indiscutible previa a la endoscopia. Para ello, se empleará la administración de fluidos intravenosos siendo preferible el uso de soluciones cristaloides (suero salino o Ringer Lactato). El volumen a infundir se individualizará, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente, siendo especialmente precavidos en cirróticos e insuficiencia cardíaca de no producir sobrecarga (29,30, 33, 37-42). El objetivo en pacientes cirróticos será mantener la TA en 90-100mmHg con un FC<100lpm (25,38).

d. Trasfusión de hemoderivados.

El objetivo de la transfusión de concentrados de hematíes es restablecer el suministro de oxígeno y mantener una perfusión tisular adecuada. La decisión de transfundir concentrados de hematíes debe ser individualizada y, en la actualidad, las guías internacionales abogan por una política restrictiva de transfusión (Hb objetivo 7-8 g/dL) frente a una liberal (objetivo Hb 9-10g/dL) ya que se asocia con un descenso significativo en la mortalidad y el resangrado. La explicación fisiológica es que las estrategias liberales de transfusión conducen aumento de las presiones espláncnicas y portal con un consecuente aumento del sangrado. Así, se recomienda iniciar transfusión con una cifra de hemoglobina < 7 g/dL. En pacientes en riesgo de sufrir un evento adverso en el contexto de anemia significativa (aquellos con enfermedad coronaria inestable), se recomienda mantener la Hb > 9 g/dL; también en los pacientes con una rápida instauración de la hemorragia o hipovolemia, la hemoglobina inicial puede no reflejar la hemoglobina real del paciente (como hemos comentado previamente), en cuyo caso, el umbral para transfusión puede aumentar (25, 30, 37-43).

Se recomienda corregir los trastornos de la coagulación en pacientes con alteraciones de la coagulación o tratados con anticoagulantes únicamente si presentan valores de anticoagulación con un INR ≥ 3 , ya que la terapia endoscópica se puede realizar de forma segura (no influye en la hemostasia o recidiva) en pacientes con anticoagulación leve a moderada y no se debe retrasar la endoscopia por este motivo. Sin embargo, en pacientes con un INR ≥ 3 , intentaremos corregir el INR a < 3 antes de comenzar la endoscopia. En pacientes hemodinámicamente estables, la administración intravenosa de vitamina K puede ser una opción, consiguiendo su efecto en 4-6 horas. Cuando se requiere una reversión más urgente de la coagulación, es necesaria la administración de complejo protombínico (CP) o plasma fresco congelado (PFC) que consiguen un efecto casi inmediato, con administración intravenosa concomitante de 5-10 mg de vitamina K. Se prefiere el CP porque el PFC debe descongelarse antes de la administración y conlleva riesgos tales como la transmisión de enfermedades y reacciones alérgicas, y de sobrecarga de volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El efecto adverso más serio relacionado con el uso de CP es el riesgo de un evento tromboembólico, siendo este de aproximadamente el 1% y similar al del PFC. Adicionalmente, será preciso trasfundir una unidad de PFC por cada cuatro unidades de concentrados de hematíes, ya que estos no contienen factores de la coagulación (30, 33, 37, 39, 41, 42).

No ha evidencia suficiente que permita recomendar un umbral para la trasfusión de plaquetas, pero en base a opiniones de expertos el consenso es trasfundir cuando existe sangrado activo y el recuento plaquetario está $< 50000/\mu\text{L}$ (o $100000/\mu\text{L}$ si se sospecha una alteración plaquetaria) (25,37,39).

e. Tratamiento farmacológico.

- 1) IBP: se recomienda que en todos aquellos pacientes con sospecha de HDA se inicie tratamiento empírico con IBP intravenoso a altas dosis (bolo inicial de 80 mg seguido de infusión continua de 8mg/h o administración

intermitente en bolos); una vez se realice la endoscopia y se identifique la causa, se reevaluará la necesidad de continuar con dicho tratamiento . El tratamiento previo a la endoscopia digestiva alta (EDA) con IBPs a dosis altas reduce de forma significativa la incidencia de estigmas endoscópicos de alto riesgo (37.2% vs. 46.5%; OR 0.67, IC 95% 0.54-0.84)(la reducción de la secreción ácida estabiliza la lesión hemorrágica) y la necesidad de aplicar terapéutica endoscópica (8.6% vs. 11.7%; OR 0.68, IC 95% 0.50-0.93); sin embargo, no han demostrado reducir la mortalidad, resangrado, necesidad de transfusión sanguínea o de cirugía. Por ello esta medida no debe retrasar la gastroscopia pero pueden mejorar los resultados cuando se administran inmediatamente después del ingreso y antes de la endoscopia (29,30,39-42,44)

- 2) Ácido tranexámico: no se recomienda su uso ya que no ha demostrado un efecto beneficioso (39).
- 3) Medicación vasoactiva (Somatostatina, vasopresina y análogos): estos fármacos producen una vasoconstricción esplácnica, disminuyen el flujo sanguíneo visceral y la presión portal. Se recomienda su uso como terapia adyuvante en HDA varicosa, ya que está asociado a un descenso significativo de la mortalidad por todas las causas y de la necesidad de transfusión, mejora el control del sangrado y acorta la estancia hospitalaria. No se puede hacer una recomendación acerca de el fármaco concreto a emplear ya que los estudios existentes comparando los distintos vasoactivos no muestran diferencias en la eficacia y la elección se hará de acuerdo a la disponibilidad local. En nuestro medio, la somatostatina es el fármaco más ampliamente usado, la dosis será de un bolo IV inicial de 250microg seguido de la infusión de 250microg/h. Al

igual que en el caso de los IBPs, deben iniciarse tan pronto como se sospeche el origen varicoso de la hemorragia manteniéndolos durante 2 a 5 días; pero, no es un sustituto de EDA urgente. (25, 29, 30, 38, 45). No se recomienda su uso en HDA no varicosa, ya que los estudios existentes no muestran beneficio en términos de necesidad de terapéutica endoscópica o mortalidad (30, 39, 41, 42)

- 4) Antibióticos en cirróticos: En pacientes con HDA en el contexto de cirrosis hepática, el uso de antibióticos ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones, tasa de resangrado y mortalidad por todas las causas; este beneficio es más acusado en pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad .En consecuencia, en todos los pacientes con cirrosis y HDA se recomienda un ciclo corto (máximo 7 días) de antibioterapia empírica que se debe iniciar idealmente previo a la EDA. Tanto las quinolonas orales (norfloxacino 400mg/12h) como las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona 1g/24) han demostrado ser eficaces a éste respecto . La ceftriaxona intravenosa se debe considerar sobre las quinolonas en pacientes con cirrosis avanzada (Child B/C), alta prevalencia de resistencia a las quinolonas o profilaxis previa con quinolonas (25, 29,30, 38, 46).
- 5) La administración de un procinético, concretamente eritromicina a dosis de 250mg antes de la endoscopia (30-120 minutos antes) se recomienda en pacientes seleccionados con alta probabilidad de tener sangre en el estómago (no se recomienda su uso sistemático). Ya que, en estos casos seleccionados, mejora la visualización y comporta una disminución de la necesidad de repetir la gastroscopia y transfusión así como un descenso en la estancia hospitalaria. Este fármaco tiene como efecto adverso la

prolongación del QT por lo que idealmente debería realizarse un electrocardiograma previo a la administración en pacientes de riesgo. Está contraindicado su uso en pacientes con sensibilidad a macrólidos y prolongación del QT (29, 39-42, 49, 50)

f. Manejo de anticoagulantes y antiagregantes.

Los pacientes que se presentan con HDA son cada vez más complejos, presentando mayor comorbilidad y siendo más probable que estén en tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes, los cuales se asocian a un riesgo de hemorragia gastrointestinal. A la hora de realizar procedimientos endoscópicos en pacientes con estos tratamientos, los médicos, antes de tomar una decisión, deben hacer un balance entre el riesgo trombótico de interrupción temporal de los fármacos y el riesgo relativo de sangrado tras las maniobras endoscópicas, siendo recomendable consultar con el médico prescriptor de la citada medicación. Cuando haya sido preciso suspender algún fármaco, una vez que se ha asegurado la hemostasia, debe producirse la reanudación inmediata del agente; el mismo día del procedimiento en la mayoría de los casos (51,52).

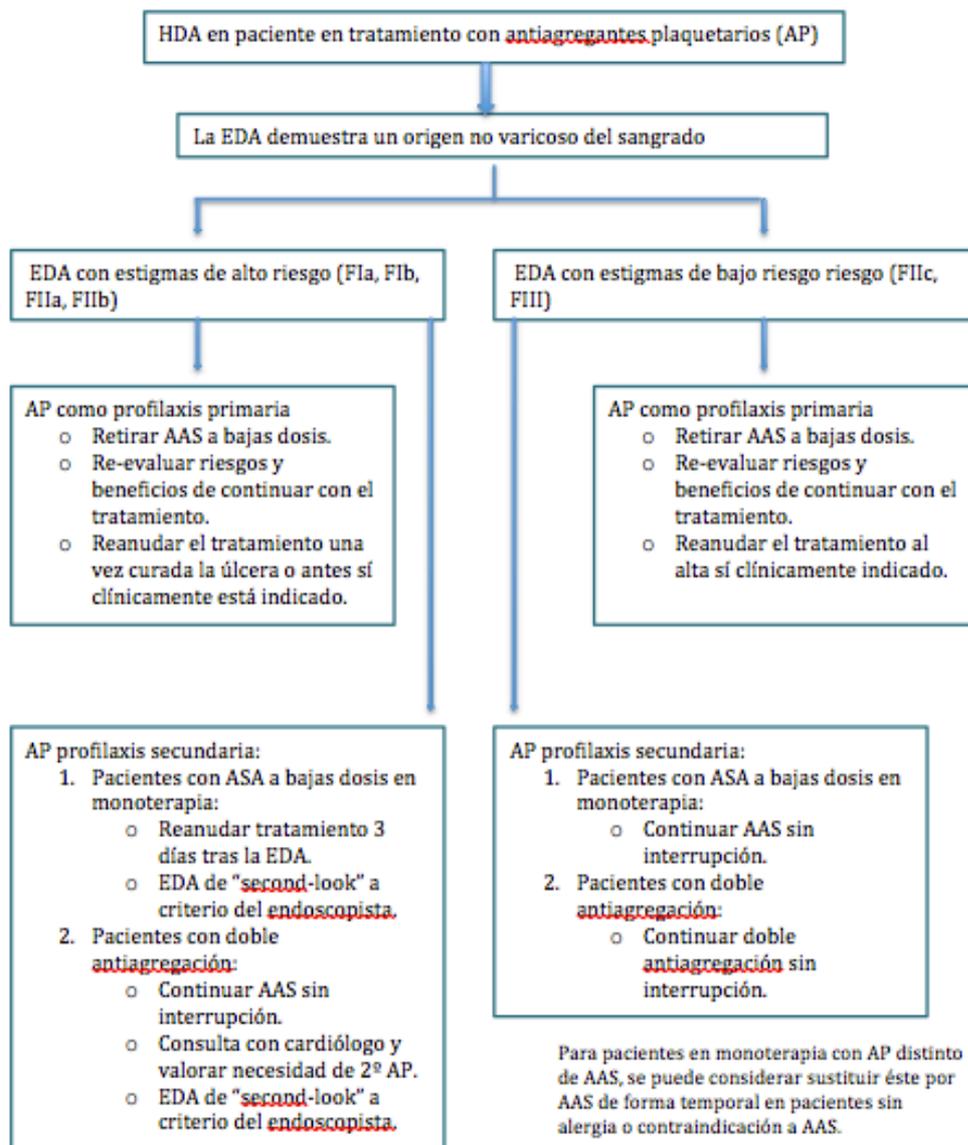
- 1) Anticoagulantes anti-vitamina K: la hemostasia endoscópica se puede realizar de forma segura y fiable en pacientes anticoagulados con INR de hasta 2,5-3 no siendo necesario revertirlo antes de la endoscópica ya que las tasas de resangrado son similares con y sin reversión de la anticoagulación; sólo es preciso suspender el fármaco. En los casos en los que el INR esté por encima de éste límite, además de suspender el fármaco, deberemos corregirlo mediante la administración de vitamina K, CP o PFC como ya se explicó en la sección de transfusión de hemoredivados. También se recomienda la corrección del INR en todos aquellos pacientes en los que el sangrado amenaza la vida como en caso de shock. Después de la interrupción temporal, debe reiniciarse la terapia anticoagulante dentro de los 4 a 7 días posteriores

para garantizar que no haya un mayor riesgo de evento tromboembólico (39, 51,52).

2) Nuevos anticoagulantes (inhibidores de la trombina - dabigatrán- e inhibidores del factor Xa - rivaroxabán, apixabán, edoxabán): Como alternativa a los anti-vitamina K, el uso de los nuevos anticoagulantes se está extendiendo pues ofrecen ventajas tales como menor interacción farmacológica y con alimentos, no siendo necesario el control periódico de INR para ajuste de dosis; sin embargo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal es similar o superior. Otras características que los diferencian de los anti-vitamina K es su rápido aclaramiento con lo que la pérdida del efecto anticoagulante es rápido y predecible (entre 12-24 horas) y que los test de laboratorio no reflejan de forma cuantitativa la actividad anticoagulante. Se recomienda suspender la siguiente dosis del fármaco y promover la excreción renal con una resucitación agresiva. Cuando esto no sea suficiente para cesar la hemorragia activa, se debe considerar la transfusión de plasma fresco congelado, concentrados de complejo de protrombina o factor VII recombinante activado. El uso de anticuerpos monoclonales específicos puede ser útil en la reversión rápida de la anticoagulación en situaciones de sangrado potencialmente mortales. Si hay evidencia de sangrado moderado o grave, la endoscopia temprana es imperativa para identificar estigmas que requieren de hemostasia endoscópica; a la hora de la hemostasia, se debe considerar el uso de dispositivos de cierre mecánico pues conlleva un menor riesgo de sangrado post-procedimiento. Con todos los anticoagulantes - anti vitamina K y nuevos- , si no se ha asegurado la hemostasia endoscópica,

se puede considerar terapia puente con heparina de bajo peso molecular hasta que se establezca la hemostasia. (39, 51, 52).

3) Antiagregantes plaquetarios (incluyen ácido acetilsalicílico (AAS) y tienopiridinas -clopidogrel, prasugrel- ticlopidina-ticagrelor): La sociedad europea de endoscopia digestiva propone el siguiente algoritmo a la hora del manejo de los antiagregantes:



Sin embargo, distintos estudios han demostrado que en los pacientes que toman dosis bajas de aspirina, la mortalidad por todas las causas fue menor si la aspirina no se interrumpió tras la hemorragia por úlcera péptica; por lo que, en estos casos sería conveniente mantenerla (53,54). Además de lo citado anteriormente, a la hora de tomar una decisión, es fundamental que conozcamos que los períodos de mayor riesgo de presentar un evento tromboembólico son: 1) Primeros 90 días tras síndrome coronario agudo, independientemente de si se realiza intervencionismo coronario; 2) Primeros 30-45 días tras la colocación de un stent metálico coronario; 3) Primeros 3-6 meses tras la colocación de un stent coronario farmacoactivo. En las citadas situaciones es crucial consultar con el especialista que prescribió el fármaco antes de su retirada, pues el riesgo de un evento tromboembólico asociado a la suspensión del fármaco puede superar al beneficio de disminuir el riesgo de sangrado post-procedimiento endoscópico (39,51,52).

g. Otras medidas previas a la gastroscopia.

La sonda nasogástrica (SNG) ha sido ampliamente usada para intentar diferenciar si el origen del sangrado es alto o bajo. La sensibilidad de un aspirado sanguinolento para predecir la presencia de estigmas de alto riesgo se estima en un 45% y la especificidad 72%; pueden producirse falsos positivos por epistaxis causada por la inserción del tubo y falsos negativos cuando la lesión está en el duodeno o se trata de un vaso visible no sangrante. En general, un aspirado positivo es un buen indicador de la presencia de HDA, mientras que un aspirado negativo es insuficiente para descartarla. Además, la SNG no ha demostrado tener un efecto beneficioso en la evolución de la HDA, sin impacto en las tasas de mortalidad, cirugía, estancia hospitalaria o necesidad de transfusión sanguínea. Tampoco ha demostrado ser útil para la monitorización de la recidiva ni para la limpieza del estómago previa a la endoscopia, a lo que hay que añadir que se reconoce como el procedimiento más doloroso asociado al tratamiento de la HDA; por lo que, las guías clínicas actuales no

recomiendan su uso rutinario en el tratamiento de pacientes con HDA y, si se utiliza, debe retirarse tras valorar el aspirado gástrico (29,30, 37, 39-42, 47, 48).

V. DIAGNÓSTICO

La endoscopia digestiva alta (EDA) es el método diagnóstico y terapéutico de elección en paciente con HDA. Además, la EDA tiene un valor pronóstico crucial sobre el riesgo de recidiva hemorrágica mediante la evaluación de los estigmas de hemorragia reciente. Las guías de práctica clínica recomiendan realizar una EDA “temprana” (se define como aquella realizada en las primeras 24 horas) una vez conseguida la inestabilidad hemodinámica. Algunos pacientes de alto riesgo (síndrome coronario agudo o sospecha de perforación) se pueden beneficiar de diferir la endoscopia hasta que su situación clínica sea más estable. La endoscopia “muy temprana” (realizada entre las primeras 2-12 horas) no ha demostrado ningún beneficio adicional o alterar el pronóstico comparada con la endoscopia “temprana” (39-42, 49).

El realizar la endoscopia en las primeras 24 horas ha demostrado un descenso del resangrado y la necesidad de cirugía en aquellos pacientes que requieren hemostasia y acorta la estancia hospitalaria en todos los pacientes (49). El retraso de la endoscopia se ha relacionado con incremento de la mortalidad tanto en HDA varicosa como no varicosa (OR 1.32, IC 95 % 1.26 - 1.38) (55). Por ello, se considera un estándar de calidad realizar la endoscopia en las primeras 24 horas (39-42, 49).

Será preciso realizarla en una mayor brevedad de tiempo (primeras 12 horas) en pacientes con características clínicas de alto riesgo: inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia) que persiste tras la resucitación inicial con volumen, hematemesis activa o aspirado sanguinolento a través de la SNG, contraindicación a la interrupción de la anticoagulación y pacientes en los que se sospecha un sangrado varicoso

(25, 39-42, 49).

Además, también se recomienda la disponibilidad de un gastroenterólogo y equipo de enfermería con experiencia en endoscopia que permita realizar el procedimiento en las primeras 24 horas los 365 días del año (39-42, 49).

La gastroscopia en pacientes con HDA se debe llevar a cabo en un entorno adecuadamente equipado, por endoscopistas cualificados y personal de apoyo entrenado. Idealmente, se debe usar un endoscopio terapéutico con canal de trabajo grande (por ejemplo, 3,3 mm para permitir el uso de dispositivos de tamaño 10F). Los endoscopios con canal "jumbo" de 6 mm o de doble canal están disponibles y ocasionalmente pueden ofrecer ventajas. Deberemos tener todos los dispositivos necesarios para la hemostasia endoscópica disponibles para su uso (agujas, soluciones de inyección, sondas térmicas, dispositivos mecánicos, sistema de ligadura de bandas, ...). Se requerirá la asistencia de un intensivista o anestesiólogo en aquellos casos en los que se precise de intubación orotraqueal. En pacientes con HDA, la calidad del examen endoscópico puede verse afectada negativamente por mala visibilidad debido a la presencia de sangre, coágulos y comida en la luz gástrica y/o duodenal. De acuerdo con la bibliografía, de un 3% a un 19% de los casos no se identifica ninguna causa obvia de la hemorragia, esto también puede estar relacionado con la presencia de lesiones que son difíciles de identificar si no presentan un sangrado activo en el momento de la endoscopia, como es el caso de las lesiones vasculares. Para mejorar la visualización, además del uso de irrigación por chorro de agua y succión adecuada a través del canal de trabajo del endoscopio, también puede ser necesario movilizar al paciente en varias posiciones para mover el contenido gástrico (especialmente del fundus). En casos de coágulos de sangre grandes, también se puede considerar su movilización y/o extracción mediante asas. El uso de eritromicina intravenosa pre- endoscópica, también favorece una mejor visualización durante la endoscopia como ya se comentó previamente (22, 49).

VI. *ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.*

Todas las guías de práctica clínica coinciden en que es preciso estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones (como el resangrado o la muerte) y predecir la necesidad de intervención endoscópica; y con este objetivo, se han propuesto escalas pronósticas. Las distintas escalas pronósticas usan una combinación de datos clínicos, de laboratorio y, en algunos casos, parámetros endoscópicos (39-42, 56). A pesar de las ventajas citadas, su uso en la práctica clínica diaria sigue siendo limitado debido a la complejidad de su cálculo y que en ocasiones no aportan mucha información a los conocimientos del clínico. Para fomentar el uso de un score de riesgo en el contexto de la HDA, debe ser fácil de calcular, contener variables de fácil acceso, tener alta precisión en la predicción de los resultados relevantes y distinguir entre los pacientes de bajo riesgo y los de alto riesgo (56).

a) Escalas pre-endoscópicas.

Muchos estudios han intentado desarrollar escalas clínicas para estratificar a los pacientes en base a los datos disponibles de forma inmediata en el momento de la valoración del paciente en el área de urgencias; ya que pueden ser de ayuda para el clínico en la toma de decisiones en cuanto a la necesidad de endoscopia urgente y de hospitalización. Su empleo es útil para distinguir a los pacientes con riesgo alto que pueden necesitar intervención endoscópica y hospitalización; de aquellos pacientes de bajo riesgo con menor probabilidad de desarrollar complicaciones en los que el manejo ambulatorio puede ser considerado. Aquellos pacientes elegidos para manejo ambulatorio deben ser informados de los riesgos de recurrencia de la HDA y de en que circunstancias deben volver a consultar. La importancia de identificar a estos pacientes de bajo riesgo que no necesitan de endoscopia urgente radica en que ésta no siempre está disponible en muchos hospitales y que puede reducir el consumo de recursos. De todos los disponibles, los más usados son

Glasgow-Blatchford (GB), AIMS65 y Rockall clínico. Son útiles identificando pacientes de bajo riesgo que pueden ser dados de alta con seguimiento ambulatorio, sin embargo, su capacidad para diferenciar pacientes de riesgo alto e intermedio es limitada (37, 56)

El índice de GB se desarrolló para predecir la necesidad de intervención hospitalaria (transfusión sanguínea, terapia endoscópica o cirugía) en pacientes con HDA, adicionalmente, puede predecir el riesgo de resangrado y mortalidad. Las variables que tiene en cuenta y puntúa son 8: presión sistólica, urea, hemoglobina y presencia o no de taquicardia, melenas, síncope enfermedad hepática e insuficiencia cardíaca. La puntuación va de 0 a 23, a mayor puntuación, mayor probabilidad de necesitar intervención endoscópica. Los pacientes con un índice de GB de 0, tienen una probabilidad inferior al 1% de requerir intervención endoscópica y, en consecuencia, pueden ser dados de alta directamente desde urgencias sin necesidad de realizar endoscopia urgente, siendo seguro y coste-efectivo (alta sensibilidad y valor predictivo negativ). Sin embargo, su especificidad es baja y aproximadamente el 90% de los pacientes tendrán un índice GB mayor de 0, requiriendo de hospitalización; y es por este motivo por el cual se ha sugerido usar un punto de corte más alto o añadir la edad como variable. Así, si usamos un índice de GB ≤ 1 como criterio de alta hospitalaria, se puede doblar el número de pacientes para su manejo ambulatorio con una sensibilidad del 99.2% para identificar pacientes de bajo riesgo. De igual modo, un índice de GB ≤ 2 asociado a una edad inferior a 70 años también nos permite aumentar el número de pacientes identificados como de bajo riesgo (30, 37, 56-58). En la figura a continuación se muestra como calcular el índice de GB:

Variable	Marcador de Riesgo en la admisión	Puntuación
Urea plasmática (mg/dl)	≥38<47	2
	≥47<58	3
	≥58<147	4
	≥147	6
Hemoglobina varones (g/dl)	≥12<13	1
	10-11,9	3
	<10	6
Hemoglobina mujeres (g/dl)	10-12	1
	<10	6
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
Otros marcadores	Frecuencia cardíaca ≥100	1
	Presentación con melenas	1
	Presentación con síncope	2
	Enfermedad hepática	2
	Insuficiencia cardíaca	2

El índice AIMS65 se diseñó para predecir mortalidad, siendo su cálculo sencillo y las variables que incluye son: albúmina < 3g/d/L, INR > 1.5, alteración del estado mental, presión arterial sistólica ≤ 90mmHg y edad > 65 años. Cuando más de dos componentes están presentes, el riesgo de mortalidad se considera alto (37, 59).

El índice Rockall clínico es una modificación del índice de Rockall original que incluye tan sólo parámetros clínicos: estado hemodinámico, edad y presencia de comorbilidad . Una puntuación <4 indica que se trata de un paciente de bajo riesgo y que por tanto podría ser manejado de modo ambulatorio; una puntuación mayor o igual a 4 se asocia a un aumento significativo de eventos adversos (resangrado, cirugía y mortalidad). Sin embargo, comparado con el índice de GB, éste último es superior en cuanto a predicción de mortalidad y necesidad de intervención (37, 60, 61).

Otras escalas menos conocidas y usadas son por ejemplo el T-score que incluye 4 parámetros (estado general, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y niveles de hemoglobina) y se confeccionó para predecir necesidad de intervención, siendo alta cuando es ≤ 6 (62); el índice de Cambridge, descrito por Cameron et al. incorpora 14 variables y

precisa de validación externa (63); y el índice Americano ANN (“artificial neural networks”), desarrollado con la intención de predecir hallazgos endoscópicos y necesidad de intervención endoscópica, es un sistema de puntuación complejo pues incluye 27 variables y requiere de un análisis mediante un software específico (64).

También se ha valorado la utilidad de la cápsula endoscópica en la estratificación del riesgo de los pacientes con HDA tratando de predecir cuales serán los que presenten estigmas de alto riesgo de sangrado en la EDA. Las ventajas potenciales de la cápsula endoscópica incluyen mejor tolerancia en comparación con la SNG, no requiere de sedación, es segura, no interfiere con la realización posterior de la EDA, permite la obtención de resultados sin necesidad de un especialista y conlleva menores tasas de hospitalización. Las posibles barreras para su uso incluyen el coste del equipo, la necesidad de entrenar a los médicos del servicio de urgencias para interpretar los vídeos, la necesidad de crear un medio seguro para transmitir las imágenes al médico especialista en Aparato Digestivo de guardia y la prolongación de la estancia en el servicio de urgencias. Los datos son limitados y se necesitan estudios que comparen su uso con el de escalas pronósticas ampliamente validadas, así como estudios de coste- efectividad (30, 37, 39).

b) Escalas post-endoscópicas.

La clasificación de Forrest se basa únicamente en los hallazgos endoscópicos y sigue siendo útil para estratificar a los pacientes en categorías de alto y bajo riesgo en términos de resangrado. Divide las úlceras en seis categorías diferentes. Las lesiones de alto riesgo incluyen aquellas con sangrado en “jet” (Forrest Ia), sangrado babeante (Forrest Ib), vasos visibles que no sangran (Forrest IIa) y coágulos adheridos (Forrest IIb). Las lesiones de bajo riesgo incluyen la presencia de puntos de hematina en la base de la úlcera (Forrest IIc) y una base de úlcera limpia totalmente fibrinada (Forrest III) (56, 65).

El sistema de puntuación post-endoscópico más ampliamente utilizado es el índice

de Rockall. Se desarrolló para evaluar el riesgo de muerte entre pacientes con HDA e incorpora cinco variables: edad, estado hemodinámica, comorbilidad, diagnóstico endoscópico y presencia de estigmas sangrado reciente en la endoscopia . La puntuación oscila entre 0 y 11, a mayor puntuación, mayor riesgo de mal pronóstico. Entre aquellos con una puntuación de Rockall de 2 o menos, la tasa de resangrado fue del 4.3% y la de mortalidad del 0.1%, por lo que éstos deberían ser considerados para su manejo ambulatorio. Esta escala es una herramienta útil para identificar pacientes con bajo riesgo de resangrado y muerte (la capacidad de predicción de resangrado es inferior pues no fue primariamente diseñado para esto). (30, 37, 56, 60). La siguiente figura recoge la puntuación de Rockall:

Variables	Puntos			
	0	1	2	3
Edad (años)	<60	60 -79	≥80	
Estado hemodinámico	TAS≥ 100 mmHg FC<100 lpm	TAS≥ 100 mmHg FC≥100 lpm	TAS< 100 mmHg	
Comorbilidad	Sin comorbilidad mayor		Cardiopatía Isquémica Insuficiencia cardíaca cualquier otra comorbilidad mayor	Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Neoplasia
Diagnóstico	Mallory - Weiss, sin lesión	Cualquier otro diagnóstico	Neoplasia del tracto gastrointestinal superior	
Estigmas de sangrados	Ninguno o mancha de hematina		Sangre en tacto gastrointestinal, Vaso visible o Coágulo adherido	

El índice Baylor Bleeding fue de los primeros desarrollados con la intención de predecir la recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico en pacientes con HDA no varicosa. El cálculo de la puntuación, cuyo rango va de 0 a 24, se divide en tres partes: 1) una escala pre-endoscópica basada en la edad y número y severidad de las enfermedades comórbidas; 2) una escala endoscópica basada en la localización y estigmas de sangrado y;

3) una escala post-endoscópica que incluye las dos anteriores. El punto de corte de ≥ 11 tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 79% a la hora de predecir resangrado (37, 56, 66).

El índice predictivo Cedars Sinai Medical Center fue creado con el objetivo predecir la duración apropiada de la estancia hospitalaria en base a hallazgos endoscópicos, estado hemodinámico, comorbilidades y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización. El rango de puntuación va de 0 a 11 y cuando es inferior a 3, se consideran pacientes candidatos a alta dentro de las primeras 24 horas (37, 56, 67).

El grupo italiano de hemorragia digestiva creó en 2010 el índice “Progetto Nazionale Emorragi Digestiva” conocido por sus siglas PNED para predecir la mortalidad a 30 días de pacientes con HDA no varicosa. Incorpora 10 variables, clínicas y endoscópicas (el tiempo hasta el ingreso, hemoglobina, edad, resangrado, ASA, comorbilidad y fracaso del tratamiento endoscópico) y la puntuación oscila entre 0 y 24 puntos. Es el primer sistema de puntuación en utilizar el fracaso de la hemostasia endoscópica como una de las variables, siendo éste el predictor de mal pronóstico más potente. El estudio demostró su utilidad como predictor de mortalidad (AUROC 0,81; IC 95% 0,72-0,90). Una puntuación de más de 4 identifica a aquellos pacientes de alto riesgo que más probablemente se beneficien de un manejo hospitalario (37, 56, 68). En la siguiente figura se muestra el índice PNED:

Puntuación	1	2	3	4
Variables	ASA 3	Hb \leq 7g/dL	Resangrado	Fracaso del
	Tiempo hasta el	Edad \geq 80	ASA 4	tratamiento
	ingreso < 8h	Insuficiencia renal	Neoplasia	endoscópico
			Cirrosis hepática	

En 2009, el índice de predicción de la Universidad China de Hong Kong (CUHK) se desarrolló con el objetivo de predecir mortalidad principalmente, siendo su capacidad para ello buena (AUROC 0,73). Éste índice se centra en pacientes con HDA por úlcera péptica, no incluyendo otras fuentes de hemorragia; e incluye factores como la edad, comorbilidad, shock hipovolémico, hemorragia intrahospitalaria, resangrado y necesidad de cirugía (37, 69).

Sin embargo y después de todo lo expuesto, ninguno de los scores de forma individual ha demostrado ser excelente prediciendo todas las variables de evolución relevantes; esto no es de extrañar ya que la mayoría se diseñaron para predecir un evento concreto (39). En un estudio prospectivo internacional y multicéntrico de Stanley et al., se realizó comparación de escalas pre-endoscópicas (Rockall clínico, AIMS65 y GB) y post-endoscópicas (Rockall clásico y PNED) en su capacidad para predecir necesidad de tratamiento endoscópico, mortalidad a 30 días, resangrado, duración de estancia hospitalaria y una variable compuesta por transfusión, tratamiento endoscópico, tratamiento radiológico o quirúrgico y mortalidad a 30 días. El índice de GB fue el más preciso a la hora de predecir necesidad de intervención clínica o muerte en pacientes con HDA en todos los países estudiados; siendo una puntuación de 1 o menos el umbral óptimo para identificar pacientes de muy bajo riesgo, adecuados para el manejo ambulatorio. Una puntuación de Glasgow Blatchford de 7 o más es la mejor para predecir la necesidad de tratamiento endoscópico, y una puntuación PNED de 4 o más y una puntuación AIMS65 de 2 o más son las mejores para predecir la mortalidad (aunque la precisión en la predicción es relativamente baja). Ninguno fue de utilidad para predecir el resangrado o duración de la estancia hospitalaria. Por ello, los investigadores concluyen que esta información puede ayudar al manejo de pacientes de muy bajo riesgo con HDA pero, se requieren más estudios que utilicen estos o nuevos sistema de puntuación para aclarar su rol en la dirección del manejo de pacientes de mayor riesgo (70).

Además, una revisión sistemática realizada por Ramaekers et al. del valor predictivo distintas escalas pronósticos pre-endoscópicas en HDA concluye que ninguna de las puntuaciones de riesgo incluidas en el estudio (Glasgow Blatchford, Rockall clínico, AIMS65 y GB) son robustas debido a limitaciones en especificidad (aunque la sensibilidad en este caso es más importante que la especificidad pues lo que nos interesa es un test que nos asegure que ningún paciente que pueda tener un mal pronóstico sea dado de alta). La sensibilidad y especificidad del índice de GB fueron 0,98 y 0,16, respectivamente; para el Rockall clínico fueron 0,93 y 0,24, respectivamente; y para el AIMS65 fueron 0,79 y 0,61, respectivamente; y, por lo tanto, ninguna puede recomendarse sobre otra para su uso en la práctica clínica (71).

Con lo cual, en la práctica clínica habitual, estas escalas son de utilidad en la toma de decisiones pero nunca debemos perder de vista el juicio clínico del médico individualizando la actitud en cada caso.

VII. *TRATAMIENTO DE HDA NO VARICOSA.*

Existen una gran variedad de modalidades de tratamiento endoscópico y la decisión de cual usar depende del origen del sangrado y la experiencia del clínico.

La terapia de inyección tiene por principal mecanismo de acción el taponamiento local resultante de un efecto de volumen; algunos de los compuestos además tendrán un efecto farmacológico secundario. La *epinefrina diluida* (1:10000 o 1:20000 con solución salina inyectada en 0.5 - 2 ml dentro y alrededor de la base de la úlcera) también puede tener un efecto secundario de vasoconstricción local. No se conoce la dosis óptima y en general se recomienda inyectar hasta conseguir disminución o interrupción del sangrado. Los *agentes esclerosantes* como el etanol, la etanolamina y el polidocanol producen hemostasia causando lesión tisular directa y trombosis. Se debe tener en cuenta que cuando se utiliza un agente esclerosante, el volumen inyectado debe ser limitado para evitar la

necrosis o perforación del tejido así como la pancreatitis. Otra clase de agentes inyectables son los *adhesivos tisulares* - incluyen trombina, fibrina y cianoacrilato- que se utilizan para crear un sello primario en el sitio del sangrado. La inyección endoscópica se realiza utilizando agujas que constan de una funda exterior y una aguja interna para un paso seguro a través del canal de trabajo del endoscopio. Cuando el catéter sale del canal de trabajo y se coloca cerca del sitio de sangrado, la aguja se extiende fuera de la vaina y la solución se inyecta en la submucosa utilizando una jeringa unida al mango del catéter (39, 40, 72-74).

La terapia térmica aplica calor o corriente eléctrica y distinguimos dos, modalidades de contacto y sin contacto. Los dispositivos térmicos de contacto incluyen sondas de calor que generan calor directamente y sondas de electrocauterio monopolar/bipolares/multipolares que generan calor indirectamente al pasar una corriente eléctrica a través del tejido. El dispositivo térmico sin contacto consiste en la aplicación de gas argón ionizado (“argón plasma coagulation” o APC). El calor generado a partir de estos dispositivos produce edema, coagulación de proteínas tisulares, contracción de los vasos y activación indirecta de la cascada de coagulación, lo que conduce a la hemostasia. Además, los dispositivos de contacto ejercen un mecanismo de taponamiento local por la presión mecánica de la sonda en el sitio de sangrado (39,40, 72-74).

Los dispositivos mecánicos incluyen clips y dispositivos de ligadura con bandas. La hemostasia se logra por compresión mecánica del sitio de sangrado. Los clips están disponibles en una amplia variedad de longitudes y anchura de apertura; algunos disponen de un mecanismo de rotación, también los hay que pueden abrirse, cerrarse y reposicionarse, mientras que otros se despliegan permanentemente y se liberan al cerrar el clip. El clip debe colocarse sobre el lugar de sangrado en un intento de sellar la arteria subyacente sangrante. Los dispositivos de ligadura de banda endoscópica son comúnmente usados en sangrado varicoso esofágico, aunque también se ha descrito su uso para el tratamiento de la HDA no varicosa (por ejemplo, para la lesión de Dieulafoy); implican la

colocación de bandas elásticas sobre el tejido para producir compresión mecánica y taponamiento (39,40, 72-74). Existe una nueva modalidad de clips, conocidos como “over-the-scope” (OTS), los cuales difieren radicalmente en diseño en comparación con los clips estándar usados a través del canal del endoscopio. En estudios experimentales, los OTS proporcionan un cierre vascular más seguro debido a una mayor captura de tejido y mayor fuerza de compresión. La eficacia y seguridad informadas para el tratamiento de lesiones en HDA no varicosa se limita a series de casos pequeños. La tasa de éxito general oscila entre el 71% y el 100% para el tratamiento de diversas lesiones hemorrágicas, incluidos desgarros de Mallory-Weiss, úlceras pépticas, lesiones de Dieulafoy, úlceras anastomóticas, tumores erosionados y úlceras pospolipectomía (75).

Los tratamientos tópicos consisten en aerosoles hemostáticos administrados por pulverización a través de un catéter con la principal ventaja de no precisar contacto con el tejido, permitiendo su uso en lesiones de difícil acceso o difusas (39, 73, 75).

Otras modalidades terapéuticas novedosas son la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia, probados principalmente en el tratamiento de la ectasia vascular antral (75).

a) HDA úlcera péptica.

Las guías de práctica clínica recomiendan que las úlceras pépticas con sangrado en “jet” o babeante (clasificación Forrest Ia y Ib, respectivamente) o con un vaso visible (Forrest IIa) reciban hemostasia endoscópica porque estas lesiones tienen un alto riesgo de hemorragia persistente o resangrado. Igualmente, se recomienda en casos de coágulo adherido (Forrest IIb) intentar eliminarlo mediante irrigación intensiva y tratar la lesión subyacente según proceda. Cuando no sea posible desprenderlo mediante la irrigación, la terapia endoscópica puede resultar beneficiosa en aquellos pacientes de alto riesgo de resangrado (preinyección con adrenalina y sección del coágulo con un asa fría, aplicando la terapia correspondiente a la lesión subyacente), mientras que el tratamiento con altas dosis

de IBP iv sin asociar terapia endoscópica puede ser suficiente en pacientes de bajo riesgo; si bien, el manejo de los coágulos adherentes es controvertido debido a que los distintos estudios comparando ambas modalidades terapéuticas muestran resultados dispares. En pacientes con úlcera péptica con puntos de hematina (Forrest IIc) o base limpia (Forrest III), no se recomienda la hemostasia endoscópica ya que estos estigmas presentan un riesgo bajo de sangrado recurrente (39-42, 72-74,76).

Para pacientes con sangrado activo (FIa, FIb) las guías de consenso internacional recomiendan combinar la inyección de adrenalina con una segunda modalidad de hemostasia (terapia térmica, mecánica o inyección de un agente esclerosante). En caso de vaso visible (FIIa) se recomienda el uso de terapia térmica, mecánica o inyección de un agente esclerosante en monoterapia o en combinación con epinefrina. Un meta- análisis de 2009 incluyendo 75 estudios que evaluaban la terapia endoscópica para úlcera péptica demostró que tanto los dispositivos térmicos, como mecánicos y de inyección diferentes a la adrenalina, son todos efectivos en conseguir la hemostasia, no siendo ninguna modalidad superior a las demás; la inyección de adrenalina no debe usarse en monoterapia en ninguno de los casos (77). La decisión de que terapia usar suele ser a criterio del endoscopista que realiza la exploración. En general, preinyectar epinefrina diluida previo al uso de otras terapias es práctico pues puede ralentizar o detener el sangrado, permitiendo una mejor visualización para la aplicación de la terapia posterior; además, en casos de coágulo adherido, la preinyección puede reducir la tasa de sangrado severo tras la eliminación del coágulo. A diferencia de las terapias térmicas y los agentes esclerosantes, la terapia mecánica tiene el beneficio teórico de inducir una lesión tisular limitada y, por lo tanto, puede preferirse en pacientes con terapia antitrombótica y en aquellos sometidos a hemostasia endoscópica repetida (39-42, 72, 73).

Los posibles efectos adversos en relación a la terapia endoscópica son infrecuentes e incluyen sangrado y perforación (39, 42, 78).

b) HDA no ulcerosa-no varicosa

- 1) Lesiones erosivas: Por ejemplo, esofagitis erosiva, gastritis, duodenitis. El tratamiento de elección es la supresión ácida con altas dosis de IBPs. La hemostasia endoscópica generalmente no es necesaria y los pacientes pueden ser dados de alta de forma temprana pues el curso es benigno y el pronóstico excelente (39, 72, 79).
- 2) Angiodisplasia: el estándar de tratamiento es la terapia térmica (74, 79). El éxito de la ligadura con bandas también ha sido demostrado (79,80).
- 3) Lesión de Dieulafoy: se requiere hemostasia endoscópica mediante terapia térmica, mecánica o combinación de estas con inyección de adrenalina (39). Se suelen emplear los clips y la ligadura con bandas (79). Dada la dificultad de identificación de esta lesión en ausencia de sangrado activo debería considerarse tatuaje para facilitar la identificación y tratamiento en caso de recurrencia del sangrado (72).
- 4) Ectasia vascular antral: La primera línea de tratamiento es el APC, siendo necesarias con frecuencia múltiples sesiones (74,70). También se han descrito como efectivos la ligadura con bandas, terapia térmica de contacto, crioterapia y ablación mediante radiofrecuencia (74, 79, 81-83).
- 5) Neoplasia gastrointestinal: es apropiado considerar la hemostasia endoscópica para evitar una cirugía urgente y reducir los requerimientos de transfusión sanguínea(39, 72). Las posibilidades de control del sangrado con los tratamientos clásicos eran muy pobres debido a que generalmente se trata de lesiones de gran tamaño con sangrado difuso. Con el advenimiento de Hemospray, los resultados son prometedores demostrando una buena eficacia en la hemostasia inmediata con bajas

tasas de resangrado. Tanto es así, que algunos expertos abogan por él como tratamiento de elección en estos casos (79, 84).

- 6) Desgarro de Mallory-Weiss: éste suele ser auto limitado y se recomienda terapia endoscópica en caso de sangrando persistente o severo. Actualmente no hay pruebas suficientes para recomendar una modalidad de hemostasia endoscópica específica. Tanto la inyección endoscópica de adrenalina, la colocación de hemoclip y la ligadura con banda han demostrado su eficacia en conseguir la hemostasia primaria. En ausencia de hemorragia importante sólo será preciso tratamiento con IBPs a altas dosis (39, 72, 79).
- 7) Las malformaciones vasculares típicamente causan una pérdida sanguínea crónica oculta pero en ocasiones puede haber sangrado agudo. La ligadura endoscópica, APC, terapia térmica de contacto y escleroterapia pueden ser métodos efectivos en éste tipo de lesiones. Sin embargo, no hay ensayos prospectivos que comparen las distintas modalidades en el tratamiento de estas lesiones (72).

Para pacientes con sangrado activo no varicoso no controlado o no accesible a las técnicas de hemostasia endoscópica estándar, se recomienda el uso de Hemospray u “over-the-scope-clips” como tratamientos alternativos de rescate (39).

En pacientes con evidencia clínica de recidiva hemorrágica tras una terapia endoscópica inicial exitosa, se debe repetir la EDA aplicando terapéutica si está indicada. En el caso de fracaso de este segundo intento endoscópico, se debe considerar la embolización angiográfica o la cirugía (39-42, 72, 77).

c) Después de la EDA

Aquellos pacientes que reciban hemostasia endoscópica y en casos de coágulo adherido que no la reciban, se requiere hospitalización al menos durante 3 días y se deben

emplear IBPs intravenosos a dosis altas (administración de un bolo seguido de infusión continua o bien administración intermitente cada 12 horas) durante 72 horas tras la EDA (período durante el cual aparece con mayor frecuencia el resangrado). Si el estado del paciente lo permite, se puede administrar la dosis equivalente vía oral (39-42, 72, 73). Un meta-análisis que valoró la eficacia de altas dosis de IBP iv como adyuvante a la terapia endoscópica, demuestra un descenso en la tasa de resangrado (0.49; IC 95% 0.37-0.65) y cirugía (OR 0.61; IC 95% 0.48-0.78) sin influencia en la tasa de mortalidad (salvo en los estudios asiáticos) (85).

Se puede iniciar la tolerancia con líquidos de forma precoz tras la endoscopia; se prefiere la dieta líquida por la eventual posibilidad de la recurrencia del sangrado y la necesidad de una terapia urgente endoscópica, de radiología intervencionista o quirúrgica, ya que esta permite la anestesia o sedación a las 2 horas de la última ingesta (39-42, 72).

Los pacientes con úlceras Forrest IIc y III pueden recibir dosis estándar de IBP vía oral con alta precoz tras la realización de la endoscopia siempre y cuando se encuentren hemodinámicamente estables, con tasa de hemoglobina mantenida y sin comorbilidad seria. Todas aquellas lesiones no ulcerosas que no requieran de terapia endoscópica también pueden ser dadas de alta de forma precoz (39-42, 77).

Tras un episodio de hemorragia digestiva alta, los pacientes deben ser dados de alta hospitalaria con tratamiento con un IBP por vía oral por un tiempo apropiado a su patología de base; pues, transcurridas 72h tras el tratamiento endoscópico, el riesgo de sangrado es bajo pero no nulo. Generalmente, un IBP a dosis estándar cada 24h es suficiente para la cicatrización de la úlcera (41-42).

No se recomienda una EDA de “second-look” (endoscopia que se realiza a las 24 horas de la inicial de forma planeada y sistemática) de forma rutinaria. Ésta práctica había demostrado previamente beneficios en términos de resangrado, aunque muchos de los

ensayos no incluían el uso de IBPs y usaban la adrenalina en monoterapia, técnica que ha demostrado ser subóptima. En el contexto del uso de altas dosis de IBPs, la EDA de “second-look” no ha demostrado beneficios adicionales. Se deberá repetir en situaciones concretas como aquellos casos donde se sospeche la recurrencia del sangrado, en casos de fracaso en identificar el origen del sangrado con la primera endoscopia o si existe la duda de que el tratamiento ha sido inadecuado (39-42, 72, 86, 87).

En pacientes con HDA secundaria a úlcera péptica, será preciso investigar la presencia de *H. pylori* en el contexto agudo e iniciar una terapia antibiótica adecuada cuando éste se detecta, pues dicha estrategia ha demostrado en un meta-análisis ser significativamente más efectiva que la terapia con IBP aislada en la prevención del resangrado (88). Si la prueba fuese negativa en el momento agudo, debemos realizar una nueva prueba en el futuro, debido al alto índice de falsos negativos en éste contexto. Tras la terapia debemos documentar si ésta ha sido exitosa o no mediante los test oportunos debido al mayor riesgo de recurrencia de sangrado en los casos de infección persistente por *H.pylori*. Una vez completada y documentada la efectividad de la terapia erradicadora, no es preciso continuar con IBP de mantenimiento salvo que el paciente lo requiera por estar en tratamiento crónico con AINEs o antiagregantes (39-42, 73, 77).

En paciente con HDA secundaria al uso de AINEs, la necesidad de continuar con este tratamiento debe ser reevaluada debiendo retirarse el tratamiento siempre que sea posible. Si el paciente precisa continuar con terapia antiinflamatoria, se prefiere el uso de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) asociado a IBP. El tratamiento con un AINE tradicional más IBP y la monoterapia con un inhibidor selectivo COX-2 reducen el riesgo de sangrado, sin embargo, la combinación de inhibidor de Cox-2 con IBP es la que ha demostrado una mayor disminución del riesgo (89). Pero, debemos tener en cuenta que los inhibidores de la Cox-2 se asocian a un incremento de riesgo eventos cardiovasculares (90),

como tal, cuando se reinstituye el AINE, el riesgo de eventos cardiovasculares debe equilibrarse con el riesgo de complicaciones gastrointestinales de forma individual (39-42, 73).

En pacientes con úlcera idiopática, se recomienda terapia a largo plazo con IBP, pues de lo contrario, el riesgo de recurrencia es alto (40).

d) Tratamiento no endoscópico

En pacientes con evidencia clínica de recidiva hemorrágica tras fracaso de un segundo intento endoscópico, se debe considerar la embolización angiográfica o la cirugía (39-42, 72, 77).

1) Radiología intervencionista.

En los pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico, la embolización arterial por vía percutánea realizada por personal experto parece segura y eficaz para controlar la hemorragia. Se ha descrito como una alternativa a la cirugía tras el fracaso de la terapia endoscópica, especialmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Desde que comenzó a utilizarse en 1960, la tasa de éxito técnico y clínico ha ido en aumento y la mayoría de los estudios posteriores al año 2000 muestran tasas de éxito técnico (cese de la extravasación del contraste) superiores al 90% y de éxito clínico (no desarrollo de resangrado en los próximos 30 días) superiores al 70% (91, 92).

Los resultados clínicos son comparables a los obtenidos con el tratamiento quirúrgico con menor tasa de complicaciones, a pesar de que los pacientes sometidos a embolización son de edad más avanzada y mayor prevalencia y gravedad de enfermedades asociadas. La alta mortalidad descrita (25-30%) se debe a que las series publicadas incluyen pacientes de edad avanzada y grave comorbilidad en los que se había desestimado la cirugía (93, 94).

Gracias a los avances técnicos (microcoilsy microcatéteres), es posible realizar una embolización superselectiva y focalizada, como resultado, las complicaciones de la embolización son poco frecuentes, con una tasa inferior al 7%. Comprenden la isquemia intestinal, estenosis duodenal secundaria y el infarto gástrico, hepático o esplénico. La mayoría de los eventos adversos parecen ocurrir en individuos con compromiso vascular preexistente: cirugía previa o tratamientos de radiación (95).

Dado que las tasas de éxito son comparables con la terapia quirúrgica y que incluye el tratamiento de los pacientes más enfermos que no son candidatos para la cirugía, debe considerarse la primera opción después del fracaso del tratamiento endoscópico. En pocas palabras, cuando la hemostasia no puede lograrse endoscópicamente, se debe consultar con el radiólogo intervencionista (96).

2) Cirugía.

En la actualidad, la cirugía en el tratamiento de la hemorragia digestiva ha quedado relegada a aquellos pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico tras dos terapias exitosas o bien en casos de hemorragia exsanguinante imposible de controlar con el tratamiento endoscópico (97).

El tipo de procedimiento quirúrgico a realizar deberá individualizarse en función la severidad de la hemorragia, estabilidad hemodinámica, estado físico del paciente y la experiencia y preferencia del cirujano. Para úlceras pequeñas, la sutura o extirpación de la úlcera son adecuadas. En caso de úlceras de gran tamaño, a menudo se requiere la realización de gastrectomía para asegurar la hemostasia. Con los avances en la endoscopia terapéutica, los pacientes en los que ésta fracasa suelen ser candidatos quirúrgicos deficientes con múltiples comorbilidades y es por ello que el enfoque de la cirugía de rescate se inclina hacia la cirugía mínimamente invasiva en estos pacientes frágiles (98-100).

En nuestro medio, tras el fracaso de la endoscopia en algunos centros se utiliza la

arteriografía como técnica de elección, mientras que en otros se indica cirugía en pacientes con bajo riesgo quirúrgico. Se decidió aceptar ambas alternativas como válidas. Se consideró, sin embargo, prioritario controlar rápida y eficazmente la hemorragia, seleccionando la técnica en función de la disponibilidad y experiencia del centro. Hay que evitar exponer al paciente a traslados o retrasos del tratamiento que puedan conllevar riesgos innecesarios (42).

VIII. TRATAMIENTO DE HDA POR HIPERTENSIÓN PORTAL.

a) HDA varices esofágicas

La endoscopia es la piedra angular en el tratamiento pues permite confirmar el diagnóstico y realizar el tratamiento en la misma sesión. Deberá realizarse en las primeras 12 horas desde la presentación del cuadro. El diagnóstico de sangrado por varices esofágicas (VE) se considera certero si se observa sangrado activo procedente de una variz o cuando existen signos de sangrado reciente sobre ésta. En los casos en los que las VEs son la única lesión hallada y se objetiva sangre en estómago o la endoscopia se realiza después de las 24h, debemos sospechar que el origen del sangrado es varicoso (101-104).

Se dispone de dos modalidades terapéuticas: ligadura con bandas elásticas (LBE) y la escleroterapia. La escleroterapia consiste en la inyección intravariz de un agente esclerosante; es técnicamente más fácil pero se relaciona con gran variedad de efectos adversos locales y sistémicos (fiebre, dolor / molestia retroesternal, disfagia, hemorragia inducida por inyección, ulceración esofágica con hemorragia tardía, estenosis esofágica, perforación esofágica, mediastinitis, derrame pleural, fístula broncoesofágica, síndrome de distrés respiratorio agudo e infección). La LBE consiste en colocar bandas elásticas sobre la variz con el objetivo de conseguir oclusión y trombosis de ésta; las complicaciones comunes incluyen disfagia y dolor torácico transitorios (las complicaciones graves como el sangrado de escara post-ligadura o por rotura de variz son raras). El tratamiento de elección es la LBE

(durante la EDA inicial diagnóstica); la escleroterapia puede ser una opción en aquellos casos en los que la ligadura es técnicamente difícil (101-104). La LBE es más efectiva que la escleroterapia en el control del sangrado, con menos efectos adversos y mejoría en la supervivencia (105). La combinación de la terapia endoscópica junto con la medicación vasoactiva es más efectiva que el uso aislado de cualquiera de las dos opciones (106).

El paciente debería comenzar con dieta líquida en las primeras 12 horas (102).

Una vez realizada la EDA, se recomienda la colocación de TIPS (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt) precoz en pacientes de alto riesgo de resangrado (101-103, 107). El TIPS consiste en una conexión artificial creada mediante la colocación de un stent a nivel intrahepático entre la circulación venosa portal y las venas suprahepáticas (107). Estudios han demostrado que, en comparación con la terapia estándar, la colocación de un TIPS precoz (colocados en las primeras 72 horas) se asocia a una menor tasa de resangrado y mortalidad en pacientes de riesgo (sin incrementar la tasa de encefalopatía hepática y con una incidencia de eventos adversos graves sin diferencias significativas respecto del grupo control). Estos se han definido como pacientes con CHILD C < 14 puntos o CHILD B con sangrado activo al momento de la endoscopia inicial (108, 109). En estos pacientes, una vez colocado el TIPS, se puede retirar la medicación vasoactiva (101).

Cuando no se realiza un TIPS precoz, los fármacos vasoactivos deben continuarse durante 2-5 días y se debe iniciar tratamiento con betabloqueantes no selectivos una vez se suspendan éstos (101-103).

En caso de hemorragia masiva e incontrolable o recidiva hemorrágica grave a pesar del tratamiento combinado farmacológico y endoscópico será preciso la colocación de un TIPS de rescate como terapia definitiva. Hasta que se pueda colocar éste, será necesaria una terapia puente para controlar la hemorragia. La terapia puente estándar consiste en taponamiento con balón de Sengstaken-Blakemore; el cual, no debe permanecer colocado

más de 24 horas. Proporciona hemostasia en hasta 80% de los pacientes pero se asocia con una alta tasa de eventos adversos graves, de recidiva en las primeras 24 horas tras desinflarlo y de mortalidad (101- 104, 107).

Recientemente, se ha introducido en el mercado un stent metálico totalmente recubierto y auto-expandibles como terapia puente (se puede colocar a ciegas o con guía). Su uso no ha demostrado diferencias en la supervivencia comparado con el balón, sin embargo, el control de la hemorragia es significativamente mayor y los efectos secundarios significativamente menores. Además, estos pueden permanecer hasta 7 días en esófago, permitiendo más tiempo para planear una terapia definitiva (101- 104, 107, 110).

En caso de recidiva hemorrágica leve, se puede realizar un segundo intento endoscópico junto con optimización de la dosis de vasoactivos (101-103)

Los pacientes que se recuperan de un primer episodio de HDA por VE tienen un alto riesgo de resangrado (60% en el primer año), con una mortalidad de hasta el 33%. Por lo tanto, se debe realizar profilaxis secundaria de nuevas hemorragias y debe iniciarse antes de que los pacientes sean dados de alta del hospital. Los pacientes con colocación de TIPS en el episodio agudo no requieren terapia específica pero deben derivarse para evaluación de trasplante. El tratamiento de primera línea para todos los demás pacientes (la mayoría) es la combinación de B-bloqueantes no selectivos junto con LBE (se deberá repetir el tratamiento endoscópico hasta conseguir la erradicación de las VE; no se ha definido el intervalo óptimo entre LBE y varía entre 2 a 8 semanas). En caso de fracaso en la terapia de primera línea es de elección la colocación de un TIPS (101-104, 111, 112).

b) HDA por varices gástricas

Las várices gástricas (VG) están presentes en alrededor del 20% de los pacientes con cirrosis. La evidencia que respalda las recomendaciones para el manejo de las VG es mucho menos sólida que la de las VE. Existen pocos ensayos controlados disponibles, con una

tamaño muestral pequeño y, en la mayoría de los casos, sin una estratificación adecuada según el tipo de varices o la gravedad de la enfermedad hepática (101, 103, 104, 113).

La clasificación de Sarin es la más utilizada para la estratificación de riesgo y el tratamiento de las VG (101,103). Las varices gastro-esofágicas tipo 1 (VGE1) son VE que se extienden bajo el cardias hacia la curvatura menor y son los más frecuentes (75% del total). Las varices gastro-esofágicas tipo 2 (VGE2) son aquellos que se extienden hacia el fundus. Las VG aisladas tipo 1 (VGA1) se localizan en el fundus. Las VGE2 y VGA1 se conocen comúnmente como "varices cardiofúndicas". Las VG aisladas tipo 2 (VGA2) son aquellas que se localizan en otras partes del estómago distintas a las anteriores, pero son extremadamente infrecuentes en pacientes con cirrosis (114). Los principales factores asociados con un mayor riesgo de hemorragia son la localización (VGA1> VGE2> VGE1), gran tamaño, presencia de manchas rojas y gravedad de la disfunción hepática (101, 113, 115).

Las VGE1 se manejan de igual modo que las VE, aunque también se puede considerar la inyección de cianocrilato (25, 103, 115).

Las varices cardiofúndicas, sangran menos frecuentemente pero sin embargo, la hemorragia suele ser más grave, más difícil de controlar y muestra un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad comparado con las VE (103). Tanto la LBE (si es técnicamente factible) como la inyección de cianocrilato son tratamientos endoscópicos válidos (101, 103, 104). Un meta-análisis que incluye tres ensayos clínicos comparando la inyección de cianoacrilato con la LBE muestra que ambas terapias son igualmente efectivas para la hemostasia inicial, pero la inyección de cianoacrilato se asocia con tasas de resangrado significativamente más bajas (116). Por ello, la inyección de cianocrilato es el tratamiento endoscópico de elección, consiguiendo tasas de hemostasia mayores al 90%, de obliteración de la variz en torno al 70-90%, y de resangrado inferiores al 30% (103,104,113, 115). La

inyección de cianocrilato se ha relacionado con eventos sistémicos graves como la embolización sistémica y la bacteriemia (104, 113).

La LBE debería realizarse sólo en caso de VG pequeñas en las cuales tanto la mucosa del vaso como la adyacente puedan succionarse dentro del dispositivo, de lo contrario, la banda se caerá en unos pocos días, dejando una úlcera sobre el vaso, lo que puede provocar una nueva hemorragia catastrófica (101). La colocación de un TIPS, con o sin embolización adicional de las colaterales, tiene efectividad alta en el control del sangrado agudo y en la prevención del resangrado. En centros en experiencia en el uso de TIPS se reservará como técnica de rescate ante fallo del tratamiento endoscópico, sin embargo, puede usarse como primera línea terapéutica en caso contrario (101, 103, 113, 115).

Para el sangrado masivo de varices gástricas, el taponamiento con balón de Linton-Nachlas puede servir como terapia puente. Si se utilizan los balones de Sengstaken-Blakemore o Minnesota, inflar sólo el balón gástrico y anclarlo contra la unión gastroesofágica podría ser suficiente para producir un taponamiento adecuado; sin embargo, se prefiere el uso del primero (103, 107).

Nuevas técnicas endoscópicas están emergiendo para proporcionar un tratamiento más seguro y eficaz de este tipo de varices como es la inserción -guía por ecoendoscopia- de coils y cianocrilato dentro del vaso responsable del sangrado, el cual, ha demostrado ser altamente efectivo en la hemostasia inicial así como en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado (101, 113, 117).

En pacientes que se han recuperado de una hemorragia por VGE1, la combinación de B-bloqueantes no selectivos y terapia endoscópica (LBE o cianoacrilato) es la terapia de primera línea para prevenir el sangrado (101).

En pacientes que se han recuperado de una hemorragia por VGE2 o VGA1, para la profilaxis secundaria, los ensayos clínicos comparando la colocación de un ITIPS con la inyección de cianocrilato, muestran que el TIPS es más efectivo en la prevención del

resangrado, con similares tasas de supervivencia y complicaciones (118). La opción de un TIPS precoz debe tenerse encarecidamente en cuenta, en especial en las varices cardiofúndicas dado la alta tasa de resangrado. Por ello, la colocación de un TIPS o alternativamente un BRTO son los tratamientos de primera línea en la prevención de nuevas hemorragias. La inyección de cianoacrilato es una opción para los casos en los que el TIPS o BRTO no son técnicamente factibles (101, 103). BRTO (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) es una técnica endovascular para el tratamiento de VG asociadas a shunt gastrorenal que implica la canulación retrógrada de la vena renal izquierda, seguida de oclusión con balón e infusión lenta de un esclerosante para obliterar el shunt portosistémico. BRTO ha demostrado una eficacia considerable en el control de la hemorragia por VG con bajas tasas de resangrado. Frente al TIPS ofrece las ventajas de ser menos invasivo y que se puede realizar en pacientes con reserva hepática deficiente y encefalopatía, pudiendo incluso mejorar ambos (pues no desvía el flujo sanguíneo portal del hígado). Sin embargo, al ocluir un shunt portosistémico, podría aumentar la hipertensión portal con agravamiento de las VE y ascitis (101, 107).

c) Varices ectópicas.

El sangrado por varices ectópicas es muy raro en la cirrosis, pero es una fuente importante de hemorragia en pacientes con hipertensión portal pre-hepática. La localización y la anatomía son heterogéneas, lo que dificulta la estandarización del tratamiento y, por lo tanto, se debe realizar una decisión caso por caso y basada en la anatomía vascular. El diagnóstico se puede realizar con una TC con contraste. Las localizaciones más frecuentes son los estomas quirúrgicos, duodeno, yeyuno-íleon y colon. El manejo requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a endoscopistas, hepatólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos. Las opciones de tratamiento incluyen la terapia endoscópica, principalmente con inyección de cianoacrilato o colocación endoscópica de coils, TIPS y BRTO. En el caso de varices estomales, la inyección directa de

agentes esclerosantes o cianoacrilato bajo control radiológico tiene una alta tasa de éxito (101).

d) Gastropatía de la hipertensión portal.

La gastropatía hipertensiva (GPH) suele ser un hallazgo incidental en una EDA realizada en pacientes cirróticos para el cribado de varices o por HDA aguda. Aparece como una mucosa con patrón en mosaico o en “piel de serpiente” en las formas más leves y manchas rojas o marrones sobreelevadas en casos severos. Se suele localizar en fundus y en la parte superior del cuerpo gástrico. La forma más común de presentación es la pérdida crónica de sangre y la anemia por deficiencia de hierro. El reemplazo adecuado de hierro y, según sea necesario, las transfusiones de sangre se usan para corregir la anemia. Se ha demostrado que los beta bloqueantes no selectivos disminuyen los episodios hemorrágicos recurrentes secundarios a la GHP (119).

La presentación como sangrado agudo es poco frecuente; sin embargo, si ocurre, puede ser grave y difícil de manejar. El tratamiento inicial consiste en la resucitación adecuada, cobertura antibiótica y la administración intravenosa de vasoconstrictores. El tratamiento endoscópico puede proporcionar un control temporal del sangrado y permanece en investigación. El tratamiento con APC es exitoso en el control de la hemorragia reduciendo los requerimientos transfusionales (119). Hemospray ha demostrado en datos preliminares ser efectivo para detener el sangrado agudo (120).

En caso de fracaso del tratamiento médico o endoscópico en el control del sangrado agudo o crónico, pacientes que requieren transfusiones frecuentes o que están empeorando clínicamente; se debe considerar el empleo de un TIPS (119). Éste ha demostrado una mejoría de las lesiones endoscópicas así como un descenso en la necesidad de transfusiones (121).

IX. PRONÓSTICO.

Los eventos que tradicionalmente se han considerado de mal pronóstico son el resangrado y la mortalidad.

La estimación de la mortalidad por HDA varía ampliamente en función de los distintos estudios, oscilando entre el 2% y el 15% (7, 9, 11, 13, 122-124) y algunos informes señalan tasas de mortalidad de hasta el 27% (9) en pacientes de edad avanzada o comorbilidad significativa. Estas estimaciones han sido constantes a lo largo de los últimos 50 años a pesar de las mejoras en el tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones y endoscópico. Sin embargo, un estudio más reciente de Abougergi et al. ha encontrado que la mortalidad por HDA ha disminuido a lo largo de las últimas dos décadas (de 4.5% en 1989 a 2.2% en 2009) con un aumento concomitante en la realización endoscopia y tratamiento endoscópico. Esto puede sugerir que, las mejoras en los procedimientos terapéuticos en pacientes con HDA, podrían ser responsables del descenso de la mortalidad (2). En pacientes con cirrosis y sangrado por varices la mortalidad es del 20% o menos (25,125,126).

Generalmente la mortalidad en pacientes con HDA no es un resultado directo del evento hemorrágico. De hecho, se asocia en su mayoría con la descompensación de comorbilidades preexistentes precipitada por el evento hemorrágico; siendo las principales causas de mortalidad el fracaso multiorgánico, la neoplasia avanzada y la enfermedad cardiovascular (12, 22, 123). En pacientes con cirrosis y sangrado por varices se da la misma circunstancia, siendo las principales causas de mortalidad el fallo hepático, las infecciones y el síndrome hepatorenal (102).

Se han sugerido muchos factores como predictores de mortalidad intrahospitalaria incluyendo edad avanzada, niveles bajos de hemoglobina al ingreso, presión sistólica

disminuida, sangre en el aspirado de sonda nasogástrica, resangrado, creatinina elevada, alteración del estado mental, prolongación INR, hipoalbuminemia, aparición de la hemorragia en pacientes que están hospitalizados por otro motivo, hemorragia activa o estigmas de hemorragia reciente en la endoscopia, elevado riesgo anestésico según ASA, comorbilidad severa, retraso en la realización de la endoscopia y fracaso del tratamiento endoscópico (55, 57, 59, 60, 65, 68, 122, 130-138). En pacientes cirróticos también influye el grado de función hepática. Los pacientes con una puntuación MELD mayor o igual a 18 presentan una mayor mortalidad, al igual que, a mayor índice de Child-Pugh mayor mortalidad aguda tras el episodio de hemorragia por varices (12, 126-128). La presión portal elevada por encima de 20 mm Hg es también un factor independiente de mortalidad (12, 129).

La tasa de resangrado tras la endoscopia acontece en el 10-20% de los pacientes que se presentan con HDA, este evento, es uno de los factores predictores de mortalidad más importantes y su presencia aumenta el riesgo de muerte hasta 10 veces (139-142).

Debido a su impacto en la mortalidad, la identificación de pacientes de riesgo para resangrado es importante. Así, se han identificado gran cantidad de parámetros predictores de este evento, tanto pre-endoscópicos como endoscópicos. Algunos de los factores identificados son la inestabilidad hemodinámica, niveles bajos de hemoglobina y necesidad de transfusión, la presencia de sangrado activo en la endoscopia, úlceras mayores de 2cm, localización de la úlcera (presentando mayor riesgo las localizadas en la pared posterior duodenal o en la curvatura menor gástrica), desarrollo del sangrado en pacientes que están ingresados por otro motivo, niveles de proteína C reactiva, enfermedad renal crónica, antecedentes de sangrado gastrointestinal, peritonitis bacteriana espontánea e hipoalbuminemia (140-147).

II. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Cuando se habla de mortalidad por hemorragia digestiva, con frecuencia se considera tan solo aquella que ocurre durante la hospitalización o como mucho se engloba a la que acontece en los siguientes 30 días tras el alta (123,143).

Sin embargo, existe un artículo de Crooks et al. que incluye más de 16000 pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa apareados con 81000 controles y al comparar la mortalidad entre ambos grupos, observa un exceso de riesgo de muerte para los sangrantes en los 5 años siguientes al episodio agudo. Concretamente, más de la mitad del exceso de riesgo fue debido a comorbilidad no gastrointestinal, principalmente, secundario a neoplasia o enfermedad cardiovascular; comorbilidades que en la mitad de los casos no estaban diagnosticadas antes del episodio índice (148).

Por esta razón, nuestro grupo sugiere en un artículo previo que se debería tener en cuenta la mortalidad diferida a 6 meses, pues el episodio de hemorragia, inclusive los posibles cambios en la medicación del enfermo (sobre todo en relación a medicación antitrombótica por miedo al resangrado), actúa como factor de descompensación sobre pacientes previamente frágiles, con repercusión en el pronóstico posterior de éstos que determina una mortalidad diferida meses después del episodio agudo (12, 53, 54).

Tras lo expuesto anteriormente, se hace evidente la necesidad de englobar dentro de mortalidad secundaria a hemorragia digestiva alta no sólo a aquella que acontece durante la hospitalización, ya que una proporción no desdeñable de muertes consecuencia del episodio de hemorragia aparece tras el alta hospitalaria. Además, es fundamental analizar los factores de riesgo de ésta mortalidad que nos permitan identificar aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento y seguimiento más estrecho. Asimismo, nos

proponemos identificar variables susceptibles de modificarse sobre las que planificar acciones preventivas que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

III. OBJETIVOS

a) Objetivos primarios.

- 1) Analizar la mortalidad diferida en pacientes con hemorragia digestiva alta identificando los factores de riesgo y la relación entre mortalidad diferida y comorbilidad.

b) Objetivos secundarios.

- 1) Analizar la mortalidad aguda o intrahospitalaria y sus determinantes.
- 2) Analizar los eventos hemorrágicos diferidos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio y población.

Se trata de un estudio prospectivo que recoge a todos aquellos pacientes con HDA tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante un período de 36 meses (desde Enero 2013 hasta Enero de 2016).

En este estudio se incluyen a todos los pacientes con HDA, tanto si son ingresados como si son dados de alta precozmente (si cumplen los criterios del protocolo establecido en el servicio a tal efecto), al igual que a los que estando ingresados por otro motivo se les realiza endoscopia urgente por hemorragia digestiva. El estudio comprende tanto pacientes con hemorragia varicosa como no varicosa.

Los pacientes fueron seguidos durante la hospitalización y 6 meses tras el alta (mediante llamada telefónica y/o consulta electrónica).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1) Edad mayor de 18 años
- 2) Hemorragia digestiva alta definida como sangre procedente del tracto gastrointestinal superior y manifestada con hematemesis (incluidos vómitos “en posos de café”) y/o melenas.

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes. Se excluyeron del estudio aquellos que:

- 1) Rehusaron la endoscopia o firmar el consentimiento informado.
- 2) Pacientes en los que la endoscopia estaba contraindicada debido a la

morbilidad preexistente.

- 3) Ausencia de lesiones en el tracto gastrointestinal superior durante la endoscopia.

b) *Definiciones*

La hemorragia digestiva alta fue definida como aquel sangrado procedente del tracto gastrointestinal manifestado como hematemesis y/o melena.

La recidiva hemorrágica se definió como la presencia de hematemesis fresca y/o melena asociada a shock (frecuencia cardíaca >100 lpm y/o presión arterial sistólica <100mmHg) o a descenso de la concentración de hemoglobina en más de 2g/dL en 24h una vez considerada controlada la hemorragia inicial (tras una endoscopia exitosa con una hemostasia aparentemente adecuada). También se catalogaron de recidiva aquellos casos en los que fue preciso repetir endoscopia o realizar cirugía o radiología intervencionista.

El resangrado se definió como un nuevo episodio hemorrágico con origen en la misma lesión causante de la hemorragia inicial después de una hemostasia exitosa.

Se consideró hemorragia persistente cuando la endoscopia inicial no fue capaz de controlar el sangrado por diferentes motivos (por ejemplo, hemorragia masiva, mala visualización, etc.) y el paciente continuó con hematemesis, melena y / o shock.

La mortalidad directamente relacionada con la hemorragia digestiva alta se definió como aquella en la que la causa inmediata de la muerte fue el shock hemorrágico causado por hemorragia persistente o incontrolable.

Cuando otras afecciones, como por ejemplo un accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca fueron la causa principal de muerte en un paciente con hemorragia digestiva alta previamente controlada, se consideró que la mortalidad no estaba

directamente relacionada con la hemorragia digestiva alta.

Se consideró muerte potencialmente "prevenible" cuando la causa inmediata de la muerte no fue una enfermedad maligna y se pudo haber evitado mediante un seguimiento estrecho y un tratamiento óptimo. En este grupo incluimos eventos cardiovasculares, algunos de ellos relacionados con una manejo inadecuado de la medicación antitrombótica tras el episodio índice de HDA. Dos de los investigadores determinaron esto después de un análisis pormenorizado de la historia clínica de cada paciente.

c) Manejo endoscópico

A todos los pacientes del estudio se les realizó endoscopia (mediante endoscopios Olympus 190). El momento de la endoscopia, la necesidad de terapéutica y la terapéutica empleada fueron determinadas por el Gastroenterólogo de guardia acorde con las guías de práctica clínica actuales.

Durante la endoscopia inicial, aquellos paciente con estigmas de alto riesgo de recidiva hemorrágica (Forrest Ia a IIb) fueron tratados con terapia combinada con cualquiera de los siguientes: inyección de adrenalina, hemoclips, inyección de un agente esclerosante (polidocanol) o coagulación con argón. En caso de sangrado varicoso, la ligadura con bandas fue el tratamiento de elección, sin embargo, cuando esta no fue factible, se utilizó inyección de oleato de etanolamina.

No se realizó una segunda exploración endoscópica sistemática a excepción de recidiva clínicamente significativa. En este caso, los pacientes recibieron una segunda endoscopia y un retratamiento de la lesión causante. Los pacientes con hemorragia masiva incontrolable fueron derivados a cirugía o radiología intervencionista.

La necesidad de transfusión se determinó a discreción del médico que trató al paciente, generalmente en la sala de emergencias, siguiendo las recomendaciones de política restrictiva de transfusión actuales previamente descritas (25,43, 149).

Todos los pacientes recibieron de forma inicial tratamiento con altas dosis de IBPs (pantoprazol 80 mg por vía intravenosa en bolo inicial seguido de infusión continua de 120 mg cada 24 horas o de administración de 40 mg cada 12 horas). En aquellos casos de sospecha de origen varicoso del sangrado, recibieron un bolo de somatostatina inicial (0,250 mg) cuando ingresaron a la sala de emergencias seguido de una infusión continua (0,250 mg / h) del mismo fármaco antes de someterse a la EDA. En estos últimos también se administró profilaxis antibiótica.

Antes del alta, todo aquel paciente con hemorragia gastrointestinal no varicosa se sometió a una prueba de detección de infección por *Helicobacter pylori* y, en caso de positividad de la misma, recibió tratamiento para ésta siguiendo las pautas establecidas por las guías de práctica clínica (150). Los pacientes con várices esofágicas o gástricas recibieron tratamiento con beta-bloqueantes asociado a ligadura con bandas o terapia con cianoacrilato hasta la erradicación completa de las varices respectivamente.

d) Recogida de datos

Los pacientes fueron seguidos durante la hospitalización y 6 meses tras el alta. Dos investigadores evaluaron y registraron de forma prospectiva los datos del paciente durante el ingreso y, cuando fue dado de alta, mediante llamadas telefónicas directas y consulta de la historia clínica electrónica.

Se recogieron en total para el estudio 129 variables que fueron las siguientes:

- 1) Clínicas: Edad, sexo, origen urbano o rural, antecedentes personales completos (prestando especial atención a comorbilidades como: EPOC,

Insuficiencia cardíaca, FA, cirrosis hepática, HTA, DM, arteriopatía periférica, enfermedades autoinmunes, tratamiento inmunosupresor, derrame pleural, historia de neoplasias, fracaso renal, malnutrición y ascitis), hábitos tóxicos, fármacos (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y AINEs), valoración del riesgo anestésico. Forma de presentación de la hemorragia, datos de la exploración física, parámetros de analítica básica completa. El paciente fue considerado como cirrótico cuando tenía un diagnóstico previo basado en datos clínicos, de imagen y de laboratorio o cuando este diagnóstico se confirmó después de detectar anomalías en las pruebas de función hepática u otros datos clínicos en la admisión asociada al episodio índice.

- 2) Endoscópicas: Lesión, localización, clasificación de Forrest, tratamiento endoscópico y no endoscópico, número de endoscopias necesarias y tratamiento aplicado en cada una de ellas.
- 3) Determinación de la gravedad mediante escalas: AIMS65, Blatchford y Rockall
- 4) De evolución: Persistencia, recidiva, mortalidad aguda intrahospitalaria (muertes por todas las causas que ocurrieron durante la hospitalización) y causa de ésta, estancia media, unidades de concentrados de hematíes transfundidos, necesidad de otros tratamientos (cirugía o radiología intervencionista), complicaciones y descompensaciones de enfermedades basales.
- 5) Eventos diferidos a los 6 meses: Mortalidad diferida así como eventos cardiovasculares y hemorrágicos, incluyendo si aparecieron y el tipo de

evento.

e) Implicaciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen de las Nieves el 27 de Julio de 2012. De igual modo, el protocolo está en conformidad con las guías éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.

Un consentimiento informado por escrito fue requisito para todos los pacientes incluidos en el estudio.

f) Análisis de datos

Todos los datos fueron recogidos e incluidos en una base de datos prospectiva por dos investigadores. Todos los test realizados incluyeron resultados bilaterales y se consideraron significativos cuando la p fue < 0.05 .

Se consideraron dos eventos principales: mortalidad aguda y mortalidad diferida a 6 meses. El análisis estadístico fue realizado mediante el software PAWS Statistics 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Las comparaciones entre los diferentes grupos se realizaron utilizando el test exacto de Fisher cuando las variables fueron binomiales y el test de la T de Student para las variables continuas y de distribución normal. Cuando las variables no siguieron una distribución normal, se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon. Para el análisis multivariante, se realizó regresión logística en múltiples pasos con una significación de $p < 0.5$ para el efecto principal y $p < 0.15$ y < 0.10 para evaluar las interacciones entre las distintas covariables.

g) Salida del estudio

La salida del estudio se realizó por:

- i. Decisión del propio paciente
- ii. Imposibilidad de contacto con el paciente a los 6 meses.

V. RESULTADOS

a) Características de los pacientes.

Un total de 449 pacientes con HDA fueron tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante el período de 36 meses indicado. De estos, 304 fueron hombres. La edad media de los integrantes fue de $64,3 \pm 16,7$ años. Los síntomas iniciales con los que se manifestó la HDA fueron melena en 309 pacientes (68.8%), hematemesis en 236 (52.6%) y hematoquecia en 43 (9.6%). Otras características de estos pacientes quedan reflejadas en la Tabla 1.

De esta cohorte, 355 completaron el período de seguimiento de 6 meses. Un total de 50 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Esto es debido a que nuestro centro es de referencia para otros hospitales y, algunos pacientes, tras el alta del episodio agudo, regresan a sus áreas respectivas no siendo posible contactar con ellos ni acceder a la historia digital por tratarse de centros diferentes.

Tabla 1: Características clínicas principales de la población a estudio

	N (%)
Edad	64.3 (rango 17-95)
Sexo	Varones 304 (67.7%)
Comorbilidades	
EPOC	45 (10%)
IRC	60 (13.4%)
IC	49 (10.9%)
Isquemia cardíaca	53 (11.8%)
FA	72 (16%)

ACV	38 (8.5%)
Cirrosis hepática	121 (26.9%)
Inmunosupresión	19 (4.2%)
Diabetes	112 (24.9%)
Enfermedad arterial periférica	21 (4.7%)
Hipertensión	170 (37.9%)
Neoplasias	60 (13.3%)
Hábito tabáquico	90 (20%)
Hábito alcohólico	98 (21.8%)
<hr/> Medicación	
Antiplaquetarios	106 (23.6%)
AINEs	102 (22.7%)
Anticoagulantes	75 (16.7%)
<hr/> Presentación clínica	
Hematemesis	236 (52.7%)
Melenas	309 (68.8%)
Haematoquecia	43 (9.6%)
<hr/> Hallazgos endoscópicos	
Úlcera duodenal	113 (25.2%)
Úlcera gástrica	85 (18.9%)
Varices esofágicas	54 (20.9%)
Varices gástricas	1 (0.2%)
Gastropatía de la hipertensión portal	24 (5.3%)
Hemorragia post-esfinterotomía	18 (4%)
Lesiones agudas mucosa gástrica	57 (12.7%)

Esofagitis	52 (11.6%)
Desgarro de Mallory-Weiss	22 (5.4%)
Úlcera esofágica	14 (3.1%)
Lesiones vasculares (ectasia vascular antral, angiodisplasia...)	24 (5.3%)
Neoplasia	18 (4%)
<hr/> <i>Variables resultado</i> <hr/>	
Mortalidad aguda	44 (9.9%)
Mortalidad diferida	44 (12.6%)
<hr/> <i>Mortalidad</i> <hr/>	
“Prevenible”	22 (7.3%)
Directamente relacionada HDA	23 (5.1%)
<hr/>	

Abreviaturas: EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); IRC (insuficiencia renal crónica); IC (insuficiencia cardíaca); FA (fibrilación auricular); ACV (accidente cerebrovascular).

b) Hallazgos y terapéutica endoscópica empleada.

A todos los pacientes se les realizó endoscopia, dentro de un máximo de 12 horas desde el ingreso.

En la endoscopia las principales causas encontradas como origen del sangrado fueron úlcera duodenal (25,2%), varices esofágicas (20,9%), úlcera gástrica (18,9%), erosiones gástricas agudas (12,7%), esofagitis (11,6%), desgarro de Mallory-Weiss y úlcera esofágica (8%), angiodisplasia (4,2%), neoplasia (3,9%). En un 11,1% de los pacientes no se identificó la causa del sangrado. En cuanto a la actividad de la lesión sangrante, el 5.9% tenía sangrado

activo en “jet”, el 20.3% presentaba hemorragia activa babeante, el 11.4% tenía un vaso visible sin sangrado activo, el 7.9% mostró un coágulo rojo adherido, el 10.9% tenía un coágulo negro estable y el 40.6% tenía una úlcera con base limpia y fibrinada.

Los principales hallazgos endoscópicos en los pacientes que fallecieron se describen en detalle en la Tabla 2.

Tabla 2: Causas de sangrado en pacientes que fallecieron	
Mortalidad intrahospitalaria	
Varices esofágicas	14 (31.8%)
Úlcera gástrica	10 (22.7%)
Úlcera duodenal	8 (18.2%)
Esofagitis/Mallory-Weiss/úlcera esofágica	6 (13.6%)
Sangrado post-esfinterotomía	3 (6.8%)
Origen no identificado	3 (6.8%)
Mortalidad diferida	
Varices esofágicas	15 (34.1%)
Úlcera gástrica	11 (25%)
Úlcera duodenal	11 (25%)
Úlcera esofágica	4 (9.1%)
Neoplasia esofago gástrica	3 (6.8%)

Del total de pacientes, 165 (39%) recibieron terapéutica endoscópica. Ésta consistió en inyección combinada de adrenalina y de un agente esclerosante en 128, tratamiento con APC en 8, colocación de clips hemostáticos en 37, ligadura con bandas de varices en 43,

taponamiento con balón en 3, inyección de cianocrilato (Glubran2VR; GEM Srl, Viareggio, Italia) en 3 y aplicación de polvo hemostático (HemosprayTM; Cook Medical, Winston-Salem, NC) en 9.

Nueve pacientes sin tratamiento endoscópico resangraron. Veinte pacientes con hemorragia persistente murieron, sin embargo, sólo siete fueron remitidos a cirugía o embolización por radiología intervencionista debido a que la mayoría de ellos eran pacientes frágiles en una mala situación clínica previa.

c) Análisis de mortalidad.

En nuestra cohorte, la mortalidad total intra-hospitalaria fue del 9,8% (n=44). Sin embargo, la mortalidad intra-hospitalaria en relación directa con la hemorragia fue del 5,1% (n=23). Entre aquellos pacientes que pudieron ser dados de alta tras el episodio agudo de hemorragia, 44 murieron en los primeros seis meses (12.6%). En la tabla 3 se muestra de forma detallada cuales fueron las causas de mortalidad.

Tabla 3: Causas de mortalidad

Mortalidad intra-hospitalaria

Shock hemorrágico	14 (31.8%)
Encefalopatía hepática	7 (15.9%)
ACV	5 (11.3%)
Shock séptico	4 (9.2%)
Fracaso renal	4 (9.2%)
Neoplasia en estadio final	3 (6.8%)
IC	2 (4.5%)
Pancreatitis aguda grave	2 (4.5%)

Neumonía aspirativa	2 (4.5%)
Tromboembolismo pulmonar	1 (2.3%)

Mortalida diferida - 6 meses

Neoplasia	11 (25.4%)
Sangrado varicoso	8 (17.8%)
Infarto de miocardio	6 (13.3%)
IC	5 (11.1%)
ACV	4 (8.9%)
Shock hemorrágico	3 (6.7%)
Complicaciones quirúrgicas	3 (6.7%)
Encefalopatía hepática	2 (4.4%)
Enfermedad bilio-pancreática (colangitis, pancreatitis)	2 (4.4%)

Al realizar la comparación entre los pacientes que fallecieron durante el ingreso frente a los que no, encontramos que aquellos que murieron presentaron de forma estadísticamente significativa menores cifras de tensión arterial sistólica, niveles de hemoglobina, niveles de calcio, recuento de plaquetas, actividad de protrombina, niveles de albúmina y de proteínas totales; al igual que mayores niveles de creatinina. Además, los pacientes que fallecieron durante el primer episodio presentaron diferencias estadísticamente significativas frente a los que no en cuanto a número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos, duración de la estancia hospitalaria, sangrado activo durante la EDA y presentación inicial con hematemesis. En la tabla 4 podemos ver una comparativa detallada entre estos grupos (n.s: no significativo).

Tabla 4: Diferencias entre pacientes que fallecieron en el episodio agudo y los que no

	Fallecidos	Supervivientes	p
Edad	65.6±14.6	64.2±15.9	n.s.
Presión arterial sistólica	104.4±23.9	111.8±22.6	0.043
Frecuencia cardíaca	94.1±19.9	89.5±18.9	n.s.
Glucosa	146.8±64.3	153.9±54.8	n.s.
Urea	79.9±52.0	117.4±98.9	n.s.
Creatinina	1.7±1.2	1.2±0.8	<0.0001
Niveles hemoglobina	8.5±2.2	9.8±2.6	0.002
Niveles calcio	7.9±0.7	8.5±0.8	<0.0001
Plaquetas	167500±106443	213996±6211	0.017
Actividad de protrombina (%)	59.7±3.6	70.2±1.3%	0.009
INR	1.6±0.8	1.5±0.9	n.s.
Albúmina	2.57±0.08	3.22±0.66	<0.0001
Proteínas totales	5.21±0.17	5.67±0.99	<0.01
Estancia hospitalaria (días)	14.0±16.3	8.2±9.2	0.008
CH transfundidos	4.7±3.0	2.6±3.3	<0.0001
Sangrado activo endoscopia (%)	59.1	29.3	<0.0001
Hematemesis (%)	75	50	0.002

Al analizar la diferencias en comorbilidades entre los pacientes que fallecieron y los que no, tan solo la presencia de cirrosis hepática determinó una mayor tasa de mortalidad intra- hospitalaria; sin embargo, ninguna de las otras patologías estudiadas se relacionó de forma significativa con la mortalidad. En cuanto a la mortalidad diferida, la presencia de

insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria y neoplasia supusieron una mayor tasa de ésta. En la tabla 5 podemos ver un análisis pormenorizado de esta comparativa.

Tabla 5: Diferencias en comorbilidades entre pacientes que fallecieron y los que

no

Muertes intra-hospitalarias			
	Fallecidos	Supervivientes	p
EPOC	10.7%	15.4%	n.s.
IRC	15.8%	15.5%	n.s.
IC	10%	12.6%	n.s.
Enfermedad coronaria	15.8%	13.2%	n.s.
FA	12.8%	20%	n.s.
ACV	9.2%	11.7%	n.s.
Cirrosis hepática	47.7%	33.1%	0.001
Muertes diferidas			
EPOC	14.6%	9.8%	n.s.
IRC	22.7%	11.5%	0.039
IC	6.8%	11.5%	n.s.
Enfermedad coronaria	22.7%	10.9%	0.026
FA	18.2%	15.5%	n.s.
ACV	11.4	9.3	n.s.
Cirrosis hepática	38.6%	25.1	n.s.
Neoplasias	34.1%	9.9%	<0.0001

Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar estos grupos de

pacientes en el alcoholismo, tabaquismo, consumo de AINEs, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales.

Se realizó un sub análisis de la mortalidad tras excluir a aquellos pacientes con neoplasia y hemorragia varicosa, objetivando una mortalidad hospitalaria global del 8% (n=27) y una mortalidad diferida a 6 meses del 10% (n=26), cifras muy similares a las observadas para el total de la población. Dentro de este sub grupo de pacientes, aquellos que no fallecieron durante el episodio agudo presentaron significativamente mayores niveles de hemoglobina (9.8 ± 2.7 vs. 8.4 ± 1.8 g / dL; $p=0.001$), mayores niveles de calcio (8.5 ± 0.8 vs. 7.9 ± 0.8 mg / dL; $p=0.02$), niveles más bajos de urea (84 ± 55 vs. 130 ± 112 mg / dL; $p<0.001$), niveles menores de creatinina (1.2 ± 0.8 vs. 1.8 ± 1.4 mg / dL; $p=0.022$), un mayor recuento de plaquetas (232416 ± 123237 vs. 178407 ± 108485 ; $p=0.028$), niveles más altos de albúmina ($3,3 \pm 0,6$ vs. $2,7 \pm 0,5$ g / dl; $p < 0.0001$), así como también niveles más altos de proteínas totales (5.6 ± 1.0 vs. 4.8 ± 0.9 g / dL; $p = 0.001$) (resultados similares a los obtenidos para la población total). Los resultados obtenidos en cuanto a la relación entre mortalidad con comorbilidades y fármacos que interfieren en la coagulación fueron también idénticos a los previamente descritos para el total de la población a estudio, a excepción de la cirrosis y las neoplasias, ya que habían sido previamente excluidas.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para tratar de determinar los factores predictivos de mortalidad intrahospitalaria. Este mostró que los niveles de albúmina fueron un factor de protector de mortalidad ($p <.0001$; OR: 0.261, IC 95%: 0.147-0.474). Por el contrario, los niveles de creatinina ($p <0,01$; OR: 1,520; IC 95%: 1,105-2,090), así como la presencia de un sangrado activo en la EDA ($p = 0,004$; OR: 2,921; IC 95%: 1.418-6.018) fueron factores de riesgo de muerte intrahospitalaria. Se volvió a realizar un análisis multivariante tras de excluir a los pacientes con hemorragia varicosa y presencia de neoplasia, encontrando significación estadística para las mismas variables:

niveles de albúmina ($p = 0.001$; OR: 0,297; IC 95%: 0,147-0,602); niveles de creatinina ($p = 0.026$; OR: 1,484; IC 95%: 1.048-2.101) y sangrado activo en la endoscopia ($p=0.033$; OR: 2.667; IC 95%: 1.082-6.574).

d) Análisis de eventos hemorrágicos diferidos a 6 meses

En primer lugar, se realizó un análisis de los eventos hemorrágicos de cualquier tipo objetivados durante el seguimiento. Del total de los 355 pacientes en los que se consiguió seguimiento, 52 presentaron dicho problema. Los eventos que con más frecuencia se presentaron fueron resangrado gastrointestinal secundario a varices esofágicas y úlcera péptica. En la tabla 6 se muestran todos los eventos hemorrágicos detectados durante el seguimiento.

Tabla 6: Eventos hemorrágicos diferidos relevantes detectados en el seguimiento

	n	%
Varices	19	35.8
Úlcera péptica	16	30.2
Angiodisplasia	7	13.2
ACV hemorrágico	4	7.5
Extasia vascular antral	3	5.7
Hematoquecia	2	3.8
Hematuria	1	1.9
Sangrado GI de origen oscuro	1	1.9

Al realizar un análisis univariante de los determinantes de eventos hemorrágicos diferidos objetivamos que no estuvieron influenciados por los medicamentos modificadores

de la coagulación: AINEs, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales. Sin embargo, estos se relacionaron de forma significativa con la presencia de neoplasia ($p < 0,0001$).

Además, dentro del grupo de pacientes cuyas muertes diferidas se consideraron inevitables, un 72,7% ($n=16$) fallecieron a causa de una complicación hemorrágica clínicamente relevante.

e) Análisis de mortalidad diferida a 6 meses.

Se realizó un análisis univariante de determinantes de mortalidad en pacientes que fallecieron dentro de los 6 meses posteriores al episodio agudo de sangrado. Atendiendo a las comorbilidades, se encontró relación significativa entre la tasa de mortalidad y la presencia de enfermedad renal crónica (29.4% vs. 13.3%; $p = 0.044$), enfermedad coronaria (29.4% vs. 13%; $p = 0.036$), presencia de derrame pleural (7.32% vs. 1.32; $p = 0.015$), neoplasias (34% vs. 10.1%; $p < 0.0001$) y varices esofágicas (34% vs. 20%; $p = 0.033$). Otros factores relacionados con la mortalidad fueron: la edad; los niveles de hemoglobina, urea, creatinina, sodio, albúmina, INR y actividad de protrombina al ingreso; al igual que la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados al completo de este estudio se reflejan en la tabla 7.

Tabla 7: Comparativa entre pacientes que murieron en los 6 meses de seguimiento y los que no.

	Fallecidos	Supervivientes	p
Edad	69.6±14.	66.3±16.9	0.016
Hemoglobina al ingreso	8.5±2.4	10.0±2.6	<0.0001
Sodio	134.8±9.6	138.1±4.1	0.027

Glucosa	169.4±60.2	144.5±60.9	0.013
Urea	98.2±66.4	76.1±47.5	0.007
Creatinina	1.4±0.7	1.1±0.8	0.032
Niveles de hemoglobina	8.5±2.2	9.8±2.6	0.002
Calcio	8.4±0.8	8.5±0.7	n.s.
Plaquetas	195022±104267	216743±133342	n.s.
Actividad de protrombina (%)	60.0±25.8	71.5±24.4	0.005
INR	1.8±1.6	1.4±0.8	0.016
Albúmina	2.7±0.7	3.3±0.6	<0.0001
Proteínas totales	5.9±1.1	5.6±0.99	n.s.
Estancia hospitalaria (días)	11.5±9.6	7.5±8.5	0.01
CH transfundidos	3.7±3.8	2.5±3.3	0.052

En los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento, dentro de los que la neoplasia fue la causa principal de mortalidad, un 27% fueron diagnosticados durante la endoscopia inicial. El 100% de los pacientes que murieron por hemorragia varicosa tenían el diagnóstico previo de cirrosis. Por el contrario, el 75% de los pacientes con un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio como causa de muerte no estaban diagnosticados de dichas comorbilidades previamente al episodio índice de sangrado.

Igualmente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar los factores predictivos de mortalidad diferida demostrando que la enfermedad coronaria ($p = 0.035$; OR: 2.732; IC 95%: 1.076-6.938) y las neoplasias ($p < 0.0001$; OR: 1.168; IC 95%: 1.077-1.266) fueron factores de riesgo independientes para mortalidad. Sin embargo, los niveles de albúmina se comportaron como un factor de protección ($p < 0.0001$; OR: 0.251, IC 95%: 0.137-0.459).

VI. DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios que analizan la mortalidad relacionada con hemorragia digestiva alta se centran en la mortalidad intrahospitalaria y tan solo unos pocos estudian la mortalidad diferida y a un máximo de 30 días. Sin embargo, como hemos mencionado y sugerimos en un artículo previo de nuestro grupo de investigación, los sutiles desequilibrios que un ingreso debido a HDA puede causar en las enfermedades crónicas del paciente, la retirada temporal de algunos medicamentos esenciales, como antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, así como las consecuencias de la hemorragia en pacientes frágiles, pueden determinar una mortalidad diferida incluso meses después del evento hemorrágico índice. De hecho, en un artículo publicado por Crooks et al. (148), demuestra que los pacientes que presentaron un episodio de HDA tuvieron una mayor tasa de mortalidad durante el primer año tras el episodio agudo respecto a una población control, estando este exceso de riesgo en relación con comorbilidades sin aparente relación con el sangrado gastrointestinal. Ciertamente, en nuestro estudio, la mortalidad diferida se muestra tan importante como la hospitalaria en términos de proporción de pacientes afectados (12.6 vs. 9.8).

La tasa de mortalidad atribuida hemorragia digestiva alta es variable dependiendo del estudio analizado, y esta parece haber disminuido en las últimas décadas en relación a las mejoras introducidas en el tratamiento médico y endoscópico, sin embargo, la HDA continua siendo una de las principales causas de ingresos en gastroenterología y conlleva una morbilidad y mortalidad no desdeñables. De esto se predice la necesidad de más estudios que traten de dilucidar los predictores de mala evolución con el fin de estratificar a los pacientes en función del riesgo permitiendo así identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento y tratamiento más intensivos. En meta-análisis previos se han identificado algunos factores de riesgo independiente de

resangrado y necesidad de terapéutica endoscópica tales como la inestabilidad hemodinámica, niveles bajos de hemoglobina, necesidad de transfusión, comorbilidades, presencia de hemorragia activa en la endoscopia, tamaño y localización de la úlcera (pared duodenal posterior y curvatura menor gástrica) (141,151). Sin embargo, disponemos de poca información publicada en lo referente a determinantes de mortalidad diferida. En un estudio reciente de Camus et al. (143) que incluye un considerable número de pacientes se analiza la mortalidad por HDA en los primeros 30 días tras el episodio índice encontrando como factores de riesgo independiente de esta los estigmas mayores de sangrado, la necesidad de transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado y el desarrollo de la hemorragia en pacientes que ya estaban hospitalizados por otro motivo.

En nuestro estudio encontramos como factores de riesgo independientes de mortalidad diferida dentro de los 6 meses posteriores al alta la presencia de comorbilidades concomitantes tales como las neoplasias y la enfermedad coronaria. Por otro lado, la albúmina se muestra como un factor protector tanto para mortalidad intra-hospitalaria como diferida. Cabe destacar que, una vez excluidos los pacientes con sangrado varicoso y neoplasia (principales patologías responsables de la mortalidad), los resultados fueron similares a los observados en el total de población incluida en el estudio, lo que apunta a un rol parecido de las variables estudiadas en los diferentes escenarios clínicos en los que se produce la HDA.

En nuestro estudio observamos que las personas con algunas comorbilidades tienen una mayor tasa de mortalidad diferida; sugiriendo nuestros resultados que un estado de salud pobre, revelado por diferentes variables bioquímicas, como niveles bajos de albúmina, alteración de los parámetros de coagulación y función renal, así como la presencia de comorbilidades graves antes mencionadas, podrían ser clave en el pronóstico de estos pacientes. A esto hay que añadir que, los estudios previos que comparan la mortalidad entre los pacientes que ingresan por un episodio de HDA frente a aquellos que presentan este

evento estando ingresados por otro motivo, encuentran que las comorbilidades, particularmente la insuficiencia renal crónica y la cardiopatía isquémica, están estrechamente relacionadas con el exceso de mortalidad observado en pacientes que estaban previamente hospitalizados (134, 135, 152). Por lo tanto, debemos concluir, de acuerdo con nuestros datos y con la evidencia anteriormente publicada que, el riesgo inicial basal del paciente puede determinar la mortalidad aguda y tardía en HDA.

De forma interesante vemos que, en dos de estos artículos previamente mencionados (135, 152), la interrupción del tratamiento con aspirina fue un factor de riesgo para mortalidad y el mantener el tratamiento con esta medicación supuso un descenso de la mortalidad por todas las causas en otros análisis (53, 54). En nuestro estudio, los pacientes tratados con estos fármacos no presentaron un exceso de mortalidad intra-hospitalaria ni diferida o de eventos hemorrágicos. La suspensión del tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes es común en la HDA por el miedo a la recidiva hemorrágica a pesar de que las guías de práctica clínica en HDA, como ya mencionamos en la introducción, insisten en un manejo individualizado de esta medicación según el riesgo personal de cada paciente (52), práctica también defendida por estudios en cardiología, que apuntan al beneficio de mantenerlos siempre que sea posible (153, 154).

Las principales causas de mortalidad diferida fueron las neoplasias y el sangrado varicoso, seguidas por la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Considerando estas causas, casi la mitad de la mortalidad tardía se relacionó con una comorbilidad no gastrointestinal. De manera similar a lo observado en la serie retrospectiva publicada por Crooks et al. (148), la mayoría de los pacientes que fallecieron dentro de los 6 meses posteriores al episodio de HDA lo hicieron por causas no gastrointestinales. Además, esta patología responsable del fallecimiento no estaba diagnosticada previo al episodio índice de HDA en el 75% de los pacientes que fallecieron por enfermedades cardiovasculares y en casi un tercio de los pacientes que lo hicieron por

neoplasia. Estos últimos hallazgos coinciden con los también descritos previamente por Crooks et al. (148). De este modo, la HDA podría ser el factor precipitante o contribuyente que pone de manifiesto una comorbilidad no gastrointestinal no previamente diagnosticada en una gran proporción de pacientes. A pesar del menor número de pacientes incluidos, en comparación con el estudio de Crooks (148) que es retrospectivo, el nuestro tiene la ventaja de su diseño prospectivo, lo que le confiere una mayor precisión a la hora de estudiar los factores de riesgo previos del paciente y las causas exactas de muerte, recogidas de forma directa por los investigadores.

Según nuestros datos, el accidente cerebrovascular supuso la tercera causa de muerte hospitalaria y la quinta dentro de las muertes diferidas. Aunque el consumo previo de AINEs o AAS no se relacionó con la mortalidad en nuestra serie, la evidencia epidemiológica disponible ha planteado que la abstinencia de aspirina puede conllevar un mayor riesgo trombótico en los primeros 7 a 10 días tras la suspensión de dicho fármaco. De hecho, en estudios previos se demuestra una reducción significativa del riesgo de muerte entre aquellos pacientes en los que la aspirina no fue suspendida (53, 54, 135). A esto debemos de añadir que en la serie publicada por Crooks et al. (148) el accidente cerebrovascular fue la causa de muerte en hasta el 6.6% de los pacientes después de un episodio de HDA. A la vista de nuestros resultados y los otros previamente mencionados, creemos que el manejo del tratamiento antiplaquetario y anticoagulante se debe realizar de la forma más cuidadosa e individualizada posible. Además, creemos que la reversión de la anticoagulación con complejo protrombínico puede conducir a trombos cardíacos silentes lo cual también podría contribuir a la aparición de accidentes cerebrovasculares diferidos.

Además, nuestro estudio pone de manifiesto que, aproximadamente la mitad de las muertes dentro de estos 6 meses después del alta podrían considerarse teóricamente evitables o, al menos, potencialmente prevenibles, si se hubiera implementado un seguimiento más estrecho (considerando como muerte potencialmente prevenible a aquella

en la que la causa inmediata de la muerte no fue una enfermedad maligna). Teniendo en cuenta nuestros resultados, los factores de riesgo encontrados y las comorbilidades (como la insuficiencia renal o la enfermedad coronaria) podrían ayudar a los médicos a clasificar a estos pacientes como de mayor riesgo de modo que reciban un manejo cuidadoso de la medicación y un seguimiento más estrecho.

Las varices esofágicas y las úlceras fueron las principales causas responsables de los eventos hemorrágicos diferidos. Aunque la colocación de un TIPS como profilaxis secundaria de sangrado en pacientes cirróticos que han presentado un episodio de HDA por varices es una medida teórica atractiva, y los estudios previos han observado una menor tasa de resangrado en los pacientes sometidos a esta intervención en comparación con aquellos que reciben tratamiento médico, el beneficio sobre la supervivencia no está del todo claro y se deben realizar más estudios para alcanzar una evidencia más sólida (155, 156). Por lo tanto, no es una medida aún ampliamente aceptada. En nuestro análisis no se determinó si el motivo de recidiva hemorrágica ulcerosa fue debido o no al fracaso en la erradicación de *H. pylori*. En todos aquellos pacientes en los que el test de ureasa rápido demostró positividad para *H. pylori* se pautó tratamiento y se comprobó si la erradicación había sido efectiva, alrededor de un mes después de completar dicho tratamiento. A la vista de estos resultados, pueden surgir dudas acerca de la fiabilidad del primer test realizado para el diagnóstico, y a esto contribuyen la presencia de resultados falsos negativos y otros problemas que pueden afectar a pacientes frágiles. Según las directrices Europeas, se debería volver a estudiar la presencia de *H. Pylori* tras el alta en los pacientes con un resultado inicial negativo (39). Sin embargo, en nuestra práctica habitual no se reevalúa a aquellos pacientes que presentan un resultado inicial negativo.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la participación de un centro único y el tamaño muestral, pues el número de pacientes que mueren es relativamente pequeño, pudiendo esto tener implicación a la hora de hacer comparaciones. Es probable que un

diseño multicéntrico pueda incrementar la potencia estadística del estudio. Por otro lado, nuestro estudio ofrece las ventajas de ser un estudio prospectivo, enfocado en la práctica clínica diaria de un centro de referencia, permitiendo esto estudiar a los pacientes y su evolución de forma precisa, especialmente en lo relativo a la mortalidad diferida.

VII. CONCLUSIONES

1. La mortalidad diferida a 6 meses por hemorragia digestiva alta es proporcionalmente tan importante como la mortalidad intra-hospitalaria.
2. Comorbilidades, la mayoría de las veces no diagnosticadas previamente, fueron factores de riesgo de mortalidad diferida en HDA, mientras que los niveles de albúmina se comportaron como factor protector tanto de mortalidad intrahospitalaria como diferida.
3. Casi la mitad de las muertes diferidas podrían considerarse evitables y por lo tanto, nuestros resultados sugieren que sería de vital importancia realizar un seguimiento más cercano en aquellos pacientes con comorbilidades cardiovasculares.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gralnek IM. Preface Upper GI Bleedng. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014. 43: xv–xvi.
2. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:882–888.
3. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633–1641.
4. Lanas A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc)*. 2000;114: 46–53
5. Abourgergi MS. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the USA: Is the Bleeding Slowing Down? *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 1286-1293.
6. Taefi A, Cho WK, Nouraie M. Decreasing trend of upper gastrointestinal bleeding mortality risk over three decades. *Dig Dis Sci*. 2013;58:2940–2948.
7. Laine L, Yang H, Chang SC, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1190-1195.
8. Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 1286-1293.
9. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011;60:1327–1335.
10. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am*. 2015; 25: 415-428.

11. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238–46.
12. Martínez-Cara JG, Jiménez-Rosales R, Úbeda Muñoz M, et al. Comparison of AIMS65, Glasgow–Blatchford score, and Rockall score in a European series of patients with upper gastrointestinal bleeding: performance when predicting in-hospital and delayed mortality. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(3):371-379.
13. Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L, et al, Prometeo Study Group of the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). The “Prometeo” study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:33–37.
14. Nahon S, Hagege H, Latrive JP, et al, Groupe des Hemorragies Digestives Hautes de l'ANGH. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2012;44:998–1008.
15. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, et al. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting, *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48: 439-447
16. Nagata N, Niikura R, Sekine K, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(2):292–298.
17. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, et al. The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment*

Pharmacol Ther. 2012;36:48–56.

18. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:946–954.

19. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(6):811–9.

20. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J, et al. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatrics.* 2013;13:36.

21. Eastwood GL. Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol.* 1997; 25: 80–86.

22. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 643-663

23. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2015; 25: 415-428.

24. Shukla R, Kramer K, Cao Y, et al. Risk and predictors of variceal bleeding in cirrhosis patients receiving primary prophylaxis with non-selective beta-blockers. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1778-1787

25. Kumar S, Asrani S, Kamath P. Epidemiology, Diagnosis and Early Patient Management of Esophagogastric Hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 765–782.

26. Crooks C, Card T, West J. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol.* 2013; 144: 1384- 1393.

27. Martín Rodríguez D, Vila Santos J, Alvarado Blasco M. Hemorragia Digestiva. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro

de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, Pérez Ordoño L, Vila Santos J, editores. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Madrid: MSD; 2012. p. 699-722.

28. Alcedo J. Hemorragia digestiva alta no varicosa: Diagnóstico. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. Manual de emergencias en Gastroenterología y Hepatología. Madrid: Jarpyio Editores; 2013. p. 67-74.

29. Khamaysi I, Gralnek IM. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB)- initial evaluation and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013. 27(5):633-8.

30. Meltzer AC, Klein JC. Upper Gastrointestinal Bleeding: Patient Presentation, Risk Stratification, and Early Management. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 665–675.

31. Palmer ED. The vigorous diagnostic approach to upper-gastrointestinal tract hemorrhage. A 23-year prospective study of 1,4000 patients. *JAMA* 1969; 207:1477.

32. Takatori Y, Kato M, Sunata Y, et al. The Role of History of Gastro-Duodenal Ulcer in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis.* 2018; 36: 177-181.

33. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 491-509.

34. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29: 437–445.

35. O'Shea RS, Dasarathy S, and McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105: 14–32.

36. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal Bleeding. En: Feldman M, Friedman S, Brandt L, editores. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/ Management.* Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 285-322.

37. Simon TG, Travis AC, Saltzman JR. Initial assesment and resuscitation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2015; 25: 429–444.

38. Satapathy SK, Sanyal AJ. Nonendoscopic management strategies for acute esophagogastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 819–833.
39. IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47:a1.
40. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:345.
41. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152:101-113.
42. Lanás A, Calvet X, Feu F, et al. First spanish consensus on peptic ulcer bleeding management. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 608-616.
43. Odotayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 354-360.
44. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD005415.
45. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:1267–1278.
46. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding? An updated Cochrane Review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:509–518.
47. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc* .2011;74:971–980.

48. Witting MD, Magder L, Heins AE, et al. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Ann Emerg Med.* 2004;43:525–532.
49. Khamaysi I, Gralnek IM. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Timing of Endoscopy and Ways to Improve endoscopic Visualization. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2015; 25: 443-448
50. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol.* 2013; 19: 205 – 210
51. Abraham N. Management of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2015; 25: 449-462.
52. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83: 3-16.
53. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:38-42.
54. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152:1-9.
55. Wysocki JD, Srivastav S, Winstead NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 30 – 36
56. Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, et al. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2016;7:86-96

57. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000; 356: 1318-1321.
58. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA, et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:115–121.
59. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1215-1224.
60. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet*. 1996; 347: 1138-1140.
61. Tham T, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall score. *Postgrad Med J*. 2006; 82:757–759.
62. Tammaro L, Di Paolo MC, Zullo A, et al. Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 5046-5050
63. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ, et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14: 497-501.
64. Das A, Ben-Menachem T, Farooq FT, et al. Artificial neural network as a predictive instrument in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2008; 134: 65-74.

65. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2: 394-397.
66. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, et al. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 1842-1849.
67. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical--guideline determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med*. 1996; 100: 313-322.
68. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1284–1291.
69. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7: 311–316.
70. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring system for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017; 356: i6432.
71. Ramaekers R, Mukarram M, Smith CA, et al. The Predictive Value of Preendoscopic Risk Scores to Predict Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. *Acad Emerg Med*. 2016;23:1218-1227.
72. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:1132-1138.

73. Lu Y, Chen Yi, Barkun A. Endoscopic Management of Acute Peptic Ulcer Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 677-705.
74. Asge Technology Committee, Conway JD, Adler DG, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 987-96.
75. Song LM, Levy MJ. Emerging endoscopic therapies for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43: 721-737.
76. Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71:663-668.
77. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33-47.
78. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:784-793.
79. Tjwa ET, Holster IL, Kuipers EJ. Endoscopic management of nonvariceal, nonulcer upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43: 707-719.
80. Ljubicic N. Endoscopic detachable mini-loop ligation for treatment of gastroduodenal angiodysplasia: case study of 11 patients with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:420-423.
81. Sato T, Yamazaki K, Akaike J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig Endosc*. 2012;24:237-242.
82. Cho S, Zanati S, Yong E, et al. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc*. 2008;68: 895-902.

83. McGorisk T, Krishnan K, Keefer L, et al. Radiofrequency ablation for refractory gastric antral vascular ectasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 584–588.
84. Arena M, Masci E, Eusebi LH, , et al. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig Liver Dis*. 2017; 49: 514-517.
85. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD002094.
86. Chiu PW, Joeng HK, Choi CL, et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2016; 48: 717-22.
87. Chiu PW, Sung JJ. High risk ulcer bleeding: when is second-look endoscopy recommended? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:651–654.
88. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2: CD004062.
89. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:481–496.
90. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2

inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials [Systematic reviews and meta-analyses]. *BMJ*. 2006;332:1302–1308.

91. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, et al. Refractory bleeding from gastroduodenal ulcers: arterial embolization in high- operative-risk patients. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:361–367.

92. Larssen L, Moger T, Bjørnbeth BA, et al. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding duodenal ulcers: a 5.5-year retrospective study of treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:217–222.

93. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:447–450.

94. Wong TC, Wong KT, Chiu PW, et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:900–908.

95. Poultsides GA, Kim CJ, Orlando III R, et al. Angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Arch Surg*. 2008;143:457–461.

96. Nanavati. What if Endoscopic Hemostasis Fails? Alternative Treatment Strategies: Interventional Radiology. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 739-752.

97. Chiu PW, Lau JY. What if endoscopic hemostasis fails?: Alternative treatment strategies: surgery. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 753-63.

98. Herrington JL, Davidson J. Bleeding gastroduodenal ulcers: choice of operations. *World J Surg.* 1987;11:304–314.
99. Chung SC. Surgery and gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1997;7:687–701.
100. Chiu PW, Ng EK, Wong SK, et al. Surgical salvage of bleeding peptic ulcers after failed therapeutic endoscopy. *Dig Surg.* 2009;26:243–248.
101. García-Tsao G, Abraldes Jg, Berzigotti A, et al. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Estratification, Diagnosis and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2017; 65: 310-335.
102. Cárdenas A, Baiges A, Hernández-Gea V, et al. Endoscopic Hemostasis in Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 2014: 795-806.
103. European Association for the Study of the Liver Disease. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with descompensate cirrosis. *J Hepatol.* 2018; 10 (Epub ahead of print).
104. Hwang JH, Shergil AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80: 221-227.
105. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560–567.
106. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;35:609–615.

107. Satapathy SK, Sanyal AJ. Nonendoscopic Management Strategies for Acute Esophagogastric Variceal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 819-833.
108. Garcia-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370-2379.
109. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2013;58:45-50.
110. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2016; 63:1957-1967.
111. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology.* 2005;41:572-578.
112. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic porto-systemic shunt versus endoscopic therapy 1 beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology.* 2016;63:581-589.
113. Weilert F, Binmoeller KF. Endoscopic Management of Gastric Variceal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 807-818.
114. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology.* 1992;16:1343-1349.
115. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cárdenas A, et al. Management of gastric

varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:919–928.

116. Rios CE, Seron P, Gisbert JP, et al. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5: CD010180.

117. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016;83:1164-1172.

118. Lo GH, Liang HL, Chen WC, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679–685.

119. Qureshi K, Al-Osaimi AM. Approach to the Management of Portal Hypertensive Gastropathy and Gastric Antral Vascular Ectasia. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 835-847.

120. Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series. *J Hepatol.* 2014;60:457–460.

121. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA, et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118:905–911.

122. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterology.* 2003;98:1494–1499.

123. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al, PNED Investigators. Predictive factors of

mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1639–1647.

124. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:84–89.

125. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1872–1878.

126. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008;57: 814–820.

127. Flores-Rendon AR, Gonzalez-Gonzalez JA, Garcia-Compean D, et al. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol*. 2008; 7:230–234.

128. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146 :412–419.

129. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008; 48: 229-236.

130. Nahon S, Hagège H, Latrive JP, et al, Groupe des Hémorragies Digestives Hautes de l'ANGH. Epidemiological and prognostic factors involved in upper

gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2012;44:998–1008.

131. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, et al. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108: 331–45.

132. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal uppergastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion*. 2013;53:1069–1076.

133. Parasa S, Navaneethan U, Sridhar AR, et al. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:609–616.

134. Müller T, Barkun AN, Martel M. Non-variceal upper GI bleeding in patients already hospitalized for another condition. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:330–339.

135. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc* 2014;79:741–749.

136. González-González JA, Vázquez-Elizondo G, Monreal-Robles R, et al. Hypoalbuminemia in the outcome of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016; 81:183-189.

137. Zou D, Qi X, Zhu C, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27:180-186.

138. Hoffmann V, Neubauer H, Heinzler J, et al. A Novel Easy-to-Use Prediction Scheme for Upper Gastrointestinal Bleeding: Cologne-WATCH (C-WATCH) Risk Score. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1614.

139. Lip HT, Heah HT, Huei TJ, et al. Rockall risk score in predicting 30 days non-variceal upper gastrointestinal rebleeding in a Malaysian population. *Med J Malaysia.* 2016; 71:225-230.

140. Lee HH, Park JM, Lee SW, et al. C-reactive protein as a prognostic indicator for rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2015; 47:378-383.

141. García-Iglesias P, Villoria A, Suarez D, et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 888–900.

142. Lee YJ, Kim ES, Hah YJ, et al. Chronic Kidney Disease, Hemodynamic Instability, and Endoscopic High-Risk Appearance Are Associated with 30-Day Rebleeding in Patients with Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Korean Med Sci.* 2013; 28:1500-1506.

143. Camus M, Jensen DM, Kovacs TO, et al. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA - large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:1080-1089.

144. Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab J Gastroenterol.* 2014; 15:135-141.

145. Suk KT, Kim HS, Lee CS, et al. Clinical outcomes and risk factors of rebleeding

following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Endosc.* 2011; 44: 93-100.

146. Tung CF, Chow WK, Chang CS, et al. The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54:1153-1156.

147. Zhou JN, Wei Z, Sun ZQ. Risk factors for early rebleeding after esophageal variceal ligation in patients with liver cirrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016;24:486-492.

148. Crooks CJ, Card TR, West J. Excess long-term mortality following non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2013;10:e1001437.

149. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368:11–21.

150. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39: 697-721.

151. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2625–2632.

152. Jairath V, Thompson J, Kahan BC, et al. Poor outcomes in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding: impact of baseline risk, bleeding severity, and process of care. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1603–1612.

153. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and

meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667–2674.

154. Egger K, Allescher HD. Antiplatelet therapy during gastrointestinal bleeding: risk or benefit? *Gastroenterology*. 2010;139:687–689.

155. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology*. 2015;149:660–668.

156. Qi X, Tian Y, Zhang W, et al. Covered TIPS for secondary prophylaxis of variceal bleeding in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2016;95:e5680.

