

TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE UNA NUEVA ESCALA DE RIESGO PRONÓSTICA EN HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA – EL SCORE MAP(ASH).

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA. FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE GRANADA.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Doctorando: Francisco Vadillo Calles.
Director: Eduardo Redondo Cerezo.

**VALIDACIÓN DE UNA NUEVA ESCALA DE RIESGO
PRONÓSTICA EN HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA – EL
SCORE MAP(ASH).**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Francisco Vadillo Calles

Granada 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Francisco Vadillo Calles
ISBN: 978-84-1117-262-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/73615>

DIRECTOR

DR. EDUARDO REDONDO CEREZO

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

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por darme la oportunidad de empezar esta carrera en la que, con este trabajo, se cumple una de sus metas. Por su apoyo y motivación constante, incluso en los momentos más difíciles, sin el que no habría sido posible llegar donde he llegado y convertirme en quien soy.

A mi otra familia, la de Granada, a los que estaré siempre agradecido por todas las cosas que me han enseñado, por formarme y hacer de mí el profesional que soy hoy en día, pero también por todas las lecciones de vida que me han dado. Mi sentimiento de permanencia al Hospital Virgen de las Nieves será para siempre, y recordaré a cada una de las personas que han intervenido en esta etapa, con tantos momentos increíbles que hemos vivido.

No podía olvidar en estas palabras a los residentes, compañeros de muchísimas alegrías y más que una pena, en los que la palabra amistad se queda corta para expresar lo que siento por ellos. He de hacer una mención especial a mis residentes mayores Paco y Rita, de los que me siento muy orgulloso, ya que sin su primer paso este trabajo no habría sido posible. Gracias a vuestro apoyo incondicional y a vuestra ayuda estoy escribiendo hoy estas líneas.

No podría terminar sin agradecer a Eduardo todo su trabajo y dedicación. Sin su empeño en buscar la mejor formación para sus residentes, nada de esto habría cobrado forma. Ha sido un referente como profesional, un maestro como adjunto y un padre en lo personal. Y espero poder mantener esto durante muchos años.

ÍNDICE

	PÁGINAS
I. RESUMEN	13
II. INTRODUCCIÓN.	17
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	59
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.	61
V. RESULTADOS.	67
VI. DISCUSIÓN.	83
VII. CONCLUSIONES.	89
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	91

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hemorragia digestiva alta es una de las principales urgencias en gastroenterología y el principal motivo de endoscopia digestiva urgente, asociada a morbilidad, mortalidad y costes económicos significativos. Sin embargo, no todos los hospitales disponen de un endoscopista de presencia o localizado para realizar una endoscopia urgente, por lo que es preciso estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones (como el resangrado o la muerte) y predecir la necesidad de intervención clínica. Con este objetivo, se han propuesto diferentes escalas pronósticas, siendo su uso fuertemente recomendado por las guías de práctica clínica internacionales. El problema es que la mayoría no son completas y son útiles únicamente para objetivos concretos, y por norma general resultan poco prácticas por su dificultad de cálculo.

OBJETIVOS: Nuestro objetivo es validar una nueva escala de riesgo, la escala MAP(ASH), en pacientes que presentan una hemorragia digestiva alta y compararla con las escalas de riesgo existentes más importantes (Glasgow-Blatchford, Rockall y AIMS65).

MÉTODOS: Para ello, se realizó un estudio multicéntrico de cohortes, prospectivo, observacional y con seguimiento de 6 meses. La población sobre la que se diseñó la escala MAP(ASH) fueron 547 pacientes del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, cuyos datos fueron recogidos durante 48 meses. La validación externa se realizó en una cohorte internacional independiente incluyendo 3012 pacientes de 6 hospitales diferentes.

RESULTADOS: Se identificaron los factores predictivos para la intervención en general, la intervención endoscópica, la mortalidad y la recidiva hemorrágica y se incluyeron en un análisis multivariante. A cada factor obtenido se le asignó un factor entero (peso) en función de la odds ratio, simplificándolo en 1 o 2 puntos para mantener la sencillez de cálculo. Se desarrolló, por tanto, la nueva escala MAP(ASH) que resulta en un acrónimo de sus variables: alteración del estado mental (letra M), puntuación en la escala de la Asociación Americana de Anestesiología >2 (ASA, letra A), pulso (frecuencia cardiaca) >100 lpm (letra P), albúmina <2.5 g/dl (letra A), presión arterial sistólica <90 mmHg (letra S) y hemoglobina <10 g/dl (letra H). Los pacientes fueron así divididos en alto o bajo riesgo basandose en la posibilidad asociada de cualquier tipo de intervencion (incluyendo necesidad de transfusion sanguinea) y de muerte. El perfil de riesgo de los pacientes fue dividido en bajo riesgo para pacientes con el score entre 0-1, riesgo moderado 2-5 y riesgo alto si el MAP(ASH) era mayor de 6.

Comparamos la capacidad de cada escala para predecir los objetivos establecidos mediante el área bajo la curva ROC (AUROC), con intervalos de confianza del 95%. El MAP(ASH) y el Glasgow-Blatchford fueron los mejores a la hora de predecir necesidad de intervención, objetivo que clínicamente es el más relevante y para el que el Glasgow-Blatchford está considerada como la escala de referencia. En cuanto a la necesidad de tratamiento endoscópico, el MAP(ASH) y el GBS volvieron a ser superiores al resto. En la predicción de mortalidad, el MAP(ASH) fue similar al resto de scores y a la hora de predecir resangrado, fue ligeramente inferior al GBS en la cohorte de validacion, pero mejor que el AIMS65 y el CRS. Podemos decir, por tanto, que presenta resultados al menos similares a los considerados como referentes en la estimación del riesgo de la hemorragia digestiva alta.

CONCLUSIÓN: La superioridad de nuestra escala MAP(ASH) con respecto a las demás viene dada por ser más completa, con unos resultados precisos para la predicción de la

mayoría de eventos desfavorables en el curso de una hemorragia digestiva alta, especialmente en la necesidad de intervención, aspecto más importante en la toma de decisiones sobre el manejo de los pacientes. Se caracteriza por su sencillez de cálculo y memorización, así como por su rapidez, ya que los datos se pueden obtener fácilmente en la atención de urgencia del paciente, por lo que se presenta como una alternativa real en la práctica clínica diaria de cualquier hospital.

II. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA Y CAUSAS

A. DEFINICIÓN.

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como la pérdida de sangre procedente del tubo digestivo que se origina proximal al ángulo de Treitz, incluyendo el esófago, estómago y/o duodeno. Su forma de presentación más frecuente es la hematemesis y/o melena, sin embargo, también se debe sospechar en pacientes con inestabilidad hemodinámica y hematoquecia [1].

B. CAUSAS

Dada las implicaciones pronósticas, clásicamente se han dividido las causas de HDA en varicosa (o por hipertensión portal) y no varicosa.

B.1. HDA de origen no varicoso.

Úlcera péptica: La úlcera péptica gástrica y duodenal continúan siendo las causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta. Se produce un daño en la mucosa que, según avanza hacia la submucosa, condiciona un adelgazamiento y necrosis de las paredes arteriales, que conlleva la formación de un pseudoaneurisma, seguido por su rotura y sangrado. La severidad del sangrado es directamente proporcional al tamaño de los vasos involucrados [2].

Esofagitis: Daño en la mucosa esofágica producido en la mayoría de los casos por Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), aunque se pueden ver en casos de esofagitis infecciosa, por ingesta de cáusticos, tras radioterapia o traumática secundaria a cuerpo extraño [3].

Desgarro de Mallory-Weiss: Consiste en una laceración longitudinal en la unión gastroesofágica. Están asociadas frecuentemente al esfuerzo del vómito.

Angiodisplasia: Se trata de la malformación vascular más frecuente del tracto gastrointestinal. Se produce un cúmulo anómalo de vasos que presentan una pared adelgazada y frágil por lo que pueden sangrar con facilidad.

Lesión de Dieulafoy: Consiste en la protrusión de una arteria submucosa hacia la mucosa, no asociada a lesión subyacente (no existe úlcera) y puede causar una hemorragia masiva. La naturaleza intermitente de la hemorragia hace que sea una lesión difícil de identificar.

Úlcera de Cameron: Laceraciones o ulceraciones longitudinales en el seno de una hernia de hiato. Se piensa que están producidas por trauma mecánico y fenómenos de isquemia local. Es raro que se presenten como una hemorragia masiva [3].

Neoplasias: Las neoplasias del tracto gastrointestinal superior provocan ulceración mucosa debido a su crecimiento y efecto masa y la HDA puede ser la primera forma de manifestación del tumor.

Otras causas menos frecuentes incluyen la ectasia vascular antral, la hemorragia postesfinterotomía, hemosuccus pancreático o fístula aortoentérica.

B.2. HDA de origen varicoso.

Como resultado de la hipertensión portal (fundamentalmente en pacientes cirróticos), aumenta el gradiente de presiones venosas gastroesofágicas y se puede producir su dilatación anómala y sangrado en diferentes localizaciones del tracto gastrointestinal

superior. La forma de presentación más frecuente es la hemorragia por varices esofágicas. Otra localización son las varices gástricas, que se dividen a su vez en varices esofagogástricas o varices gástricas aisladas. Estas dos patologías suelen conllevar hemorragias masivas con una mortalidad importante.

Por último, se puede producir una gastropatía de la hipertensión portal que consiste en hiperemia mucosa y formación de vasos ectópicos gástricos que producen con mayor frecuencia un sangrado leve y crónico [3].

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Con más de 300.000 casos de hospitalización al año en Estados Unidos, la HDA es una de las principales urgencias en gastroenterología [4]. En España, la incidencia es de 47 casos por 100.000 habitantes/año [5]. Es más frecuente en hombres y la edad media de presentación es en torno a los 60 años.

Históricamente, la úlcera péptica ha sido la causa más frecuente de HDA (31-67%), mientras que la hemorragia de origen varicoso ha sido la que mayor tasa de mortalidad presentaba (11-50%) [4,6]. Actualmente, la evidencia sugiere que, tanto la epidemiología de las causas como su mortalidad asociada, han cambiado en los últimos 30 años.

En los últimos años, se han producido los mayores avances en cuanto a la prevención y tratamiento de la HDA, como son la identificación y tratamiento del *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), el uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y el desarrollo y mejora de técnicas endoscópicas y de radiología intervencionista [7].

En un estudio de Wuerth et al. [8] en una cohorte retrospectiva de un registro nacional de Estados Unidos, en el que se incluyeron a 2.432.088 pacientes con HDA, se comprobó que la tasa de hospitalización por HDA se redujo de 81 a 67/100.000 habitantes entre 2002 y 2012, un 21%. El mayor descenso se produjo en la úlcera péptica, con un 30%. Sin embargo, hubo incrementos en la tasa de hospitalización de neoplasias, lesiones de Dieulafoy, angiodisplasias y esofagitis, con un 50, 33, 32 y 20% respectivamente. La tasa de mortalidad por cualquiera de las causas se redujo un 28% (de un 2,6% en 2002 a un 1,9% en 2012). En cuanto a la mortalidad por hemorragia varicosa, se mantuvo inalterable a lo largo del período estudiado con un 6-7%.

La recurrencia de la hemorragia ocurre en un 7-16% a pesar de la terapia endoscópica. Ésta es más frecuente en las de origen varicoso (25-29%) y en la úlcera péptica (20-22%). La mortalidad se incrementa con la edad y es significativamente más alta en pacientes que ya estaban ingresados por otra patología [5].

En cuanto a los factores de riesgo, los más importantes para la hemorragia de origen no varicoso son la infección por H. Pylori, la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros tratamientos antiagregantes y anticoagulantes. Estos factores se comportan como factores de riesgo independientes y sinérgicos para la hemorragia relacionada con úlcera péptica [9]. Otros factores de riesgo conocidos son el consumo de alcohol y/o tabaco, el antecedente de úlcera péptica, la toma de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison [4, 9-12].

Para la hemorragia producida en el contexto de la hipertensión portal, el factor de riesgo más importante es el propio estadio de la enfermedad cirrótica, calculada según el grado de función hepática con las diferentes escalas disponibles (Child-Pugh, MELD). Otros factores son el grado de las varices esofágicas, la edad de presentación o la presencia de otras patologías asociadas [13].

La correlación entre la toma de AINES y el incremento del riesgo de padecer una úlcera está bien establecida. La prevalencia de úlceras en pacientes que consumen regularmente estos fármacos es de aproximadamente 15-30% [14].

Los estudios de la década de los 80 y 90 mostraban que el H. Pylori estaba presente en más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal y aproximadamente el 70% de los pacientes con úlcera gástrica [15-16]. Sin embargo, estudios recientes sugieren que hay un cambio en las causas de la úlcera péptica, con la incidencia global de la misma en descenso y una proporción de úlceras no causadas por H. Pylori en aumento [17-18]. Una revisión de 73 estudios de todo el mundo publicados entre 1999 y 2008 sobre la úlcera duodenal mostró que el 88% de los pacientes estaban infectados por H. Pylori, con un descenso hasta el 77% si se incluían estudios desde el 2003 al 2008 [19].

Existe un descenso de la prevalencia de úlceras relacionadas con H. Pylori y un incremento de las úlceras no relacionadas con AINES ni con H. Pylori. Según un estudio prospectivo multicéntrico de 32 hospitales franceses, el 40% de las úlceras pépticas estaban relacionadas con H. Pylori, el 18,7% con fármacos gastrolesivos (AINES, aspirina e inhibidores de la COX-2), el 19,8% presentaban una infección por H. Pylori y estaban en tratamiento con fármacos gastrolesivos y el 21,6% no presentaba ninguno de los dos factores de riesgo [20]. Esto supone que, a pesar de que aproximadamente el 80% de las úlceras están relacionadas con H. Pylori y los fármacos gastrolesivos, hay una proporción significativa de úlceras idiopáticas. En estos casos debemos considerar la posibilidad de que se trate de un falso negativo para H. Pylori (por ejemplo, porque el paciente esté en tratamiento concomitante con IBPs) o de que el paciente esté consumiendo AINES de manera inadvertida o en combinación con otros fármacos [10].

3. FORMA DE PRESENTACIÓN

La HDA se manifiesta habitualmente en forma de hematemesis o deposiciones melénicas. Se denomina hematemesis al vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros (“poso de café”) y melena a la emisión de heces de color negro intenso y brillante, blandas y muy malolientes. La melena requiere de una extravasación de al menos 60-100 ml de sangre en el tubo digestivo alto. La hematoquecia es la exteriorización, a través del ano, de sangre roja fresca o de color rojo oscuro. El color de las heces no siempre es un indicador fiable del origen de la hemorragia. Así, la melena puede aparecer en hemorragias procedentes del intestino delgado o del colon derecho, especialmente si existe un tránsito lento. A su vez, la hematoquecia puede verse en hemorragias digestivas altas masivas (al menos 1000 ml), generalmente asociadas a un tránsito rápido o a la presencia de una hemicolectomía derecha [21-22].

Con frecuencia variable, dependiendo de la cantidad de sangre extravasada, estos hallazgos se acompañan de los propios de la hipovolemia y de la anemia aguda posthemorrágica, como palidez, taquicardia, sudor frío e hipotensión. Tampoco es excepcional que un paciente con HDA grave se presente con una clínica de síncope, ángor o disnea, antes de producirse la exteriorización hemorrágica [23].

4. MANEJO INICIAL

Ante un paciente con sospecha de hemorragia digestiva debe llevarse a cabo un examen inicial con historia clínica, un examen físico y una evaluación analítica elemental que permitan asegurar el cumplimiento de tres principios básicos: 1) confirmar la presencia de la hemorragia, 2) evaluar su magnitud y 3) comprobar si persiste activa.

En ocasiones el diagnóstico de HDA es evidente por una hematemesis franca o melenas abundantes con repercusión hemodinámica, pero en otras ocasiones no es sencillo y requiere una valoración detallada del paciente.

En la práctica, la situación clínica determina las prioridades de actuación. Cuando la situación clínica del enfermo es óptima, se puede realizar una anamnesis y una exploración clínica detalladas. Sin embargo, cuando se trata de una HDA masiva que provoca un shock hipovolémico, dado el grave riesgo vital, es necesario iniciar las maniobras de reanimación que restituyan la estabilidad cardiovascular y aseguren la perfusión adecuada de los órganos vitales [21-22].

A) EVALUACIÓN INMEDIATA

Como en cualquier enfermo crítico, la evaluación inicial empieza por el “A, B, C”, cuyas siglas en inglés significan *Airway, Breathing, Circulation* (vía aérea, respiración, estado circulatorio) [23-24].

El control de la vía aérea es fundamental y se debe asegurar con intubación orotraqueal (IOT) en caso de ser necesario para evitar aspiraciones del contenido gástrico. Las situaciones en las que puede estar recomendada la IOT son los vómitos de muy abundante cuantía o la alteración del estado mental.

La respiración se debe evaluar con signos clínicos como los movimientos torácicos o la ausencia de cianosis, y con pulsioximetría para objetivar la saturación de oxígeno a nivel sanguíneo. En caso de comorbilidad cardiorespiratoria importante o de alteración de algunos de los signos previamente comentados, se recomienda tratamiento con oxigenoterapia.

El estado circulatorio se puede evaluar con la tensión arterial (TA), la frecuencia cardíaca (FC) y los signos de hipoperfusión tisular, como la alteración del estado mental,

retraso de relleno capilar, ortostatismo, disminución del volumen de excreción urinaria y aumento del lactato. Los principales objetivos de la resucitación hemodinámica son, por tanto, corregir la hipovolemia, restaurar una adecuada perfusión tisular y prevenir el fallo multiorgánico. Se recomienda la canalización de dos vías periféricas de grueso calibre (16-18G) o vía central en caso de ser necesario para asegurar un adecuado aporte de fluidos. La volemia se debe corregir inicialmente con soluciones cristaloides (suero salino fisiológico o ringer lactato) a un ritmo adecuado para evitar la hipoperfusión de los órganos vitales, lo que se puede conseguir manteniendo la TAS > 100 mmHg, la presión venosa central (PVC) entre 0 y 5 mmHg y la diuresis > 30 ml/h. Ésta se debe ajustar en función de las características de cada paciente y tener especial cuidado en pacientes con comorbilidades importantes, sobre todo cardiorrespiratorias [3, 21, 23-27].

La transfusión sanguínea no está indicada para reponer la volemia. Es recomendable ajustar la reposición a las necesidades de cada caso y llevar a cabo una estrategia restrictiva como se detallará más adelante, ya que una expansión plasmática excesiva podría favorecer la recidiva hemorrágica.

Tanto los pacientes con inestabilidad hemodinámica, como aquellos con riesgo de recidiva, deben ser ingresados en una unidad con vigilancia apropiada (sangrantes, semicríticos o unidad de cuidados intensivos (UCI)) para aplicar las medidas de estabilización y llevar a cabo una estrecha monitorización clínica, incluyendo el control de la FC, TA, PVC, electrocardiograma, pulsioximetría y el control de diuresis mediante sondaje vesical [21].

B) HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO

B.1. Historia clínica.

Una vez conseguida la estabilización del paciente, es conveniente recabar información útil para el diagnóstico y tratamiento. Es importante interrogar acerca de la ingesta de fármacos con potencial lesivo para la mucosa gastroduodenal como el AAS u otros AINE, así como fármacos que puedan potenciar el sangrado como anticoagulantes u otros antiagregantes.

La anamnesis debe también recoger antecedentes de HDA previa así como su causa (ya que hasta el 60% proceden del mismo origen [28]), clínica de enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por H.Pylori previa, disfagia, vómitos emitidos con esfuerzo, pérdida inexplicable de peso, cirugía gastrointestinal previa, tratamiento con quimioterápicos o citostáticos y cualquier antecedente relativo al padecimiento de alteraciones hematológicas, conectivopatías u otras enfermedades sistémicas [3, 21, 26].

Una historia de consumo de alcohol incrementa el riesgo de cirrosis hepática, hipertensión portal y hemorragia varicosa. En cirróticos, aproximadamente el 60% de las HDA provienen de dicho origen. Además, el alcoholismo incrementa la incidencia de úlcera péptica. La historia de consumo de tabaco es a su vez relevante. Las úlceras duodenales curan más lentamente y recurren con mayor frecuencia en fumadores que en no fumadores. Asimismo, el tabaco y el alcohol se asocian con neoplasias del tracto digestivo [29-31].

La colocación de una sonda nasogástrica puede ser útil en el diagnóstico inicial pero raramente modifica el manejo y es muy molesta para el paciente, por lo que debe restringirse a casos seleccionados. La presencia de un aspirado con contenido hemático o en posos de café se considera un factor de mal pronóstico, sin embargo, hasta un 15% de los pacientes con ausencia de dichos signos, presentan lesiones de alto riesgo en la endoscopia, por lo que no se recomienda su uso de rutina [22, 32-33].

B.2. Exploración física.

Como se ha comentado previamente, un aspecto fundamental en la evaluación inicial es determinar el estado de la volemia, por lo que se debe determinar la tensión arterial y frecuencia cardiaca en todo paciente. La hipotensión ortostática se define como la caída de más de 20mmHg de la presión arterial o un incremento de 20 latidos/minuto en la frecuencia cardiaca al incorporarse desde una posición de decúbito y es otro dato indirecto de la pérdida de volumen sanguíneo. La hipotensión arterial (TAS<100mmHg) sugiere una pérdida de al menos el 40% del volumen. Estas determinaciones no son tan aplicables a pacientes cirróticos dada su tendencia basal a la hipotensión. Los pacientes en shock hemodinámico típicamente presentarán palidez intensa, frialdad, sudoración, disminución del relleno capilar y ocasionalmente alteración del estado mental e incluso coma [21, 31, 34-35].

Se debe hacer hincapié en cualquier anomalía que pueda relacionar el origen de la hemorragia con la hipertensión portal asociada a cirrosis hepática (ictericia, hepatoesplenomegalia, circulación colateral, arañas vasculares, ascitis), una enfermedad cardiovascular relevante (cianosis, ingurgitación yugular) o una enfermedad sistémica potencialmente causante de la hemorragia [32].

La exploración abdominal nos puede sugerir la presencia de una complicación como puede ser la presencia de una perforación de una úlcera péptica, proceso que se debe descartar siempre antes de la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA). En el contexto de una HDA los ruidos hidroaéreos estarán típicamente aumentados por el aumento del peristaltismo que produce la presencia de sangre en el tubo digestivo.

Por último, se debe incluir siempre un tacto rectal para examinar las características y coloración de las heces. La presencia de melenas orienta a un origen de la hemorragia proximal al ángulo de Treitz en más de un 90% de las ocasiones, aunque su ausencia no lo descarta. A su vez, la presencia de sangre roja rutilante en el examen rectal puede ser signo

de una hemorragia masiva de origen alto con un tránsito intestinal acelerado asociado [21-22, 31-33].

B.3. Pruebas de laboratorio.

Al tiempo que se logra obtener la primera vía venosa, y antes de iniciar la perfusión de líquidos, se extraerán muestras sanguíneas para hemograma completo (incluido recuento de plaquetas), urea/BUN, creatinina, glucosa, sodio, potasio, perfil hepático, estudio de coagulación, gasometría/equilibrio ácido-base, determinación de grupo sanguíneo y pruebas cruzadas. Si la hemorragia es importante, se deben reservar varias unidades de concentrado de hematíes [3, 21, 22].

La hemoglobina (Hb) y el hematocrito (Hto) se deben monitorizar periódicamente, generalmente cada 2-12 horas dependiendo de la gravedad del cuadro. Inicialmente ambos valores pueden ser falsamente normales o presentar un descenso menor que el real debido a un componente de hemoconcentración al perderse los hematíes y el plasma en igual proporción que el resto de la sangre. De la misma manera, puede ocurrir el fenómeno contrario de hemodilución al reponer volumen, por lo que es importante la monitorización [26,31].

Una alteración de la coagulación o la presencia de trombopenia pueden agravar el cuadro y deben hacernos sospechar la presencia de una hipertensión portal como posible origen del sangrado. Se explicará de forma detallada más adelante la estrategia de corrección de ambas alteraciones.

La relación urea-creatinina puede ser útil en la localización de la fuente de sangrado, ya que, en el contexto de una HDA, la urea producida en la digestión de la sangre, es reabsorbida en el intestino delgado y suele aparecer elevada en la analítica. Cuanto mayor sea esta relación, mayor será la probabilidad de que el origen de la hemorragia sea alto [36].

Hay que tener especial cuidado en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), pacientes añosos o en hemorragias masivas ya que se puede producir un síndrome coronario agudo (SCA) en el contexto de la hipoperfusión por la hemorragia. Además, los síntomas no suelen ser los típicos de dolor torácico y con mayor frecuencia se puede manifestar como un dolor epigástrico, que puede confundirse con algunas de las causas de la hemorragia (ej. úlcera péptica). En estos pacientes hay que valorar la monitorización de enzimas cardiacas y la realización de un electrocardiograma [37].

C. MANEJO FARMACOLÓGICO

C.1. Soporte transfusional.

La hemorragia gastrointestinal es una de las indicaciones principales de transfusión de concentrados de hematíes (CH). Recientes estudios demuestran que una estrategia transfusional restrictiva, consistente en transfundir cuando la hemoglobina desciende por debajo de 7 g/dl para mantenerla entre 7 y 9 g/dl, es más efectiva que una estrategia liberal con un umbral transfusional de hemoglobina inferior a 9 g/dl y el objetivo de mantenerla entre 9 y 11 g/dl. Con la transfusión restrictiva se consiguió una probabilidad de supervivencia a las 6 semanas significativamente superior a la obtenida con la estrategia liberal de transfusión, y también se consiguió mejorar la tasa de recidiva hemorrágica, la necesidad de tratamiento de rescate y la duración de la estancia hospitalaria. La incidencia global de complicaciones también mejoró. Además, con la estrategia transfusional restrictiva se aumentó de forma significativa la tasa de pacientes que no requirieron ninguna transfusión y se redujo significativamente el número de CH transfundidos. En todo caso, la decisión de transfundir debe ser individualizada en cada paciente. En pacientes de alto riesgo, incluyendo a los ancianos y aquellos con comorbilidad cardiovascular o respiratoria, se debe considerar la transfusión ante niveles de hemoglobina < 8-9 g/dl [24, 25, 31, 38-44].

No existe justificación, ni evidencia para la administración universal de premedicación, ni la administración postransfusional rutinaria de diuréticos. Al contrario, pueden producir más efectos secundarios [38].

No existe un protocolo definido para la transfusión de plaquetas ya que el recuento plaquetario no ha demostrado ser un predictor de mortalidad o resangrado. Se acepta, sin embargo, transfundir plaquetas a partir de un recuento menor de 50.000/microL o menor de 100.000/microL si se sospecha una alteración en la función plaquetaria de base [5, 45].

C.2. Inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

La reducción de la secreción ácida juega un papel fundamental en la estabilización y cicatrización de la úlcera péptica y otras lesiones sangrantes. El uso de IBP previo a la endoscopia ha sido ampliamente estudiado y, aunque no ha demostrado reducir las tasas de resangrado, necesidad de cirugía o mortalidad, sí que ha demostrado reducir la tasa de estigmas de alto riesgo en la endoscopia y la necesidad de tratamiento hemostático. También ha demostrado ser un tratamiento costo-efectivo [21, 23-25, 46-47].

Por lo tanto, se recomienda tratamiento con IBP a alta dosis en todo paciente con sospecha de HDA, aunque este no debe suponer un retraso en la realización de una endoscopia urgente. Se recomienda administrar un bolo inicial de 80mg iv y posteriormente una infusión de 8mg/hora hasta la realización de EDA, donde se reevaluará la necesidad de continuar tratamiento [21, 25].

C.3. Fármacos vasoactivos.

El tratamiento de la hemorragia de origen varicoso, ya sea por varices esofágicas, varices gástricas o gastropatía de la hipertensión portal, es la utilización de fármacos vasoactivos que reduzcan el flujo y la presión portal. Este tratamiento debe iniciarse en cualquier paciente con hipertensión portal que presente una hemorragia digestiva, incluso antes de la endoscopia diagnóstica, y mantenerse durante 2-5 días [21, 23, 24, 48-50].

El uso de agentes vasoactivos ha demostrado reducir significativamente el riesgo de mortalidad por cualquier causa y la necesidad transfusional, así como mejorar el control de la hemorragia y reducir la estancia hospitalaria. Los estudios realizados no muestran diferencias en cuanto a eficacia entre los diferentes fármacos disponibles [48].

El fármaco que se utilizó inicialmente fue vasopresina, en la actualidad sustituida por sus análogos, terlipresina y somatostatina, por su mejor perfil de seguridad (menor toxicidad cardiovascular). Estos fármacos reducen el flujo sanguíneo y la presión portal, así como el flujo sanguíneo de las colaterales esofagogástricas y, en consecuencia, la presión de las varices. Sin embargo, su potente efecto vasoconstrictor no se limita al territorio esplácnico, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía o vasculopatía isquémica. En nuestro medio el fármaco más utilizado es la Somatostatina. Se administra un bolo inicial iv de 250microg seguido de la infusión de 250microg/h o incluso 500microg/h en caso de hemorragia activa [21, 23, 24, 49-51].

C.4. Procinéticos.

Entre un 3 y un 19% de las endoscopias digestivas altas realizadas en el contexto de una HDA no se identifica origen de sangrado [52-53]. En ocasiones esto puede ser debido a la presencia de sangre o coágulos que dificulten una correcta visualización. Un reciente metaanálisis demostró que la administración de Eritromicina a dosis única de 250mg iv entre 20-120 min antes de la endoscopia, mejora significativamente la visualización de la mucosa y reduce la necesidad de una endoscopia diferida, de transfusión de unidades de CH y de días de estancia hospitalaria [54]. Además, ha demostrado ser costo-efectiva. Como efecto secundario cabe destacar que prolonga el intervalo QT por lo que es conveniente la realización de un electrocardiograma antes de su administración [25].

C.5. Antibioterapia.

En pacientes cirróticos, la administración de antibióticos profilácticos desde el ingreso y durante los 5 días siguientes se ha demostrado eficaz en la prevención de la

peritonitis bacteriana espontánea. Por sí sola, la administración de antibióticos reduce la mortalidad asociada a la hemorragia por varices. La administración de Quinolonas (Norfloxacin 400 mg/12h) por vía oral ha mostrado ser eficaz. No obstante, en pacientes con fallo hepático avanzado, inestabilidad hemodinámica, en tratamiento profiláctico con quinolonas o en centros con alta incidencia de infecciones por gérmenes resistentes a las mismas, se considera indicado usar cefalosporinas de tercera generación por vía endovenosa (Ceftriaxona 1gr/día) [21,23,24].

D. MANEJO DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA

La terapia antitrombótica incluye a los fármacos antiagregantes y anticoagulantes. Se pautan para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con patologías como fibrilación auricular (FA), síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda o estados de hipercoagulabilidad, entre otros.

Los anticoagulantes actúan previniendo la formación del coágulo interfiriendo en la cascada de coagulación. Se dividen entre antagonistas de la vitamina K (Acenocumarol), heparinas (de bajo peso molecular y no fraccionada) y los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) (inhibidores directos del factor Xa e inhibidores directos de la trombina).

Los antiagregantes actúan inhibiendo la agregación plaquetaria. Los más utilizados son las tienopiridinas (clopidogrel, ticagrelol, prasugrel) y el ácido acetil-salicílico.

Entre los efectos adversos de la terapia antitrombótica se incluye el aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. Ante un paciente que requiere la realización de una endoscopia y está consumiendo alguno de estos fármacos, hay que tener en cuenta: la urgencia del procedimiento, el riesgo de sangrado debido al efecto antitrombótico y el riesgo de eventos tromboembólicos relacionado con su suspensión [25, 55].

Para los anticoagulantes anti vitamina K, se recomienda revertir su efecto de manera urgente en aquellos pacientes con una hemorragia grave, tanto si está en rango terapéutico como supratrapéutico (medido con INR). En estos pacientes se considera la utilización de complejo protrombínico (CP) o plasma fresco congelado (PFC). Recientes estudios se decantan por la utilización del primero por su mayor efecto terapéutico y similares tasas de complicaciones (riesgo de trombosis en torno al 1%). En este escenario también se recomienda la administración de vitamina K iv para evitar un efecto rebote una vez pase el efecto de acción de los factores de coagulación. En los pacientes que no estén sangrando activamente y se encuentren hemodinámicamente estables, se recomienda administrar vitamina K iv. Un INR<2,5 se considera un rango seguro para realización de una endoscopia [25, 56-59].

Los nuevos anticoagulantes orales presentan una tasa de complicación en forma de hemorragia gastrointestinal igual o superior a los anti vitamina K. Se diferencian en la menor duración de su efecto (entre 12-48 horas) y en que no se dispone de ningún test para comprobar el grado de anticoagulación. En los últimos años se han desarrollado fármacos específicos para revertir sus efectos, como son el Idarucizumab para el Dabigatran, y Andexanet alfa (factor Xa recombinante) para el Apixaban y Rivaroxaban. Estos fármacos destacan por su elevado precio y por no estar disponibles en todos los hospitales. Se recomienda asegurar una adecuada hidratación para fomentar su lavado. En situaciones de gravedad, puede considerarse el uso de CP.

Los antiagregantes producen una inhibición de la agregación plaquetaria cuyo efecto de acción dura entre 5-7 días. La decisión de continuar o no con esta medicación se verá más detalladamente en siguientes apartados.

5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Muchos factores de riesgo han demostrado ser predictores de gravedad en el curso de una hemorragia digestiva. La edad, la presencia de comorbilidades, la presentación clínica con shock hemodinámico, la cifra de hemoglobina, la necesidad de transfusión sanguínea o los estigmas endoscópicos de sangrado se han descrito como factores de riesgo de resangrado y mortalidad.

Los pacientes que presentan una HDA son valorados inicialmente en los servicios de Urgencias. En nuestro medio, no todos los hospitales disponen de la opción de realizar una endoscopia urgente ni de la presencia de un endoscopista de guardia, por lo que es importante distinguir aquellos pacientes que presenten una hemorragia grave de los que no. Estratificar el riesgo mediante escalas o scores de riesgo, ayuda a identificar aquellos pacientes que pueden requerir intervención urgente y hospitalización, de aquellos que se pueden incluso manejar de manera ambulatoria.

Para generalizar el uso de estas escalas en este contexto, deben ser fáciles de calcular, contener variables de fácil acceso, tener una elevada precisión a la hora de predecir las variables propuestas y distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo.

Se han diseñado numerosas escalas que valoran datos tanto clínicos como bioquímicos, y en algunos casos endoscópicos, por lo que se dividen entre escalas pre y post-endoscópicas. Se utilizan para predecir variables como mortalidad, necesidad de intervención o resangrado, pero ninguna de estas escalas ha demostrado ser perfecta, y es importante conocer cuál es la variable principal para la que fue diseñada cada una de ellas [24, 25, 60, 61].

A) ESCALAS PRE-ENDOSCÓPICAS

Incluyen únicamente variables que estén disponibles en la valoración inicial del paciente desde el servicio de Urgencias, como son los datos clínicos y de laboratorio. Como se ha comentado previamente, se utilizan para predecir la necesidad de hospitalización o de intervención, y así identificar a pacientes de bajo riesgo que pueden ser manejados de manera ambulatoria.

Las escalas pre-endoscópicas más estudiadas son el índice de Glasgow-Blatchford y el índice de Rockall clínico. Recientemente se ha incorporado el AIMS65, con numerosos estudios comparativos con los dos anteriores. Existen otras escalas menos utilizadas, entre las que destaca el T-score.

El **índice de Glasgow-Blatchford (GBS)** se diseñó para evaluar la necesidad de intervención, entendida como transfusión sanguínea, terapia endoscópica o intervención quirúrgica. Se puntúa de 0 a 23, siendo la mayor puntuación el mayor riesgo de necesitar intervención. En la mayoría de estudios se toma como punto de corte un GBS ≥ 12 para clasificar a los pacientes como de alto riesgo. Las variables que incluye son: la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la cifra de hemoglobina, la cifra de urea, la presentación con melena o síncope y la presencia de fallo hepático o cardíaco (tabla 1). El estudio se llevó a cabo en una cohorte prospectiva con 1748 pacientes de 19 centros en Escocia y se objetivó un área bajo la curva de la característica operativa del receptor (curva ROC, AUROC) de 0,92 (95% IC 0,88-0,95) para la variable principal [60-61].

Sin embargo, la mayor utilidad de esta escala es su habilidad para identificar pacientes de bajo riesgo (GBS=0) con una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para necesidad de tratamiento, por lo que dichos pacientes pueden ser manejados de manera ambulatoria. En contrapartida, esto conlleva una baja especificidad que, sumada a que algunas variables tienen un componente subjetivo, se tiende a sobreestimar el riesgo y así aumenta la posibilidad de obtener una puntuación alta [61-63].

Para solventar este problema, se han propuesto diversas modificaciones tomando un punto de corte más alto o incorporando la edad como variable. Por ejemplo, Stephens et al [64] tomaron como punto de corte un GBS ≤ 2 y edad < 70 años para definir a los pacientes de bajo riesgo, con un aumento significativo de pacientes que pueden ser dados de alta desde urgencias. Otros estudios han propuesto el punto de corte en GBS ≤ 1 obteniendo mejores resultados en cuanto a especificidad para pacientes de bajo riesgo [65].

Tabla 1. Índice de Glasgow-Blatchford.

Variables	Marcadores	Puntuación
Urea plasmática (mg/dl)	$\geq 38 < 47$	2
	$\geq 47 < 58$	3
	$\geq 58 < 147$	4
	≥ 147	6
Hemoglobina varones (g/dl)	$\geq 12 < 13$	1
	10-11,9	3
	< 10	6
Hemoglobina mujeres (g/dl)	10-12	1
	< 10	6
Estado hemodinámico	TAS 100-109 mmHg	1
	TAS 90-99 mmHg	2
	TAS < 90 mmHg	3
	Fc ≥ 100 lpm	1
Otras	Presentación con melenas	1
	Presentación con síncope	2
	Enfermedad hepática	2
	Insuficiencia cardiaca	2

Esta escala, a su vez, ha demostrado su utilidad en hemorragias de origen no-varicoso no-ulceroso [66] con resultados similares al índice de Rockall (clínico y endoscópico). También ha demostrado ser útil en pacientes hospitalizados por otra patología [67], mostrándose superior al índice de Rockall en necesidad de transfusión o cirugía, y similar en cuanto a necesidad de tratamiento endoscópico, resangrado y mortalidad. En este estudio los pacientes con GBS ≤ 3 no precisaron intervención. En un

estudio de Sengupta et al [68] se evaluó la correlación entre un GBS elevado (>7) y la recurrencia del sangrado y la mortalidad, objetivando que dichos pacientes tienen un mayor riesgo de resangrado tras el alta hospitalaria y, por tanto, deben de tener un seguimiento más estrecho.

El **índice de Rockall Clínico (CRS)** surgió con posterioridad al índice de Rockall (full Rockall o Rockall endoscópico) y como alternativa a éste sin tener que recurrir a las variables endoscópicas, y así poder predecir mortalidad y necesidad de intervención de una manera más sencilla. Su mayor utilidad, al igual que el GBS, reside en poder identificar aquellos pacientes de bajo riesgo que puedan ser manejados de manera ambulatoria y no precisen la realización de una EDA urgente. Las variables que incluye son la edad, el estado hemodinámico y la presencia de comorbilidades (tabla 2, eliminando los apartados de diagnóstico y estigmas de sangrado). En su estudio de validación [69] demostró que los pacientes con CRS=0 no presentaron complicaciones ni necesidad de transfusión, para un CRS=1-3 los pacientes no presentaron complicaciones, pero un 29% requirieron transfusión y para un CRS >3 se asoció una tasa de resangrado del 21%, necesidad de cirugía en el 5% y de mortalidad en el 10%.

La escala **AIMS65** destaca por su facilidad de cálculo, utilizando pocas variables y fácilmente accesibles. Las variables principales para las que fue diseñado fueron la predicción de mortalidad, estancia hospitalaria y costes del proceso hospitalario [70]. Las variables que incluye son la albúmina $<3\text{g/dl}$, el INR $>1,5$, la alteración del estado mental, la presión arterial sistólica $\leq 90\text{mmHg}$ y la edad >65 años. En aquellos con una puntuación igual a 0, la mortalidad fue de un 0,3% comparada con un 31,8% con aquellos con una puntuación de 5. Este modelo tuvo una elevada precisión (AUROC 0,80; 95% CI, 0,78-0,81), que se confirmó en la cohorte de validación (AUROC 0,77, 95% CI, 0,75-0,79). Se objetivó una mayor estancia hospitalaria y mayores costes cuanto más elevada fue la puntuación. Un hallazgo con importante implicación posterior de este estudio fue que el

nivel de albúmina sérica al diagnóstico resultó ser el predictor individual de mortalidad más importante [70].

El **índice T-Score** se diseñó para predecir la presencia de hallazgos endoscópicos de alto riesgo [71]. Las variables que utiliza son el estado general, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica y la cifra de hemoglobina, clasificando a los pacientes en tres grupos: T1=alto riesgo, T2=riesgo intermedio, T3=bajo riesgo. Los estigmas endoscópicos de hemorragia reciente se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes T1 que T2/T3 (85% vs 3,2%; $\chi^2 = 304,5309$, $P < 0,001$). Los pacientes incluidos en el grupo T1 tenían mayor edad y mayor número de comorbilidades.

Recientemente publicado, el **ABC score** [72] se propone como una alternativa para predecir mortalidad tanto en hemorragia digestiva alta como baja. Supone una novedad en este sentido, ya que la mayoría de escalas propuestas para ambas condiciones presentaban una baja precisión en la hemorragia digestiva baja (HDB). Entre las variables se incluyen: *Age* (edad), *Blood test* (parámetros de laboratorio: urea, albúmina y creatinina) y *Comorbidities* (alteración del estado mental, cirrosis hepática, enfermedad maligna diseminada y riesgo anestésico según la clasificación ASA). Comparándolo con otras escalas, el AIMS65 clasificaba un mayor número de pacientes como de bajo riesgo de mortalidad (58% vs 40%; $p < 0,001$), sin embargo, estos pacientes de “bajo riesgo” tenían mayor mortalidad (4,5% vs 1%; $p < 0,001$). De la misma manera, el AIMS65 clasificaba a mayor proporción de pacientes como de alto riesgo (42% vs 15%; $p < 0,001$) pero estos pacientes presentaban menores tasas de mortalidad que los clasificados como alto riesgo en el ABC (11% vs 25%; $p < 0,001$).

B) ESCALAS POST-ENDOSCÓPICAS

Las escalas post-endoscópicas incluyen variables objetivadas en la realización de la endoscopia digestiva alta y pueden incluir además variables clínicas. Su principal utilidad

es la capacidad de predicción de mortalidad o resangrado. Se han diseñado numerosas escalas, aunque las más utilizadas son la clasificación de Forrest, el índice de Rockall y el índice PNED.

La **clasificación de Forrest** se diseñó para estandarizar la clasificación de las úlceras pépticas y se basa únicamente en hallazgos endoscópicos. Divide las úlceras en seis categorías diferentes: Forrest Ia, sangrado arterial o en jet; Forrest Ib, sangrado babeante; Forrest IIa, vaso visible sin sangrado activo; Forrest IIb, coágulo adherido; Forrest IIc, punteado de hematina en la base de la úlcera; Forrest III, úlcera fibrinada. Esta clasificación se ha utilizado en numerosos estudios para identificar pacientes de alto riesgo de persistencia de sangrado, resangrado y mortalidad. Se consideran de alto riesgo las úlceras clasificadas como Ia, Ib, IIa y IIb. Las úlceras Ia o Ib se consideran factores de riesgo independiente de persistencia del sangrado o resangrado [25, 73, 74].

Además, existen otras características que se consideran de alto riesgo y no están incluidas en esta clasificación, como el tamaño de la úlcera >2cm, vaso visible no sangrante de gran tamaño, presencia de sangre en cavidad gástrica y la localización en cara posterior duodenal y la parte proximal de la curvatura menor gástrica [25].

En los últimos años, esta clasificación se ha puesto más en duda y hay resultados contradictorios entre el riesgo de resangrado y mortalidad para las diferentes categorías. Se puede asegurar que el Forrest Ia sigue siendo la categoría con mayor riesgo, pero el resto de categorías consideradas clásicamente de alto riesgo (Ib, IIa, IIb) presentan tasas similares de complicaciones, por lo que hay autores que proponen incluirlas en un mismo subgrupo de riesgo (riesgo intermedio) [74-76].

El **índice de Rockall (RS)** (Full Rockall o Rockall endoscópico) fue diseñado para predecir mortalidad. Se puntúa de 0 a 11 e incluye cinco variables: edad, estado hemodinámico, comorbilidades, diagnóstico endoscópico y estigmas mayores de hemorragia reciente (presencia de sangre en el tracto digestivo, coágulo adherido o vaso

visible) [61]. Se exponen en la siguiente tabla (tabla 2). Los pacientes con un $RS \leq 2$ pueden ser manejados de manera ambulatoria, con una tasa de resangrado del 4,3% y una mortalidad del 0,1% [77]. Para un resultado $RS \geq 8$, el resangrado fue del 47,7% y la mortalidad del 39,1%. En estudios posteriores se ha objetivado no ser tan eficaz para predecir resangrado como en su estudio de validación [78].

Tabla 2. Índice de Rockall.

Variables	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Edad (años)	<60	60-70	≥ 80	-
Estado hemodinámico	No shock TAS ≥ 100 mmHg Fc <100lpm	Taquicardia TAS ≥ 100 mmHg Fc ≥ 100 lpm	Hipotensión TAS <10mmHg	-
Comorbilidad	No comorbilidad mayor	-	Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, otra comorbilidad mayor	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, neoplasia diseminada
Diagnóstico	Mallory-weiss o sin lesión ni estigmas de hemorragia reciente	Cualquier otro diagnóstico	Neoplasia maligna	-
Estigmas de sangrado	Ninguno o punteado de hematina	-	Presencia de sangre en tracto gastrointestinal superior, coágulo adherido o vaso visible.	-

CI, cardiopatía isquémica; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IR, insuficiencia renal; IH, insuficiencia hepática.

El “progetto nazionale emorragia digestiva” o PNED se diseñó para predecir mortalidad en los primeros 30 días de una hemorragia no varicosa. Se basa en diez variables, entre las que se incluyen variables clínicas, endoscópicas y de laboratorio [61]. Su rango va de 0 a 24 y sus características se exponen en la tabla 3. Se dividen los pacientes como de bajo riesgo (0-4), riesgo intermedio (5-8) y alto riesgo (>8). Todos los pacientes

con un resultado <2 sobrevivieron. Los pacientes con resultado 5-8 tuvieron una mortalidad del 10%, y para aquellos con resultado ≥ 9 , la mortalidad fue del 32%. El área bajo la curva obtuvo una adecuada precisión para la variable principal (AUC 0,81 (95% CI: 0,72– 0,90)). Como novedad esta escala incluye la variable “fracaso a terapéutica endoscópica”, la cual fue la que más peso obtuvo en el mal pronóstico de los pacientes [26,79].

Tabla 3. Índice PNED.

Puntuación	1	2	3	4
Variables	ASA 3	Hb ≤ 7 g/dl	Resangrado	Fracaso del tratamiento endoscópico
	Tiempo hasta el ingreso <8horas	Edad ≥ 80 años	ASA 4	
		Insuficiencia renal	Neoplasia	
			Cirrosis hepática	

El **índice Baylor Bleeding** fue diseñado para predecir resangrado en pacientes con hemorragia no varicosa. Su rango va de 0 a 24 e incluye tres categorías: pre-endoscópica (edad y comorbilidades), endoscópicas (diagnóstico y estigmas de sangrado) y post-endoscópicas (incluye a las dos anteriores) [61]. Un valor >5 para el apartado pre-endoscópico y >10 para el post-endoscópico divide a los pacientes entre alto y bajo riesgo de resangrado [80]. La tasa de resangrado en los pacientes de bajo riesgo fue 0% y de 31% para los de alto riesgo.

El **Cedars-Sinai Medical Centre Predictive Index (CSMCPI)** se diseñó para predecir la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por HDA. El rango va de 0 a 11 e incluye cuatro variables: tiempo del inicio de los síntomas, estado hemodinámico, comorbilidades y los hallazgos endoscópicos. Demostró su utilidad a la hora de poder dar

de alta en las primeras 24 horas a aquellos pacientes de bajo riesgo (puntuación <3) [61, 81].

C) COMPARATIVA

Existen numerosas publicaciones que comparan unas escalas con otras para intentar objetivar cuál es la mejor de todas, propósito que no se ha podido completar dada la gran heterogeneidad que existe entre ellas. El principal problema es que cada escala se diseñó para estudiar una variable en concreto y no suelen ser precisas para el resto, por lo que no disponemos de una escala completa [25]. Las escalas más estudiadas han sido el GBS, el RS y el AIMS65.

En general, se acepta que el GBS es la mejor escala para predecir necesidad de intervención, con una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, siendo posible el alta precoz desde urgencias en pacientes con un valor ≤ 1 [82-84].

El RS ha demostrado ser superior a otras escalas en cuanto a predicción de mortalidad, resangrado y pacientes de alto riesgo [85], a excepción del AIMS65, que ha demostrado ser al menos similar, con la ventaja de su mayor facilidad de cálculo [86].

Con todo esto se puede concluir que la escala perfecta está por llegar, que ésta debe ser precisa en el mayor número de variables posible y fácil de calcular, motivo que nos llevó a diseñar este estudio [87].

D) HEMORRAGIA DE ORIGEN VARICOSO

Los predictores de hemorragia en pacientes con hipertensión portal incluyen la presencia de cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), el tamaño de las varices y la presencia de estigmas de alto riesgo en la endoscopia. Se estima que el riesgo de resangrado o fracaso terapéutico endoscópico es del 15-21%, y el riesgo de mortalidad del 6-24% [88].

Los predictores de resangrado o fracaso terapéutico incluyen escalas de función hepática (MELD, Child-pugh), gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ≥ 20 mmHg, la presencia de encefalopatía, el recuento bajo de plaquetas, la historia de alcoholismo o la trombosis portal [27].

Para predecir mortalidad se han identificado como factores de riesgo la presencia de shock, el MELD y el Child-pugh, la coagulopatía, la presencia de encefalopatía, la presencia de hepatocarcinoma, la edad >60 años, y la historia de alcoholismo [89].

No existen suficientes estudios que hayan comprobado la eficacia de las escalas anteriormente descritas en pacientes con hemorragia digestiva por hipertensión portal, y los que hay presentan resultados contradictorios. En un estudio de Rout et al. [90] se estudiaron el GBS, CRS, RS y AIMS65 para las variables mortalidad y resangrado en pacientes con HDA por varices y HDA por otras causas, concluyendo que presentan una eficacia significativamente menor para la hemorragia de origen varicoso.

En otro estudio de Robertson et al. [91] se estudiaron el AIMS65, CRS, RS comparándolas con las escalas de función hepática (MELD, Child-pugh y UKLED) concluyendo que eran similares para predecir mortalidad (AUROC: AIMS 65=0,84, CRS=0,78, RS=0,79, MELD=0,81, UKLED=0,79 y Child-pugh=0,78) pero mejores en predecir resangrado, aunque en este último apartado ninguna obtuvo unos buenos resultados.

6. DIAGNÓSTICO

Como se ha explicado previamente, el diagnóstico de una HDA requiere la valoración de un conjunto de datos que obtendremos de la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio. Cuando el diagnóstico de sospecha es alto, se deberán utilizar las escalas pre-endoscópicas de riesgo detalladas anteriormente. Para el

diagnóstico definitivo de esta patología, la prueba de elección es la gastroscopia o endoscopia digestiva alta. Además de su papel diagnóstico, nos ofrece un amplio abanico terapéutico y un valor pronóstico en función de los hallazgos descritos [92].

De forma generalizada, las guías de práctica clínica actuales recomiendan su realización dentro de las primeras 24 horas. Sin embargo, realizarla de manera más urgente continúa siendo controvertida [60].

Diversos estudios han comparado la realización de EDA en menos de 2-3 horas, menos de 6 horas, menos de 8 horas y menos de 12 horas, con su realización en menos de 24-48 horas. La EDA de carácter más urgente obtuvo mayores tasas de detección de estigmas de alto riesgo de sangrado endoscópico, y por tanto mayores tasas de terapéutica endoscópica, sin que ello demostrara diferencias en cuanto a resangrado, mortalidad, tiempo de hospitalización ni necesidad de transfusión y/o cirugía [93-94].

A su vez, se han estudiado diferentes escenarios, clasificando a los pacientes según su riesgo, de nuevo con resultados contradictorios [95-96]. Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos con un GBS \geq 12, inestabilidad hemodinámica, taquicardia, aspirado nasogástrico con contenido hemático, hematemesis persistente o comorbilidad importante como cirrosis hepática [97]. En este tipo de pacientes si se recomienda priorizar la EDA y realizarla dentro de las primeras 12 horas [60].

En pacientes con inestabilidad hemodinámica y que presentan una hematemesis masiva, se recomienda demorar la EDA hasta que el paciente se encuentra estable [94], ya que se considera que las medidas de resucitación y el tratamiento farmacológico tienen un potencial terapéutico en estas fases de la enfermedad más importante que el momento de realización de endoscopia. En un estudio de cohortes multicéntrico con 12601 pacientes, se demostró que aquellos con una puntuación \geq 3 en la clasificación de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) que se encontraban hemodinámicamente

inestables, se reducía la tasa de mortalidad si se realizaba la EDA entre 6-24 horas, y no antes [98].

Las guías coinciden en que el único escenario en el que no se considera necesaria la realización de EDA ni el ingreso hospitalario es en los pacientes que presenten un GBS ≤ 1 . Se recomienda en estos casos realizar una EDA de carácter preferente de manera ambulatoria [60, 97].

En cuanto a la demora más allá de 24 horas en la realización de EDA, por ejemplo, debido al efecto de “fin de semana” en centros donde no hay endoscopista localizado, se ha objetivado que conlleva una mayor tasa de mortalidad. Por lo tanto, se debe considerar un criterio de estándar de calidad el poder disponer de dicha técnica en <24 horas en pacientes con sospecha de HDA [91].

En cuanto a pacientes cuya sospecha sea un origen varicoso de la hemorragia, la Asociación Americana del Estudio del Hígado recomienda la realización de EDA dentro de las primeras 12 horas [99].

7. TRATAMIENTO

En la actualidad, se dispone de distintas técnicas de hemostasia endoscópica, que incluyen básicamente técnicas de inyección (adrenalina, esclerosantes o pegamentos), técnicas térmicas (de contacto: electro-coagulación y termo-coagulación; y de no contacto: láser, gas argón), y técnicas mecánicas (hemoclips, ligadura con bandas) [21]. Las diferentes técnicas se van a utilizar en función del escenario clínico en el que nos encontremos, como se detalla más adelante.

A. TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La terapia endoscópica está indicada para el tratamiento de las úlceras con estigmas de hemorragia reciente, las cuales conllevan una mayor tasa de resangrado y mortalidad. Dichos estigmas se describen según la clasificación de Forrest [73] y se consideran de alto riesgo las úlceras Forrest Ia, Ib y IIa, donde el tratamiento estaría claramente indicado [21, 25, 32, 35, 100, 101]. Existe mayor controversia en cuanto al coágulo adherido (Forrest IIb). En general, se recomienda intentar desprender dicho coágulo con la intención de esclarecer el tipo de lesión subyacente, y aplicar la terapéutica en función de los hallazgos. En caso de no poder desprenderlos, no existe un consenso claro entre tratarlos endoscópicamente o no, con resultados contradictorios tras un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados [102], por lo que la decisión se debe individualizar en cada caso en función de las características de cada paciente que puedan estar asociadas a un mayor resangrado.

La terapia de inyección con adrenalina fue uno de los primeros tratamientos en utilizarse, sin embargo, tras la publicación de numerosos metaanálisis, no debe aplicarse en monoterapia, dado que se ha comprobado que la combinación de adrenalina más una segunda terapia reduce significativamente el riesgo de resangrado, necesidad de cirugía y mortalidad [100].

La terapia mecánica utilizando clips a través del endoscopio (“trough-the-scope clips”) ha demostrado ser significativamente mejor que la inyección en monoterapia en varios metaanálisis [25,102]. Comparado con los métodos térmicos, no demostró una mejora significativa en cuando a hemostasia definitiva [103], sin embargo, si han demostrado ser más efectivos en reducir la tasa de resangrado [104].

Por lo tanto, las guías de práctica clínica recogen como estándar de tratamiento la inyección de adrenalina más otro método, ya sea térmico, mecánico u otro agente esclerosante, que será individualizado según las características de la lesión y del paciente [25, 35, 100, 101].

B. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA NO ULCEROSA NI POR HIPERTENSIÓN PORTAL

El desgarro de Mallory-Weiss suele ser autolimitado, pero en ocasiones puede producirse un sangrado significativo. Se puede utilizar el mismo arsenal terapéutico que en la úlcera péptica y en ocasiones se puede plantear el uso de ligadura con bandas elásticas [25, 100].

En las angiodisplasias y las malformaciones arteriovenosas, los tratamientos más efectivos suelen ser los métodos térmicos, tanto de contacto como de no contacto, aunque también se pueden utilizar la escleroterapia y la colocación de clips hemostáticos [25, 100].

Las lesiones de Dieulafoy, cuando son identificadas, suelen responder bien a la mayoría de tratamientos salvo a la inyección con adrenalina en monoterapia, que puede asociarse a un mayor sangrado por la naturaleza de estas lesiones [25, 100].

Las ectasias vasculares antrales suelen responder bien a coagulación con argón plasma o más recientemente, al uso de radiofrecuencia endoscópica local [25, 100].

Las neoplasias gastrointestinales suelen responder mal a la mayoría de terapias convencionales por la dureza de su superficie. Sin embargo, es un buen escenario para el uso de polvos hemostáticos como se verá posteriormente [25, 100].

C. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

La hemorragia por rotura de varices esofágicas (Ve) es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal. Aproximadamente un 40-50 % de pacientes con cirrosis presentan Ve en el momento del diagnóstico de su enfermedad y entre los que no las presentan se estima una incidencia anual de desarrollo de Ve de un 5%. El tamaño de las varices, la presencia de puntos rojos en su superficie y

el grado de insuficiencia hepática (evaluado por la clasificación de Child-Pugh) son los factores que se asocian con un mayor riesgo de presentar hemorragia.

Las varices gástricas se dividen según la clasificación de Sarin en varices esofagogástricas subcardiales (tipo 1, cuando se extienden por la curvatura menor del estómago, o tipo 2 cuando se extienden por la curvatura mayor) o varices gástricas aisladas (tipo 1 cuando aparecen en el fórnix y tipo 2 cuando aparecen en antro o cuerpo gástrico) [21, 32, 50].

Las opciones de tratamiento para las Ve incluyen la ligadura con bandas elásticas (LBE) y la terapia de inyección con esclerosantes o pegamentos tisulares (cianocrilato). La LBE supone un método mecánico en el que se aspira el cordón varicoso a través de un capuchón previamente posicionado en la punta del endoscopio, colocando una banda elástica en su base que produce una trombosis e isquemia de la variz. Numerosos estudios han comparado ambas técnicas, objetivando una clara superioridad de la LBE en términos de complicaciones, resangrado y erradicación de las Ve [105], quedando relegada la escleroterapia a casos en los que la LBE no está disponible o no sea técnicamente posible [49-51, 106].

El tratamiento de las varices esofagogástricas tipo 1 no varía sustancialmente del mencionado para las Ve, dado que su comportamiento es similar. Se intentará realizar una LBE siempre que la posición lo permita, con la escleroterapia como alternativa.

En cuanto a las esofagogástricas tipo 2 y las varices gástricas aisladas tipo 1, donde la localización supone en ocasiones un reto para el endoscopista, existen escasos estudios controlados, lo que impide establecer recomendaciones sólidas, aunque se considera a la escleroterapia con cianoacrilato una opción terapéutica de primera línea, tratamiento que no está exento de complicaciones, como la embolización sistémica del pegamento.

En las varices gástricas aisladas tipo 2, la obliteración con adhesivos tisulares o la ligadura parecen tener una eficacia semejante, aunque hay pocos estudios disponibles dada su escasa frecuencia. [50, 106].

A pesar el tratamiento con antibióticos, vasoconstrictores y LBE, un 10-15% de los pacientes presentarán persistencia del sangrado o resangrado precoz, asociado a una alta mortalidad. En estos casos, se considera que la colocación de un TIPS (*transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*) precoz antes de las primeras 72 horas (idealmente antes de las primeras 24 horas) es la mejor herramienta para prevención el resangrado, con unas tasas de éxito que superan el 90% y una tasa de resangrado <20% en la mayoría de estudios [51, 107].

En caso de hemorragia masiva o incontrolable tras intento de hemostasia endoscópica, existen otros métodos mecánicos para intentar su control. Tradicionalmente se han utilizado los balones tipo Sengstaken-Blakemore, que tienen un éxito clínico superior al 80%, pero con unos efectos secundarios que obligan a su retirada a las 24 horas, entre los que se incluyen erosión o necrosis esofágica, perforación o neumonía aspirativa. Además, la tasa de resangrado al desinflarlo es muy elevada [51]. Actualmente se han comprobado que la colocación de una prótesis esofágica autoexpandible (colocada con control radiológico o no) se asocia a un mejor control hemorrágico y menores efectos secundarios que los balones de taponamiento. Además, estas prótesis se pueden dejar colocadas hasta 7 días, lo que nos permite una mejor planificación de un tratamiento más definitivo como la colocación de un TIPS [107, 108].

En cuanto a la gastropatía por hipertensión portal, rara vez se presenta como una hemorragia aguda y suele tener una localización difusa, lo que dificulta el poder estandarizar un tratamiento [21].

D. NUEVOS TRATAMIENTOS

A pesar de las continuas mejoras, los tratamientos tradicionales a veces no son suficientes para el control primario de la lesión o para prevenir el resangrado, que se ha llegado a documentar que puede producirse hasta en un 10-24%. Para intentar solucionar este problema, durante los últimos años se han desarrollado nuevos métodos terapéuticos [25, 109].

Los “over-the-scope-clips” son dispositivos mecánicos en forma de clips que se acoplan previamente sobre la punta del endoscopio, de tal manera que abarcan una mayor superficie que los clips tradicionales. Inicialmente se desarrollaron para el tratamiento de las perforaciones intestinales. En la actualidad, se consideran seguros y efectivos como tratamiento de primera línea o de rescate de HDA no varicosa. Su uso está especialmente recomendado en ulceraciones largas y fibróticas, en localizaciones anatómicas en las que es difícil colocar un clip tradicional o en aquellas en las que existe un mayor riesgo de perforación [109, 110].

El *Hemospray* es un polvo inorgánico que se aplica de manera tópica sobre la lesión sangrante, formando una barrera mecánica al contactar con la sangre, adhiriéndose a su superficie. Además, puede promover la agregación plaquetaria, la regeneración tisular y activar la cascada de coagulación. El propio dispositivo no requiere un contacto directo con la lesión, por lo que se puede cubrir una gran superficie. No se absorbe ni se metaboliza, limitando de esta manera su toxicidad sistémica. En los estudios realizados, se consigue una hemostasia inmediata en más del 90%, pero presenta una alta tasa de resangrado (hasta el 22%) dado que su efecto de acción no suele sobrepasar las 24 horas. Por lo tanto, en la actualidad las guías recomiendan su uso como una forma temporal de control de la hemorragia como puente a un nuevo intento de tratamiento endoscópico o a otro tratamiento definitivo no endoscópico (ej. cirugía). También se muestra prometedor en el control del sangrado de lesiones tumorales, donde el resto de terapia endoscópica está más limitada [25, 109-111].

Las pinzas de coagulación o “*Coagrasper*” consiguen una hemostasia mixta mecánica y térmica al aplicar una coagulación monopolar con la superficie que cierra la pinza. Inicialmente diseñada para el campo de la disección endoscópica, se puede utilizar de manera alternativa sobre todo en aquellos escenarios con múltiples focos sangrantes, con un riesgo muy bajo de perforación [109].

La ablación por radiofrecuencia se extendió inicialmente para el tratamiento del esófago de Barrett, sin embargo, se ha convertido en una opción para las ectasias vasculares antrales como alternativa a los métodos térmicos. En numerosos estudios se ha demostrado un aumento significativo de las cifras de hemoglobina y reducción de las necesidades transfusionales [109].

La terapia guiada por ecoendoscopia está ganando peso en los últimos años, aunque está limitada a centros con elevada experiencia en este campo. Se basa en localizar mediante Doppler aquellas lesiones sangrantes que no son accesibles por endoscopia convencional o que son refractarias a otros tratamientos, con la posibilidad de inyectar sustancias esclerosantes o pegamentos [109, 110].

Como ya se ha comentado previamente, para los sangrados de origen varicoso masivos o refractarios a tratamiento convencional, se puede colocar una prótesis metálica totalmente recubierta como terapia de rescate, con mejores resultados que los balones de taponamiento convencionales.

E. OTROS TRATAMIENTOS NO ENDOSCÓPICOS

No se recomienda de manera rutinaria la realización de una segunda endoscopia de revisión o “second-look” (generalmente se realiza dentro de las primeras 24 horas), dado que supone la realización de numerosas endoscopias innecesarias y además no ha demostrado reducir la mortalidad y no resulta coste-efectiva [25, 35].

En la HDA de origen no varicoso, ante el fracaso del primer tratamiento endoscópico o la sospecha clínica de resangrado, sí está indicado la realización de una segunda endoscopia con intención terapéutica, ya que se ha demostrado que hasta en un 73% de los pacientes se puede evitar una cirugía [35].

En caso de un resangrado tras dos intentos endoscópicos estaría indicada la intervención quirúrgica o la embolización transarterial por radiología intervencionista. Ésta última presenta menos efectos secundarios que la cirugía y estaría especialmente indicada en pacientes de alto riesgo quirúrgico. El problema es que presenta unas mayores tasas de resangrado y que no está disponible en todos los centros. Comparando ambos métodos, no se encontraron diferencias significativas en cuando a mortalidad a los 30 días, estancia hospitalaria o requerimientos transfusionales [110]. El tipo de cirugía varía en función de la localización de la lesión y las características del paciente, por lo que debe ser individualizado [21, 25, 32, 101].

Como se ha comentado previamente, en caso de resangrado o refractariedad de tratamiento en la hemorragia de origen varicoso, estaría indicada la colocación de un TIPS.

8. MANEJO POST-TRATAMIENTO

A. MEDIDAS GENERALES.

Dieta y estancia hospitalaria: la evidencia disponible indica que el tiempo en reiniciar la alimentación no influye en el curso evolutivo, por lo que en pacientes con una úlcera de bajo riesgo puede hacerse de forma precoz tras la endoscopia. En casos de alto riesgo, sin embargo, parece prudente mantener una dieta líquida hasta transcurridas 24 horas libres de hemorragia por si fuera necesario un nuevo tratamiento [32, 35, 112, 113].

Según estudios recientes, la mayoría de los resangrados dentro de los primeros 30 días se produce en las primeras 72 horas, por lo que, en los pacientes con estigmas de alto riesgo de sangrado, parece razonable que permanezcan hospitalizados hasta pasado dicho tiempo [32, 35, 25, 112, 113].

Los pacientes con lesión péptica de base limpia o con signos indirectos y con contexto clínico favorable, constituyen un subgrupo de bajo riesgo que puede ser dado de alta hospitalaria en un intervalo inferior a 24 horas [35, 112, 113].

B. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparando IBPs con placebo o con no tratamiento en pacientes de alto riesgo tras una endoscopia terapéutica mostró que las altas dosis de IBPs (bolo de 80mg seguido de perfusión continua de 8mg/h durante 72 horas) reducía el riesgo de resangrado (RR 0,40; 0,28-0,59) y la mortalidad (RR 0,41; 0,20-0,84) [25, 113-115].

Otro metaanálisis objetivó que un bolo seguido de dosis intermitentes intravenosa u oral, no era inferior a la dosis de infusión continua, aunque la muestra era pequeña y no fue diseñado para este objetivo, pero las guías clínicas actuales sugieren que es un esquema igualmente válido (dosis de IBPs 80-160mg en dosis divididas, después de bolo de 80mg). No hay recomendación sólida en cuanto a si se pueden administrar por vía oral [25, 114, 116].

Las guías concluyen, por tanto, que los pacientes de alto riesgo de resangrado deben recibir altas dosis de IBPs durante al menos 72 horas, seguidos de IBPs vía oral a dosis doble hasta el día 14. Posteriormente, en los pacientes con HDA por úlcera péptica, se recomienda que sigan tomando IBPs a dosis única diaria durante al menos 4-8 semanas, y después individualizar en función del riesgo de cada paciente [114].

C. ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN

Existen numerosos estudios que sugieren que la no interrupción o la reintroducción precoz de la anticoagulación y antiagregación podría tener beneficios en términos de supervivencia. Esto se deba probablemente a que la mortalidad precoz y diferida en un episodio de hemorragia gastrointestinal tiene más que ver con las comorbilidades del paciente, sobre todo las cardiovasculares, que con la propia hemorragia [114, 117]. Sin embargo, los riesgos y beneficios de la reintroducción de este tipo de fármacos deben siempre ser individualizados.

El ácido acetil-salicílico es el fármaco más estudiado en este sentido. Se debe tener en cuenta si se toma para prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares, debido a que el beneficio de la prevención secundaria es mucho mayor que el de la prevención primaria. En pacientes consumidores de AAS como prevención primaria parece razonable y seguro suspender el AAS y reevaluar su necesidad una vez superado el proceso agudo. En un estudio aleatorizado con 156 pacientes con HDA por úlcera péptica que tomaban AAS como prevención secundaria, se comprobó la reducción de la mortalidad diferida a las 8 semanas en aquellos que siguieron tomando AAS comparado con aquellos que la suspendieron (1,3% vs 12,9%) [118]. Por tanto, las guías de práctica clínica recomiendan reintroducir el fármaco al tercer día en los pacientes con alto riesgo de resangrado, por el riesgo inherente en las primeras 72 horas, e inmediatamente en aquellos que no presenten signos de alto riesgo de resangrado [25, 35, 114]. Se recomienda en todos los casos gastroprotección con IBPs.

No existen estudios concluyentes que evalúen la reintroducción de tienopiridinas (ej. clopidogrel). En pacientes con doble antiagregación, se recomienda no suspender la medicación ante hallazgos endoscópicos de bajo riesgo, y mantener únicamente AAS en caso de hallazgos de alto riesgo, suspendiendo la tienopiridina hasta al menos 5 días después de la hemostasia. En pacientes en tratamiento en monoterapia con una tienopiridina, se recomienda sustituirlo por AAS de forma temporal siempre que sea

posible. En todos los casos, una evaluación por cardiología para valorar riesgo/beneficio de continuar medicación una vez se supere el cuadro agudo [25, 55, 56, 59, 114].

En cuanto a la anticoagulación, la reintroducción precoz de fármacos anti-vitK (como el Acenocumarol) obtiene tasas significativamente menores de eventos tromboembólicos y mortalidad comparados con aquellos en los que no se reintroduce. Sin embargo, su reintroducción en los primeros 7 días sí parece asociarse con un mayor riesgo de resangrado. Las guías concluyen que su reintroducción pasado el séptimo día desde la hemostasia parece seguro y efectivo en la prevención de eventos tromboembólicos en la mayoría de los pacientes [119]. Sin embargo, en los pacientes con alto riesgo tromboembólico (como son el caso de fibrilación auricular con evento embólico previo, CHADS2 score ≥ 3 , válvula cardiaca protésica metálica, trombosis venosa profunda en los últimos tres meses, embolismo pulmonar o coagulopatía severa conocida), estaría recomendado la anticoagulación dentro de los primeros 7 días, por lo que se puede ofrecer terapia puente con heparina [25].

No existe consenso ni datos consistentes en cuanto al manejo de los nuevos anticoagulantes orales, recomendando un manejo similar a los anti-vitK en función del riesgo tromboembólico de cada paciente [114].

D. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

En los pacientes con antecedente de úlcera péptica que requieran tomar AINES, esté la úlcera directamente relacionada con la toma de este fármaco o no, se recomienda cambiar de estrategia y pautar un inhibidor de la COX-2 asociada a IBPs si es posible (tener en cuenta el aumento de riesgo cardiovascular de estos últimos fármacos). A su vez, se recomienda un seguimiento más estrecho de estos pacientes, aunque las guías de práctica clínica no dejan clara dicha estrategia de seguimiento [35, 113].

E. HELICOBACTER PYLORI

Se recomienda investigar la presencia de H. Pylori en todos los pacientes con úlcera péptica. Debido a que la sensibilidad diagnóstica se reduce en un episodio agudo de HDA, en los casos negativos se recomienda confirmar con una segunda prueba posteriormente. En caso de resultado positivo, se recomienda tratamiento. El esquema actual de primera línea de tratamiento se basa en terapia cuádruple con IBP, Amoxicilina, Claritromicina y Metronidazol durante 14 días. De manera alternativa y en alérgicos a penicilina, se considera también tratamiento de primera línea la cuádruple terapia con IBP, Bismuto, Tetraciclina y Metronidazol durante 10 días [120]. Tras un mes de la finalización del tratamiento, se recomienda comprobar la erradicación, ya que después de ésta, el riesgo de recidiva ulcerosa es muy baja. Se puede comprobar con una nueva endoscopia con toma de biopsias, con test de ureasa en aire espirado o con antígeno en heces. Hay que tener en cuenta que hay que suspender los IBPs al menos dos semanas antes, ya que aumentan el número de falsos negativos [35, 47, 113, 114, 120].

F. HEMORRAGIA POR HIPERTENSIÓN PORTAL

Como se ha comentado previamente, los pacientes con HDA por hipertensión portal deben recibir tratamiento antibiótico, aunque la fuente de la hemorragia no sean varices esofágicas, dado que reduce la incidencia de infecciones y mejora la supervivencia y el control de la hemorragia. En aquellos en los que sí sea de origen varicoso, deben recibir además tratamiento vasoactivo durante al menos 5 días, ya que el tratamiento combinado de LBE y drogas vasoactivas es superior a la ligadura sola. Una vez confirmado el origen varicoso de la hemorragia y descartado el origen péptico, se deben suspender los IBPs, ya que tienen mayor riesgo de infecciones en estos pacientes y podría fomentar la aparición de encefalopatía hepática [49]. Se debe considerar siempre la necesidad de colocación de TIPS de manera precoz en pacientes de alto riesgo. A su vez, se debe identificar y tratar

de manera precoz la presencia de encefalopatía hepática descompensada por la hemorragia [49, 107, 114].

Como profilaxis de primera línea de nuevos episodios de hemorragia, se considera la combinación de LBE y betabloqueantes no selectivos (BBNS) (propranolol, nadolol). Dicha combinación ha demostrado ser superior a la monoterapia con cualquiera de ellos [121]. Hay que tener especial cuidados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B-C) a la hora de comenzar BBNS y considerar la posibilidad de esperar a que pase la fase aguda de la hemorragia o comenzar a dosis inferiores. Como alternativa a lo anterior, se puede valorar la colocación de un TIPS como tratamiento de segunda línea [49, 107, 121]. Los pacientes a los que se les coloca un TIPS no precisan de profilaxis secundaria con betabloqueantes o LBE, pero deben ser referidos para estudio de trasplante hepático.

9. Pronóstico

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la HDA, continúa siendo una entidad con elevada morbi-mortalidad. Se estima que la mortalidad global por un episodio de HDA se sitúa en torno al 5% [4]. En dos estudios de mortalidad relacionada con HDA en los últimos años en Estados Unidos, se objetivó una reducción de la misma que fue constante en los diferentes grupos de edad [122, 123]. Sin embargo, existe una amplia variabilidad geográfica, con tasas de mortalidad que abarcan desde el 3-11%, con elevada heterogeneidad en cuanto a la metodología empleada y a la población estudiada, que hacen complicado un análisis conjunto de los datos disponibles [123-124].

Aunque la erradicación de *H. Pylori* y la prevención en pacientes consumidores de AINES han liderado la reducción en la incidencia de la HDA, lo que realmente ha ayudado

a reducir la mortalidad han sido los avances en el tratamiento médico con IBPs combinados con las mejoras en las técnicas endoscópicas y un mayor acceso a éstas. Estudios que apoyan esta premisa indican que el número total de endoscopias, de endoscopias tempranas y de terapia endoscópica, ha aumentado significativamente en los últimos 20 años [4].

Actualmente, la HDA supone una enfermedad predominante en gente de edad avanzada, con más de un 60% de los pacientes por encima de los 60 años, y aproximadamente un 20% por encima de los 80 años [125, 126]. Esto en ocasiones supone un reto debido a que este tipo de población suele tener más comorbilidades, suelen consumir más AAS y AINES y suelen tolerar peor las situaciones de baja volemia [127]. Además, la evidencia actual sobre mortalidad en HDA por úlcera péptica indica que la mayoría de las muertes en episodios de HDA no se producen por una secuela directa del sangrado, sino que tiene más que ver con una descompensación de una enfermedad basal del paciente que conduce a un fallo multiorgánico [4, 5, 83, 117, 126, 128]. Esto ocurre a su vez en la hemorragia por varices esofágicas, donde las complicaciones de la propia cirrosis hepática son las principales causas de mortalidad [107].

De todo esto se puede concluir que los principales factores de riesgo de mortalidad por HDA no varicosa son: edad avanzada, inestabilidad hemodinámica al ingreso y presencia de comorbilidades graves [126-131]. Un estudio italiano clasificó la presencia de comorbilidades según la clasificación de riesgo anestésico “ASA”, como de bajo riesgo (ASA 1 y 2) y de alto riesgo (ASA 3 y 4), con la mayor OR para predicción de mortalidad (OR 3,92; 95% CI, 2,37-6,50) [132].

Una revisión sistemática y metaanálisis de 16 estudios, demostró que la mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días era mayor en pacientes con comorbilidades previas que en los que no (RR 4,44; 95% CI, 2,45-8,04). Los pacientes con ≥ 3 comorbilidades tenían mayor riesgo de mortalidad que aquellos con 1 o 2 (RR 3,46; 95% CI, 1,34-8,89). Dentro de las comorbilidades, los riesgos relativos eran mayores para enfermedades hepáticas, renales y

neoplásicas (RR 4,04-6,33) que para enfermedades cardiorespiratorias o diabetes (RR 2,39, 2,45 y 1,63 respectivamente) [117, 133].

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Según estudios recientes, la mortalidad intrahospitalaria por HDA ha ido disminuyendo en las últimas dos décadas [7, 122] (con un aumento concomitante en la tasa de endoscopia, terapia endoscópica y endoscopia precoz) y esto podría ser debido a una mejora en las técnicas médicas y endoscópicas de diagnóstico y tratamiento.

No obstante, la HDA sigue siendo una causa frecuente de visitas a los servicios de urgencias, asociada a morbilidad, mortalidad y costes económicos significativos [4, 6-8, 10]. Además, no todos los hospitales disponen de un endoscopista de presencia o localizado para realizar una endoscopia urgente. Por todo esto, es preciso estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones (como el resangrado o la muerte) y predecir la necesidad de intervención clínica.

Con este objetivo, se han propuesto scores pronósticos, siendo su uso fuertemente recomendado por las guías de práctica clínica internacionales [61]. Su empleo es útil para distinguir a los pacientes con riesgo alto que pueden necesitar intervención clínica y hospitalización; de aquellos pacientes de bajo riesgo con menor probabilidad de desarrollar complicaciones, en los que el manejo ambulatorio puede ser considerado. Aunque varios scores han sido publicados y validados, los más citados son el índice de Rockall [77], el de Glasgow-Blatchford [63] y más recientemente el AIMS65 [70]. Numerosos estudios han comparado las tres escalas encontrando diferencias en cuando al valor predictivo de las principales variables estudiadas (mortalidad, resangrado, necesidad de intervención, etc.) [82-86], no siendo ninguna de ellas completa, necesitando en ocasiones su uso conjunto para clasificar a los pacientes según su riesgo.

Creemos, por tanto, que para fomentar el uso de una escala de riesgo en el contexto de la HDA, ésta deber ser fácil de calcular, contener variables de fácil acceso, tener alta precisión en los principales objetivos relevantes y distinguir entre pacientes de bajo y alto riesgo.

2. OBJETIVOS

- Validación prospectiva de un nuevo score en pacientes con hemorragia digestiva alta.
- Comparación del mencionado score con el score de Glasgow-Blatchford, Rockall y AIMS65.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico de cohortes, prospectivo, observacional y con seguimiento de 6 meses.

La población sobre la que se diseñó la escala MAP(ASH) fueron pacientes del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, cuyos datos fueron recogidos durante 48 meses, desde enero de 2013 hasta enero de 2017.

La validación externa se realizó posteriormente en una cohorte internacional independiente y totalmente diferente de pacientes del Yale New Haven Hospital (EEUU), Glasgow Royal Infirmary (Escocia), Royal Cornwall Hospital Truro (Inglaterra), Odense University Hospital (Dinamarca), Singapore General Hospital (Singapur), y Dunedin Hospital (Nueva Zelanda).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen de las Nieves, y de igual modo, está en conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975. El consentimiento informado por escrito fue requisito para todos los pacientes incluidos en el estudio.

2. POBLACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La población estudiada la componen todos aquellos pacientes a los que se les realiza una endoscopia digestiva alta urgente por sospecha de hemorragia, tanto si acuden a urgencias por dicho motivo como si están ingresados en el hospital por otra condición. Se

incluyen, a su vez, independientemente de que sean dados de alta precozmente o sean ingresados en el hospital. Todas las fuentes de hemorragia de origen alto fueron incluidas (tanto hemorragia varicosa como no varicosa).

Los criterios de inclusión fueron:

- A. Edad mayor de 18 años.
- B. Presencia de hemorragia digestiva alta.
- C. Firma del consentimiento informado.

En cuanto a los criterios de exclusión:

- D. Pacientes que rechazan la endoscopia o firmar el consentimiento informado.
- E. Contraindicación de la endoscopia por patología basal del paciente.
- F. Ausencia de lesiones sugerentes de hemorragia digestiva alta en la endoscopia.

3. DEFINICIONES Y TRATAMIENTO.

La hemorragia digestiva alta se definió como el sangrado originado en el tracto digestivo alto, manifestándose en forma de hematemesis y/o melena.

El resangrado se definió como la presencia de hematemesis y/o melena asociado a la presencia de shock hemodinámico ($FC > 100 \text{ lpm}$; $TAS < 100 \text{ mmHg}$) o como la reducción de 2 g/dL de hemoglobina en 24 horas. También se incluyeron en esta definición los casos que precisaron una segunda endoscopia, intervención quirúrgica o radiológica.

La variable “necesidad de intervención” está compuesta a su vez por otras, tal y como se ha descrito previamente por Stanley y cols. [62, 65, 82], e incluye la necesidad de

transfusión sanguínea, la terapia endoscópica, la hemostasia por embolización mediante radiología intervencionista y la cirugía.

Se consideró que un paciente presentaba alteración del estado mental si presentaba una puntuación igual o menor de 14 puntos en la Escala de Coma de Glasgow.

Se catalogó a un paciente como cirrótico si tenía un diagnóstico previo o si se confirmaba tras detectar anormalidades en los análisis de laboratorio, pruebas de imagen u otros signos clínicos tras el ingreso.

El tiempo desde el diagnóstico hasta la endoscopia fue determinado por el endoscopista responsable de guardia, así como la necesidad de aplicar terapéutica, según los protocolos actuales. En todo caso, se realizó dentro de las primeras 24 horas de su entrada en el hospital.

La necesidad de transfusión sanguínea fue determinada por el médico responsable, en la mayoría de ocasiones en el ámbito de urgencias, siguiendo los protocolos previamente descritos de transfusión restrictiva [39-44]. La administración de IBPs a altas dosis, o de vasopresores y antibioterapia en caso de sospecha de hepatopatía concomitante, previo a la endoscopia, se realizó de manera rutinaria.

La terapia endoscópica se realizó en pacientes con estigmas de alto riesgo de sangrado y se utilizó terapia mecánica, térmica o por inyección, en ocasiones combinada pero nunca inyección sola, según recogen las guías de práctica clínica. El sangrado de origen varicoso se trató con ligadura con bandas elásticas, inyección de pegamentos tisulares, taponamiento mecánico con balón o realización de derivación portosistémica, en función de la situación clínica.

Se realizó un seguimiento clínico a los pacientes durante un periodo de 6 meses tras el alta, recogiendo la aparición de patologías tanto relacionadas con la propia hemorragia como con otra enfermedad.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se recogieron variables clínicas como la edad, el sexo o la demografía. Se incluyeron las patologías previas, en especial las enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales o neoplásicas, así como la toma de fármacos (incluidos los tratamientos antiagregantes, anticoagulantes y los AINES). También la forma de presentación clínica, los parámetros hemodinámicos y los resultados de análisis de laboratorio (tabla 5).

Se detallaron los hallazgos endoscópicos, como el tipo de lesión y su localización, así como la necesidad y el tipo de terapéutica aplicada y el número de endoscopias precisas.

Se recogieron otro tipo de necesidades de intervención como las transfusionales (incluido el número de concentrados de hematíes necesarios), la necesidad de intervención quirúrgica y/o radiológica.

En cuanto a la evolución, fueron incluidas la mortalidad (tanto en los primeros 30 días como a los 6 meses), el resangrado, la estancia hospitalaria, las complicaciones o la descompensación de otras patologías.

Todos estos datos se utilizaron para calcular las diferentes escalas en cada paciente y catalogar su riesgo (GBS, RS, AIMS65 y MAP(ASH)).

5. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Las comparaciones bivariadas entre los diferentes grupos se realizaron mediante el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher en caso de variables cualitativas de distribución binomial, y mediante el test de t de Student para variables con distribución normal. Se empleó el test U de Mann-Whitney para la comparación de medias entre variables no normales.

Tras el análisis bivariado, se realizó un análisis regresión simple para identificar factores predictivos para la intervención en general, intervención endoscópica, muerte y recidiva hemorrágica (tabla 4). Las variables con p valores mayores de 0,10 fueron excluidas. Las variables con p valor menor de 0,10 fueron incluidas en el análisis multivariante. A cada factor en el modelo predictivo se le asignó un factor entero (peso) proporcional a la odds ratio del análisis multivariante, simplificándolo a 1 o 2, para equilibrar su influencia para cada 'endpoint', manteniendo la sencillez del score. Esta simplificación fue aplicada así por dos razones fundamentales:

- Cuando dimos valores más elevados de estos factores enteros, proporcionales a sus odds ratios, se observaron escasas mejoras en el funcionamiento del score.
- Los diferentes 'pesos' condicionan una dificultad significativa para recordar y calcular los scores para los clínicos.

El modelo fue desarrollado en nuestra cohorte y validado internamente en ésta. Los scores para cada paciente se calcularon sumando las puntuaciones para todos los predictores descritos (tabla 7). Los pacientes fueron así divididos en alto o bajo riesgo basándose en los scores y la posibilidad asociada de cualquier tipo de intervención (incluyendo necesidad de transfusión sanguínea) y de muerte. El perfil de riesgo de los pacientes fue dividido en bajo riesgo para pacientes con el score entre 0-1, riesgo moderado 2-5 y riesgo alto si el MAP(ASH) era mayor de 6. El riesgo observado y esperado de supervivencia o muerte fueron calculados, y se realizó una calibración con el test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Después de esto, comprobamos la calibración con el test chi-cuadrado de bondad de ajuste.

Tras crear el score, realizamos una validación externa en una base de datos internacional descrita en el artículo previo de Stanley y cols. [82] (tabla 5).

El comportamiento de los scores fue estudiado mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Comparamos la capacidad de cada escala para predecir los objetivos establecidos mediante el área bajo la curva ROC (AUROC), con intervalos de confianza del 95%. Todas las comparaciones se basaban en pacientes en los que se podían realizar los scores anteriores y el nuevo score. Las AUROC se consideraron dependientes y fueron comparadas mediante el método de DeLong y cols. [134]. Para optimizar los resultados, consideramos valores umbral asociados con un índice de Youden máximo [135]. También determinamos este umbral mediante diagramas de puntos interactivos generados por ordenador, comprobando si la cifra obtenida era mayor o igual al índice de Youden máximo. Todos los p valores fueron bilaterales con 0,05 como umbral de significación estadística. Se empleó el programa PAWS Statistics 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Tabla 4: Odds ratios para las variables incluidas en el análisis multivariante.

	Mortalidad		Intervención		Intervención endoscópica		Resangrado	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Edad >65	n.s.	1,25 (0,69-2,24)	n.s.	0,65 (0,98-1,34)	n.s.	0,957 (0,68-1,35)	n.s.	0,65 (0,41-1,03)
Urea>40	n.s.	2,59 (0,91-7,38)	0,02	1,71 (1,06-2,78)	0,009	1,91 (1,16-3,11)	n.s.	1,41 (0,74-2,43)
INR>1,5	0,009	2,20 (1,20-4,02)	n.s.	0,81 (0,54-1,21)	n.s.	0,82 (0,55-1,24)	n.s.	1,19 (0,71-2)
Alteración estado mental	<0,0001	4,24 (1,84-9,75)	0,03	3,01 (1,04-8,70)	n.s.	1,91 (0,95-3,86)	0,02	2,48 (1,13-5,47)
ASA>2	<0,0001	8,39 (2,57-27,38)	<0,0001	4,16 (2,79-6,20)	0,02	1,83 (1,25-2,69)	0,03	2,39 (1,34-4,25)
Pulso>100	0,019	1,99 (1,10-3,58)	0,014	1,71 (1,11-2,64)	0,07	1,66 (1,15-2,39)	<0,0001	2,88 (1,80-4,61)
Albúmina<2,5	<0,0001	4,33 (2,21-8,47)	0,012	1,93 (1,15-3,24)	0,02	1,82 (1,09-3,05)	<0,0001	3,33 (1,86-5,96)
Hemoglobina <10	0,001	3,27 (1,60-6,68)	<0,0001	11,71 (7,35-18,69)	0,03	1,46 (1,03-2,08)	<0,0001	3,25 (1,89-5,59)
TAS<90	0,02	1,82 (1,09-3,05)	<0,0001	3,92 (1,84-8,35)	0,007	1,92 (1,19-3,10)	<0,0001	3,06 (1,77-5,30)

V. RESULTADOS.

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Nuestra cohorte incluyó 547 pacientes (67% hombres; edad 64,1 \pm 16,4 años). Solo 6 pacientes se excluyeron dada la situación terminal de una enfermedad previa en el momento diagnóstico de la HDA. La tabla 5 muestra las principales características. 225 pacientes (41,1%) necesitaron intervención médica, con una mortalidad a los 30 días del 9,3% (51 pacientes). Se realizó endoscopia digestiva alta en todos los pacientes, el 93% dentro de las primeras 24 horas de la admisión. Se aplicó terapia endoscópica en el 40,8% (223 pacientes). Se necesitó tratamiento radiológico o quirúrgico en 21 pacientes (3,8%). El resangrado dentro de los primeros 7 días fue del 6,6% (36 pacientes).

La cohorte de validación externa contaba con 3012 pacientes, 95% fueron seguidos durante 30 días. La edad media fue de 65 años y el 58% eran varones. En este grupo, se aplicó terapia endoscópica en 574 pacientes (19%), 37 (1,2%) necesitó tratamiento radiológico o quirúrgico y 144 (5%) resangraron dentro de los primeros 7 días. La mortalidad a los 30 días fue del 7%.

TABLA 5. Características de los pacientes.

	<i>Cohorte original N (%)</i>	<i>Cohorte internacional N (%)</i>
Sexo (varón)	367 (67,1%)	1750 (58%)
Antecedentes médicos		
Cirrosis hepática	141 (25,8%)	453 (15%)
Enfermedad pulmonar crónica	51 (25,8%)	
Enfermedad renal crónica	72 (13,2%)	266 (9%)
Insuficiencia cardiaca	52 (9,5%)	270 (9%)
Infarto de miocardio	65 (11,9%)	580 (19%)
Fibrilación auricular	87 (15,9%)	
Accidente cerebrovascular	39 (7,1%)	
HDA previa	110 (20,1%)	
Hipertensión arterial	214 (39,2%)	
Diabetes	135 (24,7%)	
Enfermedad vascular periférica	24 (4,4%)	
Enfermedad neoplásica	67 (12,2%)	
Hábito tabáquico	107 (19,8%)	
Hábito enólico	114 (20,8%)	
Tratamientos		
AINES	126 (23 %)	
Ácido acetilsalicílico	76 (13,9%)	
Clopidogrel	19 (3,5%)	
Anticoagulantes orales	90 (16,5%)	
Corticoides	13 (2,4%)	
Inmunosupresores	29 (5,3%)	
Variables relevantes e integrantes del score		
Edad (años)	64,14 (18-95)	65 (24-90)
Albumina (g/dl)	3,2 (1,1-5,3)	
INR	1,52 (0,9-10,0)	
Presión arterial sistólica	112 (55-195)	125 (90-170)
Frecuencia cardiaca	89,5 (37-144)	89 (61-126)
Hemoglobina	9,5 (3,2-18,1)	112 (58-162)
Urea	84,1 (9-135)	
Alteración del estado mental	34 (6,2%)	287 (9,5%)
Hallazgos endoscópicos		
Úlcera duodenal/gástrica	242 (44,2%)	572 (28%)
Erosiones	62 (11,3%)	583 (28%)
Esofagitis	31 (11,2%)	
Neoplasia	19 (3,5%)	70 (3%)
Varices esofágicas	104 (19 %)	143 (7%)
Sangrado activo	164 (30 %)	
Tratamiento endoscópico	223 (40,1%)	574 (19%)
Mortalidad y resangrado		
Mortalidad (total)	51 (9,3%)	208 (7%)
Resangrado	36 (6,6%)	144 (5%)
Scores		
AIMS65	1,4 (0-5)	1 (0-3)
Glasgow Blatchford	10,1 (0-20)	6,6 (0-14)
Rockall	4,8 (0-10)	3,9 (1-7)
MAP(ASH)	2,7 (0-9)	1,8 (0-7)

HDA, hemorragia digestiva alta; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; INR, international normalized ratio.

2. DESARROLLO DEL MAP(ASH).

Los factores incluidos en el modelo multivariante fueron la alteración del estado mental (letra M), puntuación en la escala de la Asociación Americana de Anestesiología >2 (ASA, letra A), pulso (frecuencia cardiaca) >100 lpm (letra P), albúmina <2.5 g/dl (letra A), presión arterial sistólica <90 mmHg (letra S) y hemoglobina <10 g/dl (letra H) (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Modelo de regresión logística para las variables de intervención y mortalidad

Predictor	Odds ratio	IC 95%	p
Alteración del estado mental	1,60	0,9-5,9	0,03
Albumina <2,5 g/dl	4,06	1,16-14,20	0,02
Presión arterial sistólica <90 mmHg	1,33	1,02-3,33	0,04
Pulso >100 lpm	1,52	1,04-2,57	0,05
ASA score >2	3,2	1,9-5,3	<0,0001
Hemoglobina <10 g/dl	10,1	5,89-17,26	<0,0001

ASA, American Society of Anesthesiologist; IC, intervalo de confianza.

Tabla 7. Cálculo del score MAP(ASH)

Factor de riesgo	Valor
M: Alteración del estado mental (Glasgow<15)	1
A: ASA score >2	1
P: Pulso >100 lpm	1
A: Albúmina <2,5 g/dl	2
S: Presión arterial sistólica <90 mmHg	2
H: Hemoglobina <10 g/dl	2

ASA, American Society of Anesthesiologist.

Las figuras 1 y 2 muestran el riesgo observado y esperado de intervención y mortalidad en la cohorte de validación después de ser calibrados con el test de bondad de ajuste de Homer y Lemeshow en una regresión logística.

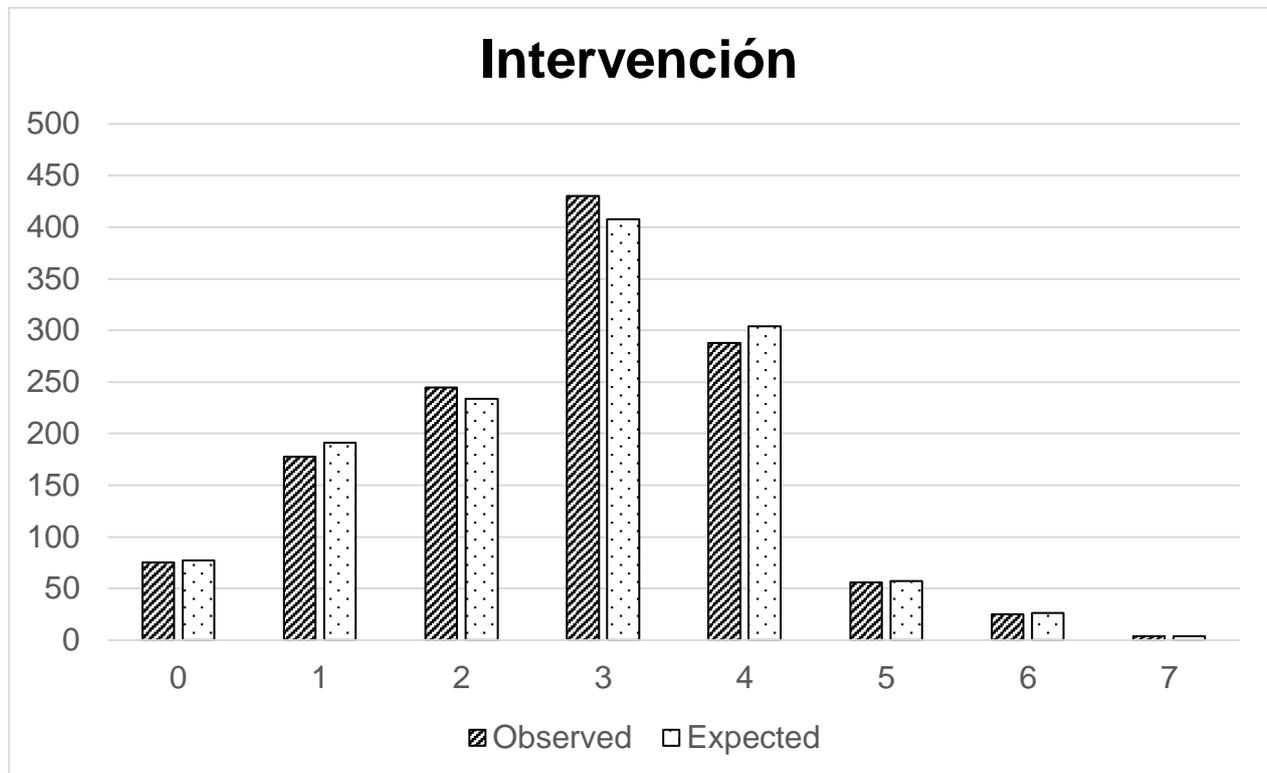


Figura 1: riesgo observado y esperado de intervención.

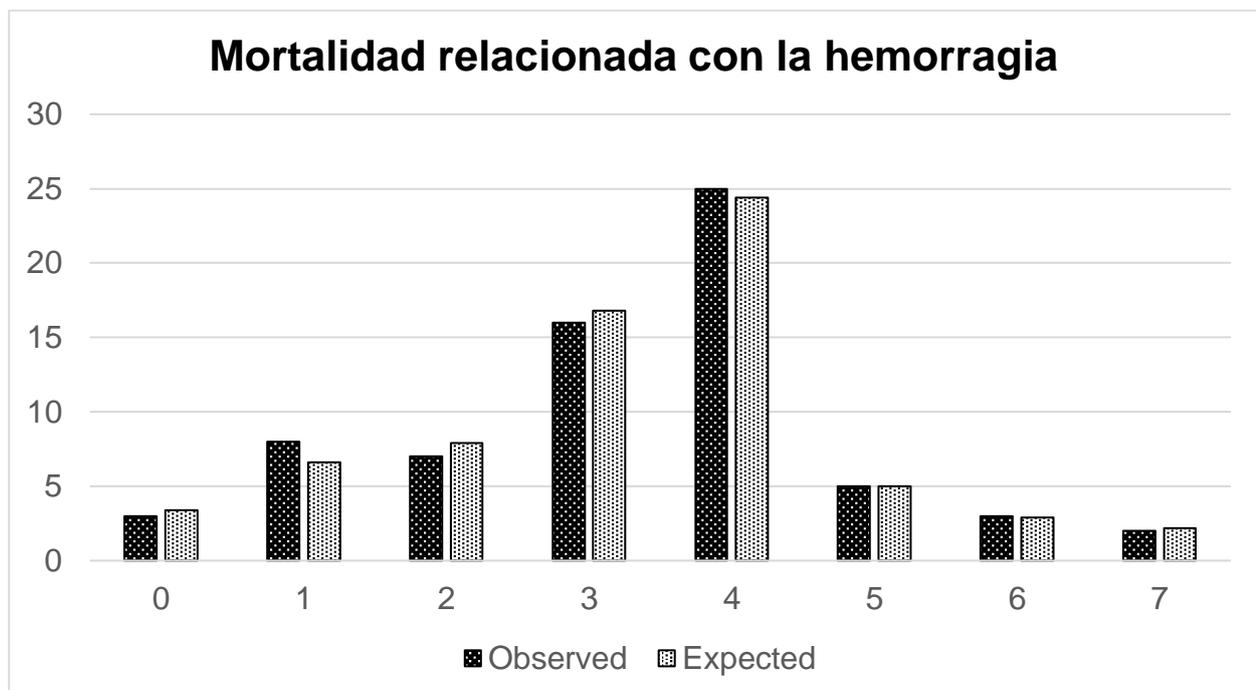


Figura 2: riesgo observado y esperado de mortalidad relacionada con la hemorragia.

3. RESULTADOS DEL MAP(ASH) Y COMPARACIÓN CON OTROS SCORES.

A) MORTALIDAD

En la cohorte original no hubo diferencias significativas en la predicción de mortalidad entre el GBS (0,74; IC 95%: 0,66-0,81), AIMS65 (0,75; IC 95%: 0,69-0,81), y MAP(ASH) (0,74; IC 95%: 0,68-0,81).

Cuando se realiza la comparación con la cohorte de validación, el área bajo la curva (AUROC) para la predicción de mortalidad fue AIMS65 (0,78; IC 95%: 0,73-0,84), índice de Rockall clínico (CRS) (0,76; IC 95%: 0,71-0,81), MAP(ASH) (0,73; IC 95%: 0,66-0,79), y GBS (0,72; IC 95%: 0,66-0,78), sin diferencias significativas entre ellos (tabla 12 y Fig.3).

El mejor umbral de puntuación para predicción de mortalidad en los primeros 30 días fueron 2 o más puntos para MAP(ASH), 2 o más para AIMS65 y 8 o más para GBS, con resultados similares en las dos bases de datos (tabla 8; figuras 4, 5 y 6).

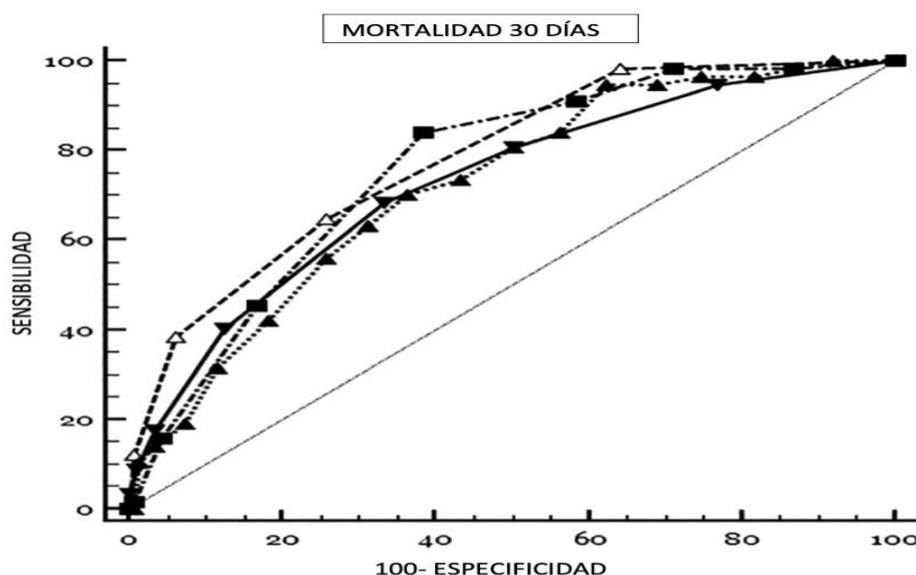


Figura 3. Área bajo la curva de la característica operativa del receptor para mortalidad a los 30 días en la cohorte original.

—, MAP(ASH), ---, AIMS65, - · - · - ·, Glasgow Blatchford, - - - -, Rockall clínico.

Tabla 8. Umbral óptimo de puntuación para predicción de mortalidad. Cohorte de validación.

<i>Escala</i>	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VVP (%)	VPN (%)
MAP(ASH)	>2	69,5	67,6	7,5	98,5
AIMS65	>2	66,7	74,1	6	98,9
GBS	>8	70,8	64,6	4,3	99
CRS	>3	83,8	63	5	99,4

VVP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; GBS, índice de Glasgow-Blatchford; CRS, índice de Rockall clínico.

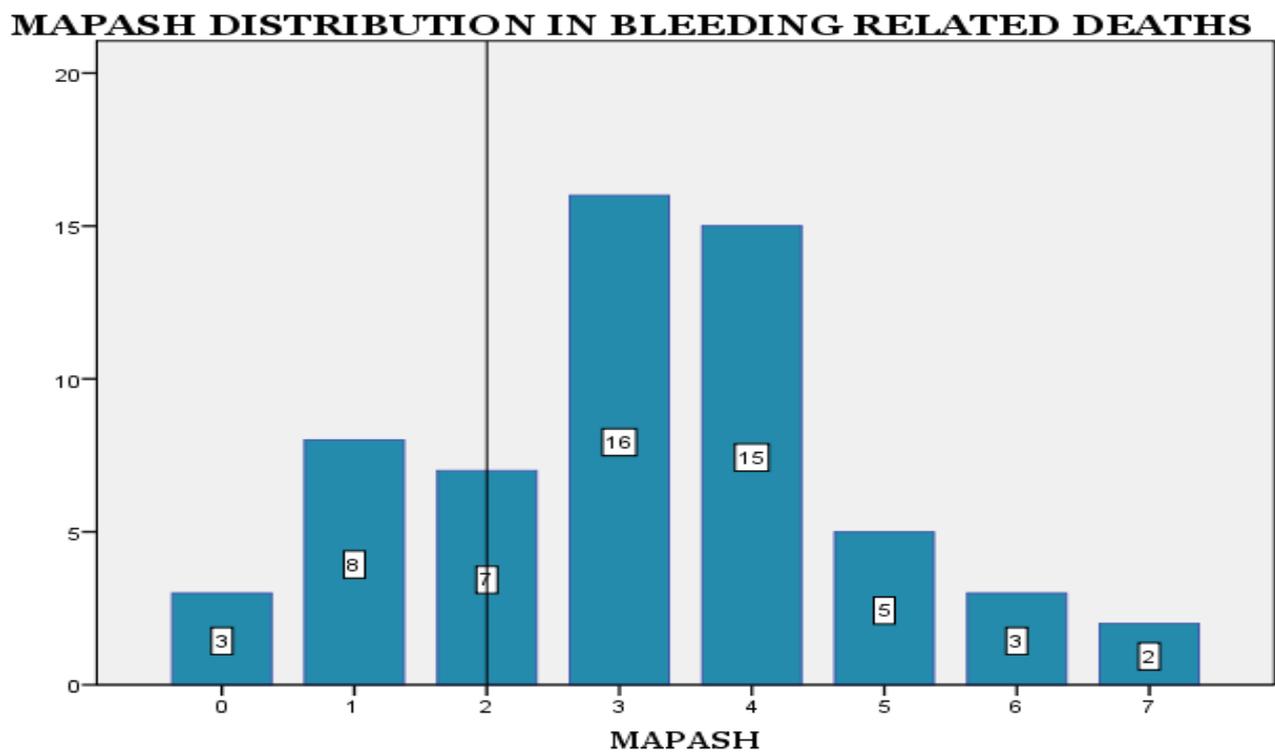


Figura 4: Distribución de MAP(ASH) en la variable mortalidad.

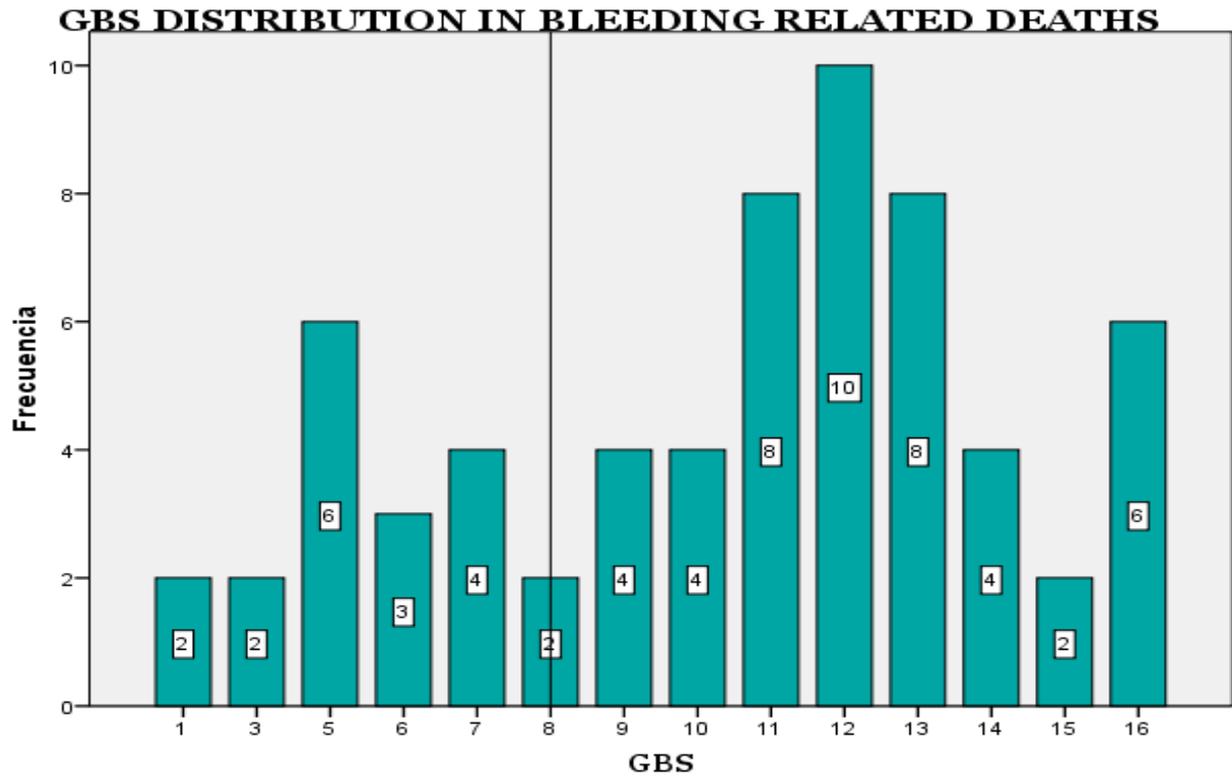


Figura 5: Distribución del GBS en la variable mortalidad.



Figura 6: Distribución del AIMS65 en la variable mortalidad.

B) INTERVENCIÓN

Considerando el conjunto de variables previamente descritas que se incluyen en la necesidad de intervención, para la cohorte original el MAP(ASH) (0,835; IC 95%: 0,79–0,88) y el GBS (0,811; IC 95%: 0,77–0,85) presentaron una precisión similar, siendo ambos significativamente mejores que el AIMS65 (0,706; IC 95%: 0,66–0,75; $P < 0,0001$).

En la cohorte de validación, el GBS (0,87; IC 95%: 0,84–0,90) fue similar al MAP(ASH) (0,82; IC 95%: 0,80–0,84). A su vez, los dos fueron más precisos que el AIMS65 (0,70; IC 95%: 0,68–0,72) y que el índice de Rockall clínico (0,68; IC 95%: 0,66–0,70) (Tabla 12, Fig. 7).

El mejor umbral de puntuación para predicción de cualquier intervención fue de 1 para MAP(ASH), 1 para AIMS65, 8 para GBS y 3 para CRS (tabla 9, figuras 8, 9 y 10).

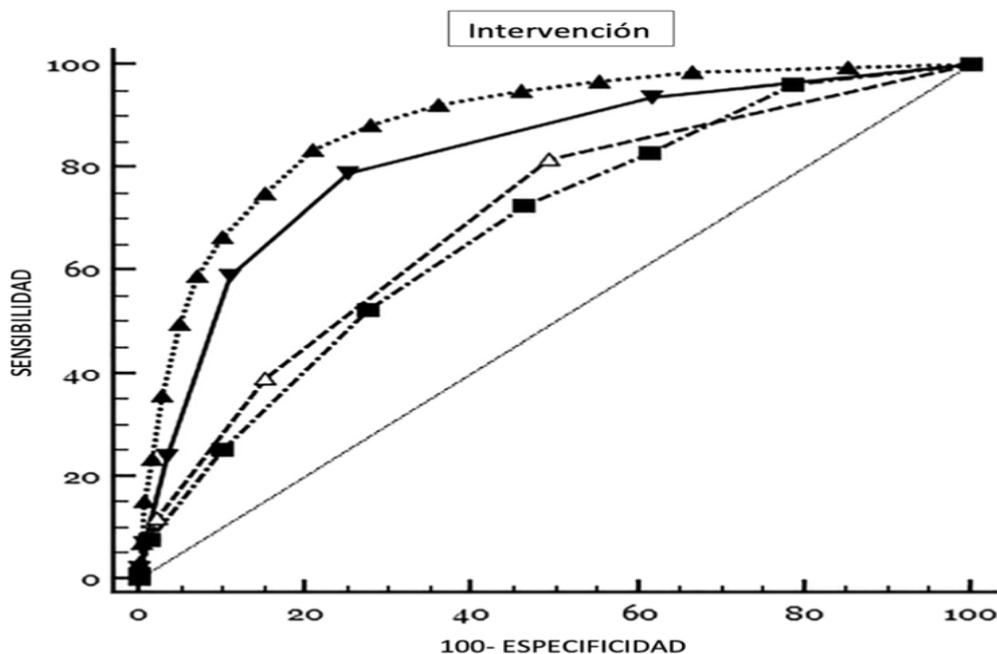


Figura 7. Área bajo la curva de la característica operativa del receptor para necesidad de intervención en la cohorte original.

—, MAP(ASH), ---, AIMS65, Glasgow Blatchford, ----, Rockall clínico.

**Tabla 9. Umbral óptimo de puntuación para predicción de intervención.
Cohorte de validación.**

Escala	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VVP (%)	VPN (%)
MAP(ASH)	>1	79,2	75,1	73,5	80,6
AIMS65	>1	39,4	84,9	70,7	60,1
GBS	>8	66,9	90,2	85,3	76,1
CRS	>3	52,4	74,1	63	64,9

VVP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; GBS, índice de Glasgow-Blatchford; CRS, índice de Rockall clínico.

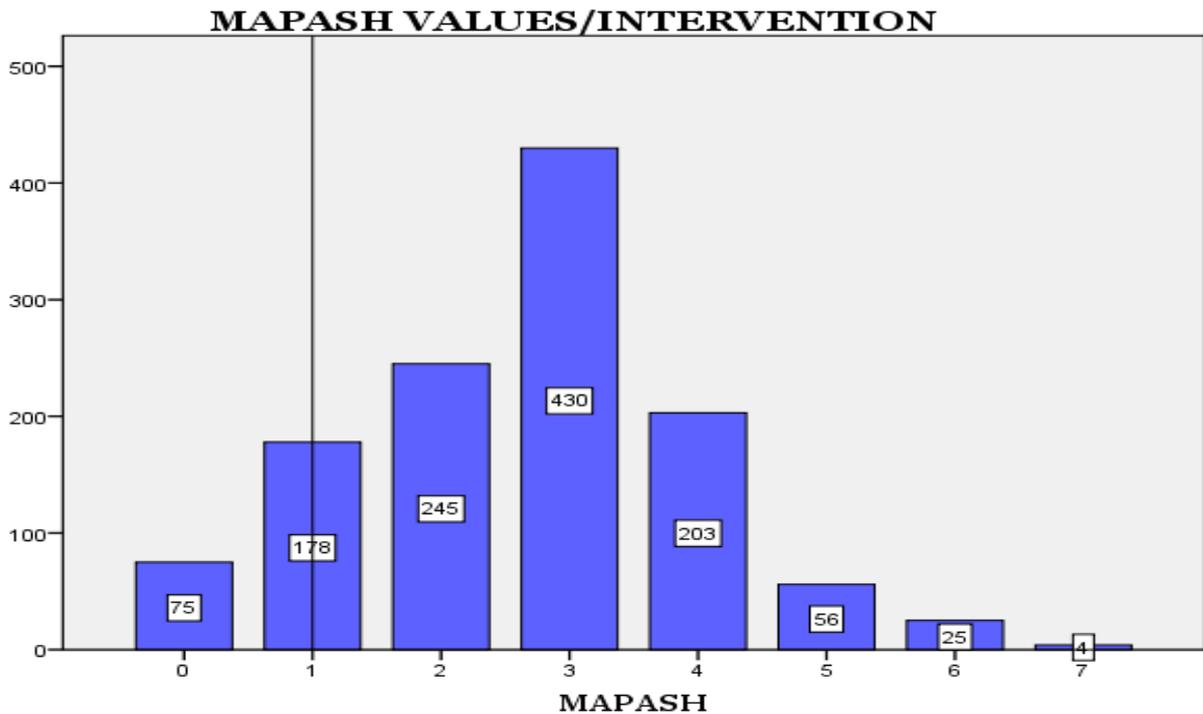


Figura 8: Distribución del MAP(ASH) en la variable intervención.

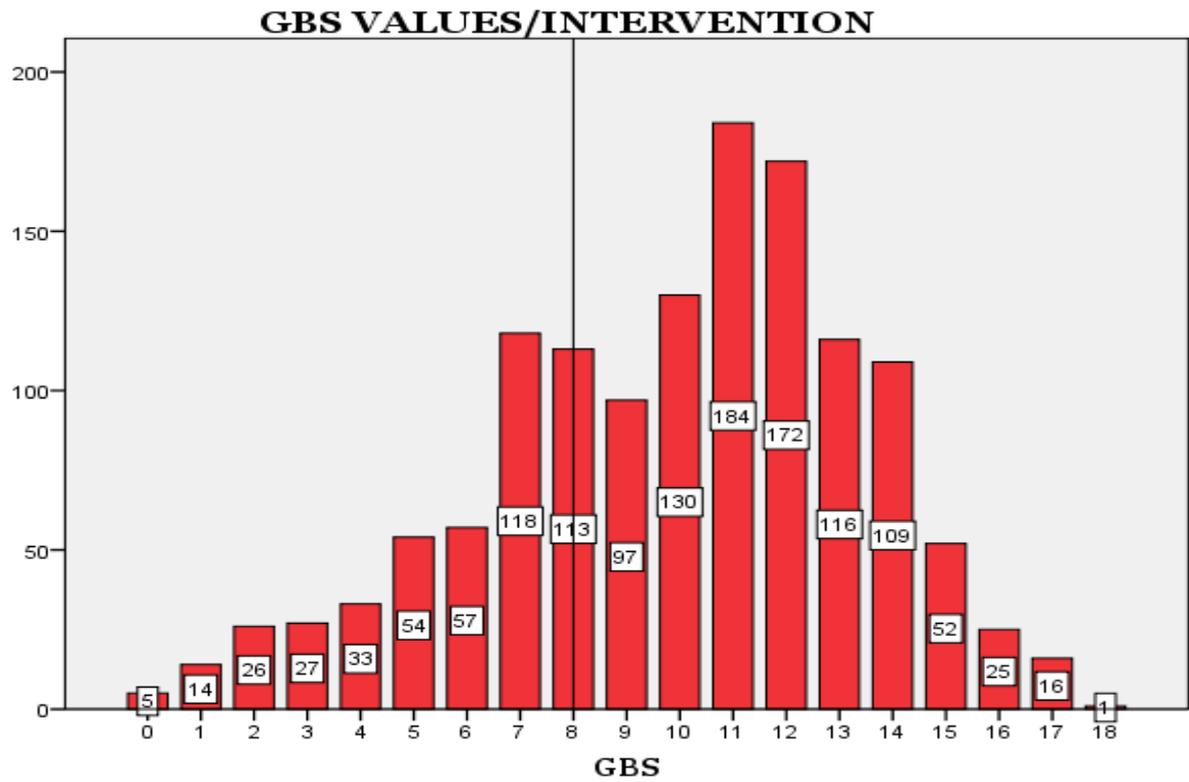


Figura 9: Distribución del GBS en la variable intervención.

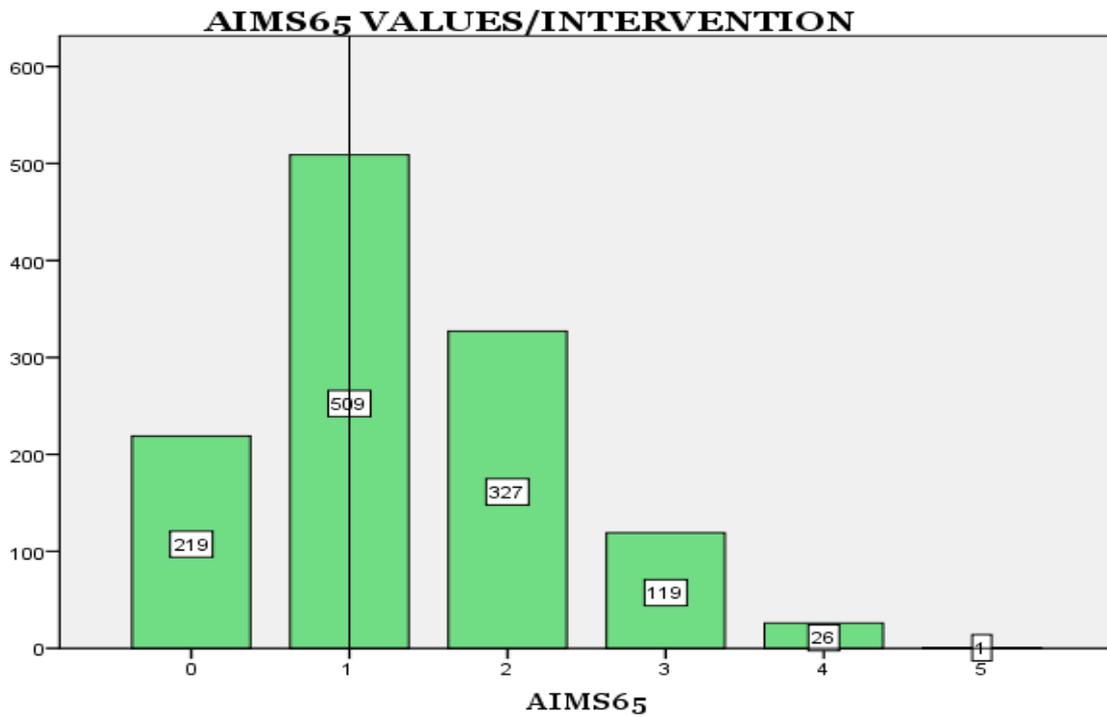


Figura 10: Distribución del AIMS65 en la variable intervención.

C) TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Ninguno de los scores fue preciso en la cohorte original para predecir la necesidad de tratamiento endoscópico, con unas AUROC para el MAP(ASH) (0,61; IC 95%: 0,56–0,66), GBS (0,60; IC 95%: 0,56–0,66), y AIMS65 (0,59; IC 95%: 0,54–0,64).

Sin embargo, en la cohorte de validación se mostró que el GBS (0,75; IC 95%: 0,71–0,77) fue similar a MAP(ASH) (0,69; IC 95%: 0,66–0,71), aunque los dos fueron significativamente más precisos que el AIMS65 (0,62; IC 95%: 0,60–0,65; $P < 0,0001$ vs MAP(ASH)) y que el CRS (0,60; IC 95%: 0,58–0,63; $P < 0,0001$) (Tabla 12 and Fig. 11).

El mejor umbral para dicha predicción fue de un punto para MAP(ASH), 0 para AIMS65, 6 para GBS, y 2 para CRS (tabla 10).

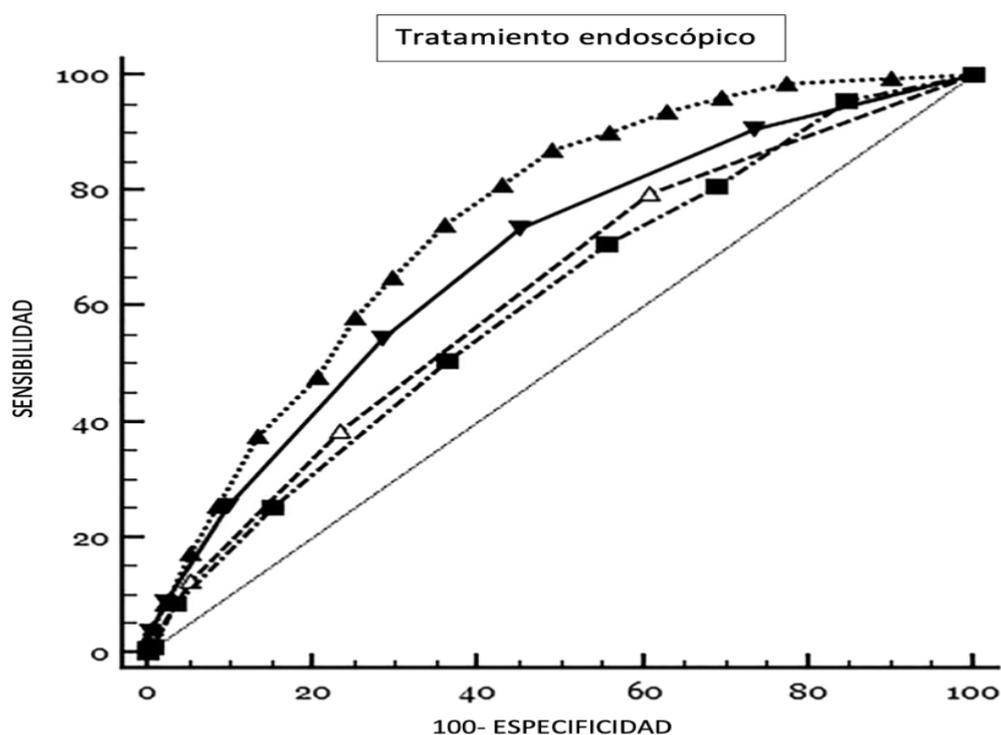


Figura 11. Área bajo la curva de la característica operativa del receptor para necesidad de tratamiento endoscópico en la cohorte original.

—, MAP(ASH), ---, AIMS65, Glasgow Blatchford, ----, Rockall clínico.

Tabla 10. Umbral óptimo de puntuación para predicción de terapéutica endoscópica. Cohorte de validación.

Escala	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VVP (%)	VPN (%)
MAP(ASH)	>1	73,6%	55,8%	29,7	89,3
AIMS65	>0	19,7	38,7	25,9	87,6
GBS	>6	80,39	57,39	31,3	92,4
CRS	>2	69,8	45,9	23,5	86,5

VVP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; GBS, índice de Glasgow-Blatchford; CRS, índice de Rockall clínico.

D) RESANGRADO

En nuestra cohorte, el MAP(ASH) (0,73; IC 95%: 0,69– 0,77) fue similar al GBS (0,72; IC 95%: 0,67–0,76) pero fue significativamente más preciso que el AIMS65 (0,64; IC 95%: 0,59–0,68; P = 0,0053).

En la cohorte de validación, se objetivó que el mejor score fue el GBS (0,67; IC 95%: 0,65–0,69), el cual fue significativamente mejor que el MAP(ASH) (0,64; IC 95%: 0,62–0,66; P = 0,042). A su vez, MAP(ASH) fue significativamente mejor que el AIMS65 (0,58; IC 95%: 0,56–0,60; P = 0,003) pero similar al CRS (0,61; IC 95%: 0,59–0,62) (Tabla 12 y Fig. 12).

El umbral para la predicción de resangrado fue de 2 para MAP(ASH), 0 para AIMS65, 8 para GBS, y 3 para CRS (tabla 11).

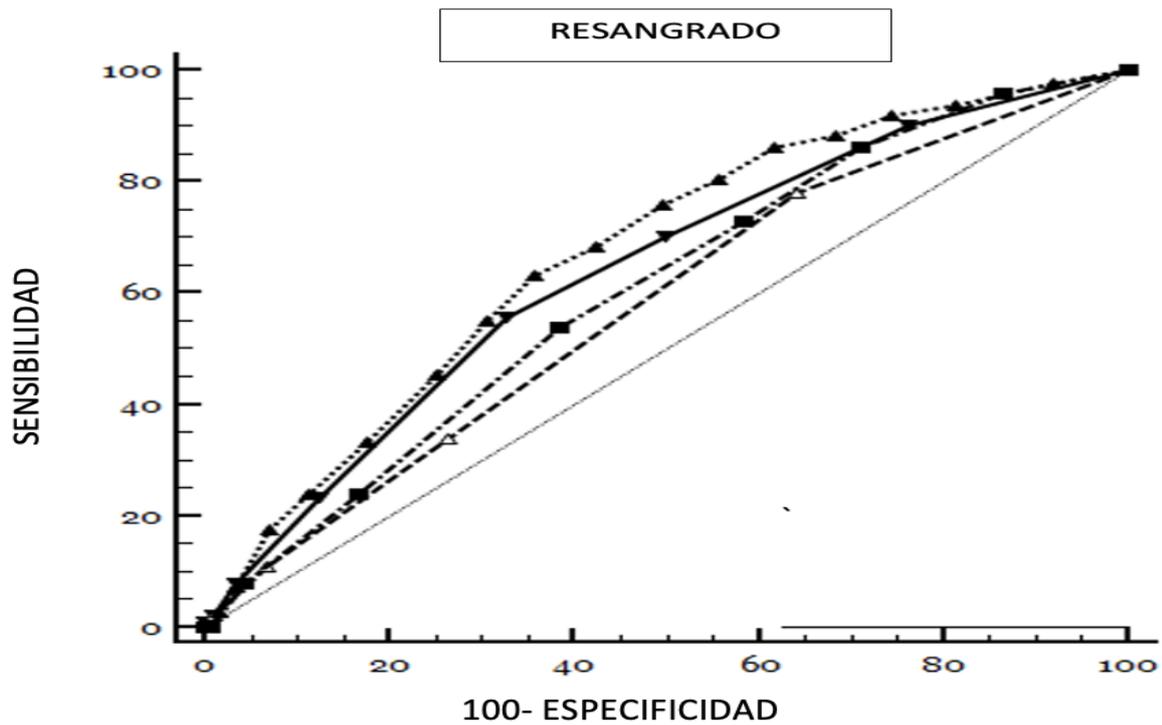


Figura 12. Área bajo la curva de la característica operativa del receptor para el resangrado en la cohorte original.

—, MAP(ASH), ---, AIMS65, ·····, Glasgow Blatchford, -·-·-, Rockall clínico.

Tabla 11. Umbral óptimo de puntuación para predicción de resangrado. Cohorte de validación.

Escala	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VVP (%)	VPN (%)
MAP(ASH)	>2	52,1%	68%	11,3	94,8
AIMS65	>0	78,3	35,4	8,5	95,5
GBS	>8	61,3	65,4	11,9	95,7
CRS	>3	53,2	62,9	9,8	94,7

VVP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; GBS, índice de Glasgow-Blatchford; CRS, índice de Rockall clínico.

Tabla 12. Capacidad discriminativa de los scores para las diferentes variables en la cohorte original y en la de validación.

Variable/Score	AUROC (IC 95%)	p
MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS		
COHORTE ORIGINAL		
MAP(ASH)	0,74 (0,68-0,81)	
AIMS65	0,75 (0,69-0,81)	NS
Glasgow Blatchford	0,74 (0,66-0,81)	NS
COHORTE DE VALIDACIÓN		
MAP(ASH)	0,73 (0,66-0,79)	
AIMS65	0,78 (0,73-0,84)	NS
Glasgow Blatchford	0,72 (0,66-0,78)	NS
Rockall Clínico	0,76 (0,71-0,81)	NS
INTERVENCIÓN		
COHORTE ORIGINAL		
MAP(ASH)	0,83 (0,79-0,88)	
AIMS65	0,71 (0,66-0,75)	<0,0001
Glasgow-Blatchford	0,81 (0,77-0,85)	NS
COHORTE DE VALIDACIÓN		
MAP(ASH)	0,82 (0,80-0,84)	
AIMS65	0,70 (0,68-0,72)	<0,0001
Glasgow Blatchford	0,87 (0,84-0,90)	NS
Rockall Clínico	0,68 (0,66-0,70)	<0,0001
TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO		
COHORTE ORIGINAL		
MAP(ASH)	0,61 (0,56-0,66)	
AIMS65	0,59 (0,54-0,64)	NS
Glasgow Blatchford	0,60 (0,56-0,66)	NS
COHORTE DE VALIDACIÓN		
MAP(ASH)	0,69 (0,66-0,71)	
AIMS65	0,62 (0,60-0,65)	<0,0001
Glasgow Blatchford	0,75 (0,71-0,77)	NS
Rockall Clínico	0,60 (0,58-0,63)	<0,0001
RESANGRADO		
COHORTE ORIGINAL		
MAP(ASH)	0,73 (0,69-0,77)	
AIMS65	0,64 (0,59-0,68)	0,0053
Glasgow Blatchford	0,72 (0,67-0,76)	NS
COHORTE DE VALIDACIÓN		
MAP(ASH)	0,64 (0,62-0,66)	
AIMS65	0,58 (0,56-0,60)	0,003
Glasgow Blatchford	0,67 (0,65-0,69)	0,042
Rockall Clínico	0,61 (0,59-0,62)	NS

AUROC, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; NS, no significativo.

E) RESULTADOS EN HEMORRAGIA DE ORIGEN VARICOSO Y NO VARICOSO

Cuando se analizan los datos por separado dependiendo si existe hipertensión portal previa o no, se objetiva que, en la cohorte original, el CRS (0,80; 95% CI: 0,78–0,81) fue similar al AIMS65 (0,77; IC 95%: 0,75– 0,79), en predecir mortalidad relacionada con la hemorragia en pacientes con sangrado de origen no varicoso, consiguiendo mejores resultados estadísticamente significativos que el MAP(ASH) (0,71; CI 95%: 0,69–0,72; P = 0,01) y el GBS (0,70; IC 95%: 0,68–0,72; p=0,003).

En el grupo de hemorragia de origen varicoso, el AIMS65 (0,77; IC 95%: 0,73–0,82), el GBS (0,76; IC 95%: 0,70–0,80), y el MAP(ASH) (0,74, IC 95%: 0,68–0,78) fueron similares, los tres superando al CRS (0,62; IC 95%: 0,57–0,675).

Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Capacidad discriminativa de los scores para mortalidad en la cohorte de validación, en función del origen de la hemorragia.

Variable/Score	AUROC (IC 95%)	p
HDA NO VARICOSA		
MAP(ASH)	0,71 (0,69-0,72)	
AIMS65	0,77 (0,75-0,79)	<0,0001
Glasgow Blatchford	0,70 (0,68-0,72)	NS
CRS	0,80 (0,78-0,81)	0,01
HDA VARICOSA		
MAP(ASH)	0,74 (0,68-0,78)	
AIMS65	0,77 (0,73-0,82)	NS
Glasgow Blatchford	0,76 (0,70-0,80)	NS
Rockall Clínico	0,62 (0,57-0,675)	NS

VI. DISCUSIÓN.

A lo largo de los últimos años, se han desarrollado numerosas escalas de riesgo para la hemorragia digestiva en diversas poblaciones [84, 136] y las principales guías de práctica clínica recomiendan su uso [25, 100, 112, 137]. Dentro de los tipos que existen, las escalas pre-endoscópicas son las más útiles. Esto se debe a que, en la mayoría de los hospitales, las decisiones sobre el manejo del paciente se toman desde las unidades de urgencias, donde un sistema de puntuación simple y preciso puede ser más útil para decidir qué paciente necesita intervención urgente o quién puede ser manejado de manera ambulatoria. Las primeras escalas que se desarrollaron, como el GBS o el RS, se caracterizaban por su dificultad de cálculo. Recientemente, escalas como el AIMS65, se diseñaron con el fin de tener un score más sencillo de recordar [70]. Nuestro grupo de trabajo apoya esta idea de que una escala sencilla es mucho más útil, y por ello validamos previamente el AIMS65 en nuestra población [83]. Nuestro siguiente paso fue el desarrollo de un nuevo score más completo que los anteriores, que fuera capaz de predecir las principales variables de riesgo como son la necesidad de intervención, el resangrado o la mortalidad, pero manteniendo la facilidad de su cálculo.

El MAP(ASH) y el GBS fueron los mejores a la hora de predecir necesidad de intervención, objetivo que clínicamente es el más relevante. El GBS sigue siendo considerado como el patrón oro a la hora de predecir esta variable, sin embargo, no se emplea fuera de la investigación por un motivo que el MAP(ASH) supera ampliamente: la complejidad de su cálculo. Esto se debe a que otorga una puntuación diferente a cada variable en función de su resultado (por ejemplo, nivel de albúmina en sangre o cifra de TAS), haciendo prácticamente imposible su memorización y resultando poco práctico en el ambiente de urgencias en el que debe ser más útil. En el caso del MAP(ASH), su memorización es sencilla por tratarse de un acrónimo de las variables que lo componen, de tal manera que las variables dentro de los paréntesis (albúmina, presión arterial sistólica

y hemoglobina) valen 2 puntos, y las de fuera (alteración del estado mental, puntuación en la clasificación ASA y pulso o frecuencia cardíaca) valen 1 punto. Decidimos otorgar estas puntuaciones en función del valor de su OR en el análisis multivariante, simplificando a 1 o 2, resultando de esta manera mucho más sencillo. Comparando ambas escalas, concretamente la necesidad de tratamiento endoscópico, el MAP(ASH) y el GBS volvieron a ser superiores al resto. En cuanto a la predicción de mortalidad el MAP(ASH) fue similar al resto de scores y a la hora de predecir resangrado, fue ligeramente inferior al GBS en la cohorte de validación, pero mejor que el AIMS65 y el CRS. Podemos decir, por tanto, que presenta resultados al menos similares a los considerados como referentes en la estimación del riesgo de la hemorragia digestiva alta con claras ventajas frente a ellos.

En el desarrollo de esta escala de riesgo, se utilizaron variables que ya estaban presentes en escalas previas. Decidimos utilizar el compuesto de variables utilizado por Stanley et al [62, 65, 82] para definir necesidad de intervención, ya que recoge los principales tratamientos que se pueden necesitar en el ingreso hospitalario de una hemorragia digestiva alta, como son la necesidad de transfusión sanguínea, terapia endoscópica, quirúrgica o por radiología intervencionista. Nuestra intención fue incluir las máximas variables clínicas como fuera posible, intentando evitar los exámenes de laboratorio, e incluyendo aquellas variables que definen el shock hipovolémico, como son la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica. De hecho, únicamente se incluyeron dos variables bioquímicas, la hemoglobina y la albúmina. Se trata de test baratos y simples, disponibles en la mayoría de servicios de urgencias. Previamente, Laine et al. [138] consideraron la hematemesis y la melena como factores de riesgo para hemorragia grave, hallazgos que no se han visto confirmados en nuestra población.

De manera similar al AIMS65, demostramos una correlación entre niveles bajos de albúmina y peores resultados en el curso clínico del paciente. La hipoalbuminemia había sido identificada previamente como factor de riesgo de mortalidad en HDA [139, 140] y se ha observado que, a su vez, valores normales actúan como un factor de protección de

resangrado y mortalidad en hemorragia de origen no varicoso. Probablemente esto se deba a que la albúmina actúa como un marcador de comorbilidad grave, que puede ser la causa subyacente de mortalidad o resangrado en estos pacientes [117].

Como se ha comentado previamente, las comorbilidades juegan un papel fundamental en la supervivencia de los pacientes [114, 126-133]. En nuestro estudio previo [117], las enfermedades cardiovasculares fueron una de las principales causas de mortalidad diferida, hasta 6 meses después del episodio de hemorragia. En este nuevo estudio, en nuestra muestra, la causa final de mortalidad en un tercio de los pacientes incluidos que murieron fue la descompensación de una patología previa y no el propio episodio de shock o hipovolemia. Varias escalas previamente disponibles incluían las comorbilidades entre sus variables, como el índice de Rockall [77-78], el Baylor Bleeding [80] y el CSMCPI [81]. En el estudio de Marmo R et al, [132] se agrupaban las comorbilidades en función de la clasificación de riesgo anestésico *ASA* y se clasificaban en alto y bajo riesgo según su puntuación, obteniéndose con esta variable la mayor OR para mortalidad, motivo por el cual decidimos incluirla también en nuestro nuevo score. El score PNED [79] ya la introdujo como variable en su cálculo y también más recientemente el score ABC [72]. En nuestro estudio actual [87], la regresión logística observó una elevada odds ratio para mortalidad (OR 9,39; IC 95%, 2,57-27,38) e intervención (OR 4,16; IC 95%, 2,79-6,20) para puntuaciones >2 en la clasificación *ASA*, corroborándose por tanto esta idea.

Desde el inicio del proyecto decidimos no incluir variables endoscópicas porque es precisamente la necesidad de intervención lo que resulta más útil de predecir para un clínico, y lo que más impacto tiene en la toma de decisiones tanto clínicas como de gestión en la asistencia urgente a estos pacientes. Otras escalas, como el índice de Rockall [77-78] o el PNED [79], incluyen los hallazgos endoscópicos en sus variables por lo que no se pueden calcular de manera previa.

En nuestra cohorte, no hubo mortalidad en ninguno de los pacientes con una puntuación de 0, y esta se incrementaba en función del número de factores de riesgo, llegando a ser del 30% para la máxima puntuación (9 puntos). Con variables fácilmente accesibles desde el servicio de urgencias, podemos predecir que, con un resultado mayor de 2, el 50% de los pacientes necesitaría tratamiento endoscópico. En la cohorte de validación, considerando los mismos puntos de corte, 11 pacientes (0,4%) murieron con una puntuación de MAP(ASH)<2, 20 (0,7%) con un AIMS65<2 y 17 (0,57%) con un GBS<8. Cuando se tiene en cuenta la necesidad de intervención, 75 (2,49%) la necesitaron con un MAP(ASH)<1, 219 (7,27%) con un AIMS65<1 y 334 (11%) con un GBS<8. Las consecuencias clínicas que podrían derivarse de estos datos, es que con un MAP(ASH) de 0 puntos podría considerarse el alta directa y con un MAP(ASH)>2 podría considerarse una mayor vigilancia como el ingreso en unidades de sangrantes o de críticos.

En cuanto a la mortalidad directamente relacionada con el episodio de hemorragia, en la cohorte de validación, con una puntuación de MAP(ASH)=0 se obtuvo una mortalidad del 0,09% y con un MAP(ASH)=1 del 0,3%.

Podemos decir que el nuevo score MAP(ASH) se presenta como una herramienta simple y precisa para el campo de la hemorragia digestiva alta cuando se compara con otras escalas disponibles. Se ha desarrollado y validado en bases de datos prospectivas en las que todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 30 días tras el episodio inicial. Presenta una elevada precisión para la necesidad de intervención hospitalaria y una precisión adecuada para predecir mortalidad. Una de las mayores virtudes que presenta es su simplicidad de cálculo, con variables fácilmente obtenibles minutos después de la llegada a urgencias, entorno en el que es posible tomar la mayoría de las decisiones sobre el manejo del paciente.

La principal limitación de nuestro estudio es la heterogeneidad de las muestras. Nuestra base de datos proviene de un hospital de tercer de nivel, referente de otros hospitales de la provincia, donde hay un endoscopista de guardia de presencia física en el

hospital las 24 horas del día, los 365 días del año. Esto justifica la tendencia al sobretratamiento endoscópico (casi el doble) observada en nuestra muestra en relación a la cohorte de validación. A esto hay que añadir que en nuestra cohorte se realizó EDA al 93% de los pacientes dentro de las primeras 24 horas, mientras que en la cohorte de validación esta técnica no se llegó a realizar hasta en un 30% de los pacientes. Cabe añadir que nuestra base contiene pacientes que presentan un episodio de hemorragia estando ya hospitalizados por otra patología a diferencia del resto de cohortes, pacientes que de por sí tienen mayor mortalidad y constituyen un grupo de mayor riesgo. Debido a esto y a otros factores como el ser un hospital de referencia citado previamente, entre otros, que condiciona una mayor complejidad de los pacientes de nuestra muestra, pueden ser la causa de que la mortalidad de nuestra serie sea ligeramente más elevada (tabla 5).

Para concluir, debemos admitir que existen numerosas escalas de riesgo, pero la mayoría de ellas son útiles únicamente para unos objetivos concretos, estando la escala perfecta todavía por descubrir. Sin embargo, nuestro score MAP(ASH) supone un paso adelante en este sentido y se postula como una herramienta útil para la práctica clínica diaria.

VII. CONCLUSIONES.

1. MAP(ASH) se presenta como una escala de riesgo superior a las disponibles por ser más completa, con unos resultados precisos para la predicción de la mayoría de eventos desfavorables en el curso de una hemorragia digestiva alta, especialmente en la necesidad de intervención, aspecto más importante en la toma de decisiones sobre el manejo de los pacientes.
2. Se caracteriza por su sencillez de cálculo y memorización, así como por su rapidez, ya que los datos se pueden obtener fácilmente en la atención de urgencia del paciente.
3. El hecho de haber sido validada en una cohorte multicéntrica e internacional con una muestra tan heterogénea, potencia sus resultados y permite que se pueda generalizar e incorporar a la práctica clínica diaria de cualquier hospital.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(4):697-703.
2. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014;94(1):43-53.
3. 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.
4. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:643–663.
5. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1633-1641.
6. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209-224.
7. Abougergi MS. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the USA: Is the Bleeding Slowing Down? *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1091-1093.
8. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1286-1293.
9. 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.

10. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2015; 25: 415-428
11. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):130–42.
12. 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.
13. 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.
14. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120(3):594–606.
15. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59–69.
16. Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994;89(Suppl 8): S116–28.
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(1):48–56.
18. Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, et al. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009;23(9):604–8.
19. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(8):791–815.

20. 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(8):946–54.
21. Villanueva Sánchez C, García Pagán JC, Hervás Molina AJ. Hemorragia gastrointestinal. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Práctica clínica en gastroenterología y hepatología*, Vol I. Madrid: Editorial CTO; 2015.
22. Alcedo J. Hemorragia digestiva alta no varicosa: Diagnóstico. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Manuel de emergencias en Gastroenterología y Hepatología*. Madrid: Jarpyio Editores; 2013. Capítulo 8, pg 65-74.
23. Khamaysi, I. & Gralnek, I. M. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - Initial evaluation and management. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 2013; 27(5), 633–638.
24. Meltzer AC, Klein JC. Upper Gastrointestinal Bleeding: Patient Presentation, Risk Stratification, and Early Management. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 665–675.
25. Gralnek 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.
26. Simon TG, Travis AC, Saltzman JR. Initial assesment and resuscitation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2015; 25: 429–444.
27. Kumar S, Asrani S, Kamath P. Epidemiology, Diagnosis and Early Patient Management of Esophagogastric Hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 765–782.
28. McGuirk, T. D., & Coyle, W. J. Upper gastrointestinal tract bleeding. *Emergency Medicine Clinics of North America*, (1996). 14(3), 523–543.
29. Andersen IB, Jorgensen T, Bonnevie O, et al. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000; 11(4):434–49.

30. 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.
31. 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.
32. Villanueva C, Hervás AJ, Hematemesis y melenas. En: Montoro MA, García-Pagán JC, Problemas comunes en la práctica clínica. Madrid: Jarpyo Editores; 2012. Pg 61-80.
33. Gallach, M., Calvet, X., Lanás, Á., et al. Guía práctica para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa. *Emergencias.* (2013); 25(6), 472–481.
34. Kupfer Y, Cappell MS, Tessler S. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The intensivist's perspective. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29(2):275–307.
35. Laine, L., & Jensen, D. M. Management of patients with ulcer bleeding. *American Journal of Gastroenterology*, 2012; 107(3), 345–360.
36. Ernst, A. A., Haynes, M. Lou, Nick, T. G., & Weiss, S. J. Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. *American Journal of Emergency Medicine*, 1999; 17(1), 70–72.
37. Cappell MS. A study of the syndrome of simultaneous acute upper gastrointestinal bleeding and myocardial infarction in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1444–9.
38. García-Erce JA, Quintana-Díaz M, Muñoz-Gómez M. Transfusión sanguínea en la patología digestiva urgente. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Manuel de emergencias en Gastroenterología y Hepatología*. Madrid: Jarpyio Editores; 2019. Tema 27.
39. Odutayo, A., Desborough, M. J. R., Trivella, M. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2(5), 354–360.
40. Villanueva C. Gastrointestinal bleeding: blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 432–34.

41. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006613.
42. Kahan BC, Jairath V, Murphy MF, Doré CJ. Update on the transfusion in gastrointestinal bleeding (TRIGGER) trial: statistical analysis plan for a cluster-randomised feasibility trial. *Trials* 2013; 14: 206.
43. Lee JM, Chun HJ, Lee JS. Target level hemoglobin correction in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2014; 146: abstract S-321.
44. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
45. Razzaghi A, Barkun AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 482 – 486.
46. 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.
47. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *Journal of Gastroenterology*. 2016; 51(3), 177–194.
48. 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.
49. Zanetto A, Garcia-Tsao G. (2019). Open Peer Review Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):966.
50. García Pagan JC. Hemorragia digestiva por hipertensión portal. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Manuel de emergencias en Gastroenterología y Hepatología*. Madrid: Jarpyio Editores; 2013. Capítulo 10, pg 83-90.
51. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, et al. Evaluation and management of variceal bleeding. *Disease-a-Month*; 2018. 64(7), 312–320.

52. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022 – 1029.
53. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to non-variceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422 – 429.
54. 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.
55. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83: 3-16.
56. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Digestive Endoscopy.* 2014; 26(1), 1–14.
57. Irwin ST, Ferguson R, Weilert F et al. Supratherapeutic anticoagulation at presentation is associated with reduced mortality in nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Endosc Int Open* 2014; 2: E148– E152.
58. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676 – 683.
59. 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.
60. Cai JX, Saltzman JR. Initial Assessment, Risk Stratification, and Early Management of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2018; 28(3), 261–275.
61. 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.

62. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *The Lancet*, 2009. 373(9657), 42–47.
63. Blatchford O, Murray WR & Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*, 2000. 356(9238), 1318–1321.
64. 4. Stephens JR, Hare NC, Warshow U, Hamad N, Fellows HJ, Pritchard C, Thatcher P, Jackson L, Michell N, Murray IA, Hyder Hussaini S, Dalton HR. Management of minor upper gastrointestinal haemorrhage in the community using the Glasgow Blatchford Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1340-1346.
65. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA, Michell N, Johnston MR, Schultz M, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Blatchford O, Stanley AJ. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 115-21.e2.
66. Park HW & Jeon SW. Clinical Outcomes of Patients with Non-ulcer and Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Multicenter Study of Risk Prediction Using a Scoring System. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 63(12), 3253–3261.
67. Bryant RV, Kuo P, Williamson K, et al. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013. 78(4), 576–583.
68. Sengupta N, Tapper EB, Patwardhan VR, et al. High Glasgow Blatchford Score at admission is associated with recurrent bleeding after discharge for patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*, 2016. 48(1), 9–15.
69. Tham TCK, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall score. *Postgraduate Medical Journal*, 2006.

70. 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. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2011. 74(6), 1215–1224.
71. 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 Journal of Gastroenterology*, 2008. 14(32), 5046–5050.
72. Laursen SB, Oakland K, Laine L, et al. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut*. 2020: gutjnl-2019-320002.
73. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2: 394-397.
74. Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicicz N et al. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 112–117.
75. De Groot NL, Van Oijen MGH, Kessels K, et al. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: Can classification be simplified? *Endoscopy*, 2014. 46(1), 46–52.
76. Jensen DM, Eklund S, Persson T, et al. Reassessment of Rebleeding Risk of Forrest IB (Oozing) Peptic Ulcer Bleeding in a Large International Randomized Trial. *American Journal of Gastroenterology*, 2017. 112(3), 441–446.
77. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. (1996). Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*, 1996. 347(9009), 1138–1140.
78. Church NI, Dallal HJ, Masson J, et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 606-612

79. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: Validation of the Italian PNEED score and prospective comparison with the rockall score. *American Journal of Gastroenterology*, 2010. 105(6), 1284–1291.
80. Saeed ZA, Ramirez FC, Hepps KS, et al. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1995. 41(6), 561–565.
81. 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.
82. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: International multicentre prospective study. *BMJ* 2017. 356, 1–8.
83. 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 Gastroenterology Journal*, 2016. 4(3), 371–379.
84. Yaka E, Yilmaz S, Özgür Doğan N, et al. Comparison of the glasgow-blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*, 2015. 22(1), 23–30.
85. Tuncer H, Yardan T, Akdemir HU, et al. Comparison of four scoring systems for risk stratification of upper gastrointestinal bleeding. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2018. 34(3), 649–654.
86. Kim MS, Choi J & Shin WC. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterology*, 2019. 19(1), 1–8.
87. Redondo-Cerezo E, Vadillo-Calles F, Stanley AJ, et al. MAP(ASH): A new scoring system for the prediction of intervention and mortality in upper gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020. 35(1), 82–89.

88. Augustin S, Genesca J. Diagnostic and prognostic markers in liver cirrhosis. *Dis Markers* 2011. 31(3):119–20.
89. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A et al. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatology International*, 2018. 12, 81–90.
90. Rout G, Sharma S, Gunjan D, et al. Comparison of various prognostic scores in variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2019. 38(2), 158–166.
91. Robertson M, Ng J, Abu Shawish W, et al. Risk stratification in acute variceal bleeding: Comparison of the AIMS65 score to established upper gastrointestinal bleeding and liver disease severity risk stratification scoring systems in predicting mortality and rebleeding. *Digestive Endoscopy*, 2019. 0–2.
92. Chang MA, Savides TJ. Endoscopic Management of Nonvariceal, Nonulcer Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2018; 28(3), 291–306.
93. Khamaysi I, Gralnek IM. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Timing of Endoscopy and Ways to Improve Endoscopic Visualization. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2015; 25(3), 443–448.
94. Jung K, Moon W. Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2019; 11(2), 68–83.
95. Lim LG, Ho KY, Chan YH, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011;43(4):300–6.
96. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, et al. Mortality from nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: is it time to differentiate the timing of endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2011;73(4S): AB224.

97. Chaudhary S, Stanley AJ. Optimal timing of endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 2019; 42–43.
98. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936-944.
99. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335.
100. Mujtaba S, Chawla S & Massaad JF. Diagnosis and Management of Non-Variceal Gastrointestinal Hemorrhage: A Review of Current Guidelines and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(2), 402.
101. Villanueva C. Hemorragia digestiva alta no varicosa: Tratamiento. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Manuel de emergencias en Gastroenterología y Hepatología*. Madrid: Jarpyio Editores; 2013. Capítulo 9, pg 75-82.
102. Laine L & McQuaid KR. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009; 7(1), 33–47.
103. Sung JJY, Tsoi KKF, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermocoagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Gut*, 2007; 56(10), 1364–1372.
104. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009; 69(4), 786–799.
105. Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015; 21(8), 2534–2541.

106. 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.
107. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2018; 69(2), 406–460.
108. McCarty TR & Njei B. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Digestive Endoscopy*, 2016; 28(5), 539–547.
109. Naseer M, Lambert K, Hamed A, et al. Endoscopic advances in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2020; 12(1), 1–16.
110. Lau LHS & Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Digestive Endoscopy* 2020.
111. de Rezende DT, Brunaldi VO, Bernardo WM, et al. Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*, 2019; 07(12), E1704–E1713.
112. Barkun A, Bardou M & Marshall JK. Clinical Guidelines Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal. *Annals of Internal Medicine*, 2003; 139, 843–857.
113. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 2010; 152(2), 101–113.
114. Stanley AJ & Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364, 1–15.
115. Laine L & McQuaid KR. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2009; 7(1), 33–47.

116. Sachar H, Vaidya K, Larine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2014; 174(11): 1755-1762.
117. Jiménez-Rosales R, Valverde-López F, Vadillo-Calles F, et al. Inhospital and delayed mortality after upper gastrointestinal bleeding: an analysis of risk factors in a prospective series. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018; 53(6), 714–720.
118. Sung JY, Lau JYW, Ching JYL, et al. Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 2010; 152(1), 1–10.
119. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 2014; 113(4), 662–668.
120. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 2016; 39(10), 697–721.
121. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver International*, 2014; 34(6), 823–833.
122. 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. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2015; 81(4), 882-888.e1.
123. 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. *American Journal of Gastroenterology*, 2012; 107(8), 1190–1195.
124. Jairath V, Martel M, Logan RFA, et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2012; 26(8), 537–543.

125. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2009; 70(2), 212–224.
126. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 2008; 103(7), 1639–1647.
127. Lau JYW, Barkun A, Fan DM, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *The Lancet*, 2013; 381(9882), 2033–2043.
128. Sung JJY, Tsoi KKF, Ma TKW, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: A prospective cohort study of 10,428 cases. *American Journal of Gastroenterology*, 2010; 105(1), 84–89.
129. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: Patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*, 2011; 60(10), 1327–1335.
130. Del Piano M, Antonia Bianco M, Cipolletta L, et al. The “prometeo” study: Online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2013; 47(4), e33–e37.
131. Wysocki JD, Srivastav S & Winstead NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2012; 36(1), 30–36.
132. Marmo R, Del Piano M, Rotondano G, et al. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: A prospective database study in Italy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012; 75(2), 263–272.e1.
133. 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. *American Journal of Gastroenterology*, 2013; 108(3), 331–345.

134. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837-45.
135. Youden WJ. A note on the four by four Latin Squares. *Biometrics* 1950; 6:289-90.
136. Abougergi MS, Charpentier JP, Bethea E, et al. A Prospective, Multicenter Study of the AIMS65 Score Compared with the Glasgow-Blatchford Score in Predicting Upper Gastrointestinal Hemorrhage Outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(6):464-469.
137. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;344(7861):1-5.
138. Laine L, Laursen SB, Stanley AJ. Outcomes with Bloody vs. Coffee-Grounds Hematemesis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1727-1728.
139. Tung CF, Chow WK, Chang CS, et al. The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1153-6.
140. Jimenez Rosales R, Martinez-Cara JG, Vadillo-Calles F, Ortega-Suazo EJ, Abellan-Alfocea P, Redondo-Cerezo E. Analysis of rebleeding in cases of an upper gastrointestinal bleed in a single center series. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2018; 111.