

Documento de consenso de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia sobre hemorragia digestiva masiva no varicosa y anticoagulantes orales de acción directa

Fernando Carballo¹, Agustín Albillos², Pilar Llamas³, Aitor Orive⁴, Eduardo Redondo-Cerezo⁵, Enrique Rodríguez de Santiago², Javier Crespo⁶; en nombre del Grupo de Hemorragia Gastrointestinal Masiva y Grave (MASGIH)⁷ de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

¹Departamento de Medicina Interna. Universidad de Murcia. Murcia. ²Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III). Madrid. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Araba. Vitoria-Gasteiz. ⁵Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Nieves. Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada. ⁶Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III). Santander. ⁷Consultar Anexo 1. Investigadores

Recibido: 26/04/2022 · Aceptado: 13/05/2022

Correspondencia: Javier Crespo. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Av. De Valdecilla, 25. 39008 Santander. e-mail: javiercrespo1991@gmail.com

RESUMEN

Introducción: existe limitada experiencia y conocimiento sobre la hemorragia digestiva masiva no varicosa durante el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa.

Objetivos: aportar definiciones y recomendaciones basadas en la evidencia.

Métodos: documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Patología Digestiva y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia mediante una metodología Delphi modificada. Se constituyó un panel con 24 gastroenterólogos con experiencia en hemorragia digestiva y se evaluó la

mejoría del acuerdo a lo largo de tres rondas. Las recomendaciones finales se fundamentan en una revisión sistemática de la literatura y la utilización del sistema GRADE.

Resultados: los panelistas estuvieron de acuerdo en el 91,53 % para el conjunto de los 30 ítems, porcentaje que mejoró en las rondas 2 y 3 en aquellos ítems en los que existe menor experiencia clínica. El desacuerdo explícito fue solo del 1,25 %. Se ha podido establecer una definición de hemorragia digestiva masiva no varicosa en los pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa, y generar recomendaciones para optimizar el manejo de esta patología.

Conclusión: la aproximación a este tipo de pacientes críticos debe ser multidisciplinar y protocolizada, optimizando las decisiones dirigidas a la identificación precoz del problema y a la estabilización del paciente bajo el principio

Material suplementario: Material complementario disponible en https://sepd.es/storage/publicaciones/April2022/Material_suplementario.pdf

Financiación recibida: el proyecto ha sido íntegramente financiado y gestionado por la Sociedad Española de Patología Digestiva. Los investigadores han recibido compensaciones económicas razonables desde esta sociedad científica sin intervención directa de terceros. En ningún momento se ha producido intervención u orientación científica, o de otro tipo, hacia los investigadores y expertos. La Sociedad Española de Patología Digestiva sí ha recibido financiación de la industria (Alexion), que ha sido gestionada autónomamente por la Sociedad sin participación de los autores.

Agradecimientos: los autores agradecen sinceramente el continuo soporte de la estructura técnica de la Sociedad Española de Patología Digestiva, dirigida por su director general, Ricardo Burón, y en especial la profesionalidad, dedicación, eficacia, buen hacer y amabilidad de Jessica González, responsable de Formación e Investigación, y de Sandra Ramos, del mismo departamento.

Carballo F, Albillos A, Llamas P, Orive A, Redondo-Cerezo E, Rodríguez de Santiago E, Crespo J; en nombre del Grupo de Hemorragia Gastrointestinal Masiva y Grave (MASGIH) de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Documento de consenso de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia sobre hemorragia digestiva masiva no varicosa y anticoagulantes orales de acción directa. Rev Esp Enferm Dig 2022;114(7):375-389

DOI: 10.17235/reed.2022.8920/2022

de la reanimación con control de daños. Por ello se debe valorar la reversión inmediata del efecto anticoagulante, preferentemente con los correspondientes antídotos (idarucizumab para dabigatrán y andexanet alfa para los inhibidores directos del factor Xa), la reanimación hemostática y la identificación y tratamiento del punto de sangrado.

Palabras clave: Anticoagulantes. Dabigatrán. Inhibidores del factor Xa. Hemorragia gastrointestinal. Transfusión sanguínea. Técnica Delfos. Consenso. Guía.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva masiva no varicosa (HDMNV), aunque infrecuente, es potencialmente mortal y requiere un preciso y precoz reconocimiento y una pauta de actuación muy bien definida, orientada a la disminución de la mortalidad (1). Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (2) son una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK), cada vez más usada por su beneficio clínico neto en pacientes con fibrilación auricular (FA) y moderado-alto riesgo tromboembólico (3). No existe amplia experiencia ni sólida evidencia sobre el manejo de los pacientes tratados con ACOD con hemorragia digestiva (HD) grave o masiva. En este trabajo se pretenden establecer una serie de definiciones, descripciones y recomendaciones que acoten los principales asuntos de interés en el manejo de la HDMNV en pacientes tratados con ACOD. Además, se busca conocer el grado de acuerdo de un grupo representativo de especialistas de digestivo españoles, con experiencia en HD, con los contenidos elaborados.

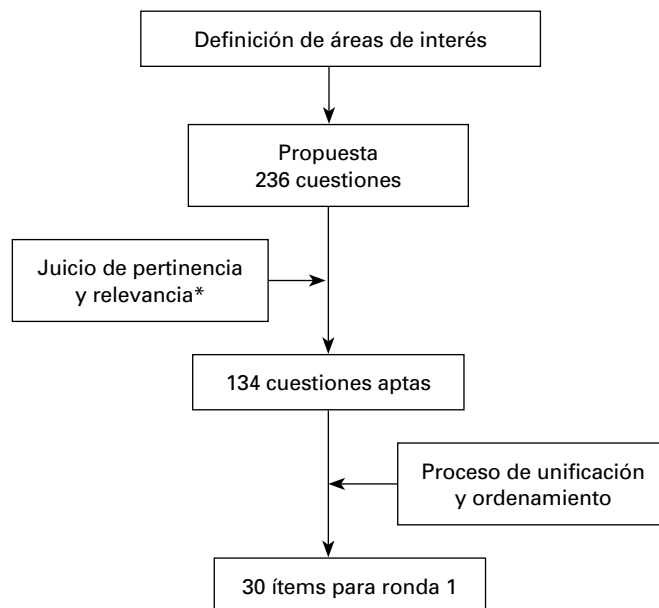
MÉTODOS

El diseño del estudio es el de un consenso de expertos con metodología Delphi modificada, con una fase previa de evaluación de la pertinencia y relevancia del cuestionario inicial, y con un aporte escalonado de la evidencia a los panelistas. El grupo coordinador de investigadores ha estado constituido por seis especialistas de aparato digestivo designados por la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y uno de hematología designado por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).

El estudio se ha desarrollado entre julio de 2021 y marzo de 2022, y ha tenido tres fases bien diferenciadas: 1) revisión sistemática (RS) de la literatura, 2) construcción del cuestionario inicial y 3) estudio Delphi, propiamente dicho, en el que se incluyó la evaluación de la calidad de la evidencia (CE) obtenida para cada uno de los ítems, así como su grado de recomendación (GR), de acuerdo con el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (<https://www.gradeworkinggroup.org/>).

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed y en la Cochrane Library, complementándola con otras bases cuando se consideró necesario, y se actualizó por última vez en marzo de 2022. La estrategia de búsqueda y los términos usados, siempre en inglés, pueden consultarse en el material suplementario.

Para la construcción del cuestionario se elaboró, por parte de los investigadores, de forma individual y anónima, una



*Pertinencia y relevancia juzgadas por los investigadores en una escala de -1 a 1 para pertinencia y de 1 a 5 para relevancia. Se consideraron aptas las cuestiones que cumplieron los criterios de que la mediana de valoración de pertinencia fuera 1 y 4 o 5 la de relevancia.

Fig. 1. Proceso de construcción del cuestionario para el panel Delphi.

lista de áreas de interés sobre las que se estableció el juicio de pertinencia y relevancia antes de construir la propuesta definitiva (Fig. 1). Se consideraron solo cuestiones directamente relacionadas con la HDMNV en anticoagulados con ACOD, eliminándose las cuestiones genéricas. La propuesta final fue revisada por miembros del Comité Científico de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD).

Para el estudio Delphi se constituyó un panel con 24 especialistas de aparato digestivo españoles, seleccionados con los siguientes criterios: 1) estar en ejercicio clínico, 2) tener experiencia contrastada por su trayectoria curricular en el manejo de la HD, 3) desempeñar posiciones de responsabilidad, 4) pertenecer a diversas áreas geográficas. Durante todo el proceso se mantuvo el anonimato de los participantes. En la primera ronda se les remitió el cuestionario, en formato RedCap (4), para que valorasen cada ítem con una de cuatro opciones posibles: de acuerdo (DA); en desacuerdo (ED); ni de acuerdo ni en desacuerdo (NDANED); no sabe o no contesta (NS/NC). Además, se solicitó que aportasen cuantos comentarios considerasen pertinentes. Tras recibir las respuestas, el grupo coordinador de investigadores reelaboró la redacción de la propuesta, que fue enviada en segunda ronda junto con los resultados del acuerdo obtenido en la ronda 1 y una síntesis de la evidencia para cada uno de los ítems. En la tercera ronda se envió el cuestionario definitivo para la votación final, adjuntando junto con la evidencia la CE que soporta cada ítem, así como el GR según lo descrito en el Manual GRADE (5). Se consideraron relevantes los cambios de respuesta entre rondas $\geq 20\%$. Los grados de acuerdo se han expresado como porcentajes de panelistas que optaron por cada una de las cuatro opciones posibles (DA, ED, NDANED, NS/NC) en la tercera ronda.

RESULTADOS

En la figura 2 se muestra el resultado de la búsqueda bibliográfica realizada. En el material suplementario pueden consultarse las referencias de los 278 originales finalmente incluidos en la revisión de la evidencia.

Para el conjunto de los 30 ítems, los panelistas estuvieron de acuerdo en el 91,53 % (ED: 1.25 %; NDANED: 4.72 %; NS/NC: 2.50 %). En el material suplementario se detallan los resultados obtenidos en cada ronda para cada ítem.

Ítems en su redacción final, resultados de acuerdo obtenidos, CE, GR y síntesis de la evidencia

1	El sangrado gastrointestinal es el tipo de hemorragia mayor (HM) más frecuentemente asociado al tratamiento con anticoagulantes, incluidos los ACOD, lo que conlleva un incremento de la morbimortalidad y del consumo de recursos.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.
2	Una HDMNV en pacientes anticoagulados es aquella HM grave que amenaza la vida del paciente por una rápida y abundante pérdida hemática, cursando clínicamente con shock, oligoanuria, confusión o letargia, y que requiere la transfusión de 2 o más concentrados de hematíes (CH) en las fases iniciales de la reanimación.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: baja. GR: débil.

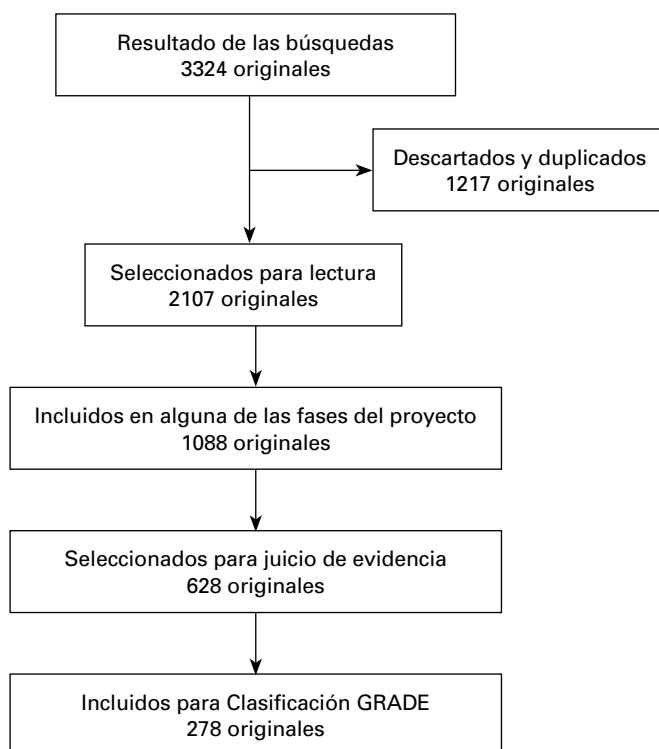


Fig. 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica.

La HD es el sangrado mayor más frecuente en los pacientes anticoagulados, incluidos los tratados con ACOD (6-9), e implica un nivel importante de carga asistencial (10,11), morbilidad (9-11), mortalidad (6,8,9,11,12) y consumo de recursos (6,9,10,13). El concepto de HM en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico está bien definido por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (14,15). Según esta clasificación, en el caso de una HDMNV estaríamos ante una HM grave, vinculada a ACOD, potencialmente mortal, localizada en el tubo digestivo, de origen no varicoso, que cumple los criterios de hemorragia masiva. Estos criterios son inestabilidad hemodinámica, shock y abundante pérdida hemática evaluable clínicamente (16) y estimable en su intensidad por los requerimientos transfusionales (17). Si se considera solo la primera etapa de la reanimación, estos requerimientos pueden fluctuar entre 2 (1) y 4 (17) unidades de CH, mientras que estas pueden pasar de 10 si consideramos las primeras 24 horas (18-20).

3	Todos los ACOD se asocian a incrementos del riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor en sus dosis estándar y para las indicaciones más frecuentes, aunque con diferentes magnitudes de riesgo según el ACOD, con un peor perfil para rivaroxabán 20 mg/24 h, dabigatrán 150 mg/12 horas y edoxabán (60 mg/24 h), y con un mejor perfil para apixabán (5 mg/12 h).
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: débil.
4	Los principales factores de riesgo adicionales relacionados con la aparición de HD en los pacientes en tratamiento con ACOD son: uso concomitante de antiinflamatorios o antiagregantes, edad ≥ 75 años, insuficiencia renal (IR) (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min), enfermedad hepática avanzada, antecedentes de enfermedad ulcerosa o HD, lesiones digestivas preexistentes potencialmente sangrantes en cualquier tramo del tubo digestivo y presentar un índice HAS-BLED ≥ 3 .
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: baja. GR: fuerte.
5	Para disminuir el riesgo de sangrado digestivo en los pacientes anticoagulados con ACOD se recomienda: <ol style="list-style-type: none"> 1. Suprimir o modificar los factores de riesgo siempre que sea posible. 2. Ajustar las dosis del ACOD en caso de IR, de acuerdo con lo indicado en las fichas técnicas de los diferentes ACOD. 3. Prescribir gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa o HD alta. 4. Valorar también la indicación de gastroprotección con IBP en aquellos pacientes que requieran dosis estándar de los ACOD con riesgo de sangrado digestivo.
	De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte puntos 1, 2 y 3; débil punto 4.

Los metaanálisis (MA) de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de registro indicaron que la HD mayor era más frecuente con los ACOD que con los AVK (21,22), lo que no se ha confirmado en los estudios en vida real (23-29). Lo que sí se ha constatado es un riesgo diferencial de HD según el ACOD. Ya un temprano MA informaba de que el rivaroxabán y las dosis superiores de dabigatrán y edoxabán incrementan significativamente el riesgo de HD, pero no el apixabán (22), lo que se ha confirmado después (30-36). Son factores de riesgo de HD en estos pacientes: edad (37-41), IR (42), historia de úlcera péptica (40), antiagregantes (37,40,43,44), enfermedad hepática (45) —los ACOD solo estarían formalmente contraindicados en el estadio Child-C (46)— o un HAS-BLED ≥ 3 (47,48). La prevención de la HD relacionada con ACOD incluye la selección del paciente, según las indicaciones y contraindicaciones del fármaco, la utilización de dosis menores de ciertos ACOD en pacientes con IR, la corrección de factores modificables de riesgo y la prescripción de gastroprotectores (49,50).

6	<p>Todo paciente con sospecha de HDMNV debe ser derivado preferentemente a un centro que cuente con protocolos institucionales de manejo de la hemorragia masiva y que disponga de servicios de 24 horas de unidad de cuidados intensivos (UCI), cirugía, radiología, hematología y digestivo de presencia física o, al menos, localizado de endoscopia con un equipo médico entrenado en técnicas de hemostasia endoscópica y que cuente con el debido apoyo enfermero.</p> <p>De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: moderada. GR: fuerte.</p>
7	<p>Antes de su traslado al hospital, los pacientes con sospecha de HDMNV deben recibir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oxígeno para mantener una saturación > 92 %. 2. Aquellas medidas de soporte que puedan estar disponibles antes de ser derivado (acceso venoso, infusión de cristaloides, etc.), siempre que no se retrase con ello su traslado al hospital. <p>De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: baja. GR: fuerte.</p>
8	<p>Para manejar de manera óptima a los pacientes con HD masiva en general, y las HDMNV en particular, es recomendable la creación de un grupo multidisciplinar en cada centro hospitalario, para adecuar los diferentes protocolos y circuitos rápidos de actuación multidisciplinarios. Se recomienda que en este grupo participen, además de especialistas de aparato digestivo, cardiólogos, hematólogos, médicos de urgencias, especialistas en cuidados intensivos, anestesiólogos, cirujanos, radiólogos intervencionistas y otros.</p> <p>De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: baja. GR: fuerte.</p>

El paciente con HDMNV debe ser trasladado cuanto antes (51-53) a un hospital que cuente con los medios adecuados para una estabilización avanzada, atención multidisciplinar y exploraciones diagnósticas complejas, incluida la endoscopia digestiva terapéutica (1,54-56). La multidisciplinariedad de los equipos asistenciales y la existencia de protocolos es fundamental para facilitar la rápida y correcta toma de decisiones, incluyendo criterios para la transfusión masiva (TM), posibilidades de reversión de la anticoagulación e indicación y momento de realización de las pruebas complementarias (1,17,19,54-61).

9	<p>En casos de HD masiva activa manifestada exclusivamente como hematoquecia o rectorragia con inestabilidad hemodinámica, se sugiere la realización de una angio-TAC para la localización del punto de sangrado, como paso previo a la planificación de la intervención endoscópica o radiológica.</p> <p>De acuerdo: 83,33 %. (ED: 4,17 %; NDANED: 12,50 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: baja. GR: fuerte.</p>
----------	---

En las hemorragias graves cuya manifestación exclusiva es la hematoquecia/rectorragia franca y abundante, es posible que el origen sea alto. La probabilidad de que esto ocurra se sitúa entre el 11 y el 15 % (62,63). Una opción es realizar una gastroscopia para descartar esta posibilidad una vez conseguida la estabilización (1), pero las guías sugieren que, en los pacientes que mantienen un sangrado activo, debe realizarse una angio-TAC y solo indicar la gastroscopia si la angio-TAC no ha identificado otro origen del sangrado (64,65).

10	<p>Las escalas pronósticas preendoscópicas, aunque útiles para predecir la gravedad ante la sospecha de HDMNV, nunca deben prevalecer sobre el juicio clínico.</p> <p>De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: moderada. GR: fuerte.</p>
-----------	--

Los criterios clínicos no sistematizados son inadecuados para decidir el alta de los pacientes con HD desde el área de emergencias (66). Para la HD alta son de utilidad diversos índices pronósticos (67,68), como los de Glasgow Blatchford (69), una versión modificada de este último (70), la Rockall, en su versión antes de la endoscopia (71), la AIMS65 (72) o la MAP(ASH) (73). En la HD baja también se han descrito varias escalas (74-78), aunque sus resultados son peores que los de la HD alta (79).

11	<p>En la evaluación inicial de todo paciente anticoagulado con ACOD y sospecha de HDMNV deben tenerse en cuenta los factores que se relacionan con la persistencia de la actividad anticoagulante:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Factores dependientes del fármaco (tipo, dosificación, pauta prescrita y hora exacta de la última toma del ACOD).
-----------	---

	2. Tratamientos farmacológicos concomitantes que puedan interferir en la farmacocinética del ACOD.
	3. Comorbilidades del paciente (función renal y función hepática).
	De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.

La persistencia de la actividad anticoagulante del fármaco debe siempre estimarse en el momento de atender al paciente, considerando los factores que pueden disminuir su aclaramiento, así como aquellos otros que puedan asociarse en cuanto a su efecto (80,81). Una vez conocidos el ACOD, su dosificación y la hora de su última toma, deben tenerse en cuenta las vidas medias de cada uno de ellos: 12-17 h para el dabigatrán, 5-9 h para el rivaroxabán, 8-15 horas para el apixabán y 6-12 h para el edoxabán (82). También deben conocerse cuáles son sus principales vías de excreción. La excreción renal es dominante en el dabigatrán (80-85 %) pero no en los inhibidores directos del factor Xa (25-50 %) (54,80), por lo que en estos también debe tenerse en cuenta un eventual deterioro de la función hepática.

12	En los pacientes con HDMNV no se recomienda la colocación rutinaria y sistemática de una sonda nasogástrica (SNG).
	De acuerdo: 87,50 %. (ED: 8,33 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.
13	En los pacientes con HDMNV, la intubación endotraqueal no está indicada de forma sistemática pero se debe considerar, junto con la ventilación mecánica precoz, si existen datos de aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia severa, acidosis marcada, disminución del nivel de conciencia o hematemesis masiva/abundante.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.

El uso sistemático de la SNG en las HD hace tiempo que se dejó de recomendar (83-86). En el caso de las HDMNV, una excepción puede ser colocarla como paso previo a la intubación endotraqueal en los casos en que esta sea necesaria para disminuir el riesgo de aspiración (1). Por otra parte, la guía del *International Consensus Group* (55) arrastra desde su primera edición en 2013 (87) una recomendación sin modificar que se refiere a la colocación de SNG en pacientes seleccionados porque los hallazgos pueden tener valor pronóstico, posición que no es compartida por otras guías, como la de la ESGE 2021, que desaconseja el uso rutinario de la SNG en los pacientes con HD alta no varicosa (56), apoyándose en un estudio observacional (EO) (88), una RS (89) y un ECA (90).

Tampoco está indicada la intubación endotraqueal profiláctica, que se asocia con mayor riesgo de eventos cardiopulmonares y mortalidad (91-94). La intubación debe reservarse para pacientes que requieran un adecuado control de la vía aérea y que tengan hematemesis persistente, agitación

o encefalopatía (56), o bien necesidad de ventilación mecánica precoz por aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia, acidosis y bajo nivel de conciencia (1,95).

14	En los pacientes con HDMNV, la estabilización del paciente, en todos los casos, y su intubación, en los casos necesarios, deben realizarse antes de su traslado para exploraciones complementarias o intervenciones endoscópicas y radiológicas.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: Fuerte.

La endoscopia debe realizarse solo si el paciente se encuentra estable (56,96,97). En general, se recomienda realizarla dentro de las primeras 24 horas (55,56); adelantarla a las primeras 12 horas no aporta beneficios (96,98). Incluso en los pacientes con mayor riesgo de fallecimiento o resangrado, la endoscopia "urgente" (en las primeras 6 h) no es superior en resultados a la "temprana" (entre 6 y 24 h) (99). Unas garantías semejantes previas a la movilización del paciente deben aplicarse a las otras intervenciones, como la angio-TAC (1,65) o la colonoscopia (65,100).

	En todo paciente con sospecha de HDMNV se recomienda:
	1. Obtener precoz y prioritariamente el acceso endovenoso: preferentemente dos vías periféricas de grueso calibre (G14-G18 o mayor calibre) o recurriendo al acceso intraóseo en caso de imposibilidad de acceso venoso.
15	2. Iniciar la estabilización del paciente con un primer bolo de 500 ml de cristaloides a pasar en menos de 15 minutos, que puede repetirse en caso necesario, para seguir después con la administración de volúmenes más pequeños de soluciones balanceadas a temperatura corporal (p. ej., lactato de Ringer) para sostener la situación hemodinámica en el contexto de una reanimación hipotensiva, en tanto se disponga de los hemocomponentes solicitados con urgencia.
	De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: débil.
16	En los pacientes con HDMNV, especialmente si están siendo transfundidos de manera intensa, es recomendable evitar la hipotermia mediante la regulación de la temperatura ambiente, la utilización de mantas térmicas y el precalentamiento de los sueros y hemocomponentes.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.

La correcta reanimación de estos pacientes requiere conseguir rápidamente un acceso venoso de gran calibre, preferentemente doble (95,101). En caso de ser imposible, debe considerarse el acceso óseo (57,58). La reanimación debe regirse por los principios de reanimación hemostática, con la administración lo más precoz posible de hemocomponentes (CH, plaquetas y plasma) y con restricción en el uso

de grandes volúmenes de cristaloides (58,59), que se asocian a más complicaciones pulmonares y sistémicas (102), y contribuyen a la acidosis hiperclorémica y a la hipotermia (103), con deterioro de la coagulación (104,105). La hipotermia es una grave complicación en estos pacientes, sobre todo en los sometidos a TM (1,17,57-59), por lo que se debe adecuar la temperatura ambiente, utilizar mantas térmicas y calentar los fluidos y sangre a administrar (1,17,18,58).

17	La reanimación de los pacientes con HDMNV anticoagulados con ACOD debe realizarse en el medio adecuado (UCI, áreas de reanimación, unidades de sangrantes...) bajo 3 principios:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Principio de reanimación de control de daños, dando especial prioridad al tratamiento de la causa del sangrado. 2. Principio de reanimación hipotensiva, de manera que la tensión arterial sistólica del paciente no sea superior a los 80-100 mmHg. 3. Principio de reanimación hemostática, que incluye el uso precoz de hemocomponentes y hemoderivados hasta que se solucione la causa del sangrado, valorando en el caso de los ACOD la necesidad de revertir su efecto.
	De acuerdo: 83,33 %. (ED: 0 %; NDANED: 12,50 %; NS/NC: 4,17 %).

CE: baja puntos 1 y 2; moderada punto 3. GR: fuerte.

La denominada reanimación de control de daños, que incluye la hipotensión permisiva, la administración precoz de hemocomponentes (reanimación hemostática) y la realización de cirugía para el control del sangrado y de la contaminación, en el caso de pacientes traumatológicos (106,107), ha demostrado una reducción de la mortalidad en las hemorragias graves en este tipo de pacientes (108), así como en la HD (109). En el caso de la HDMNV en pacientes tratados con ACOD, el concepto del control de daños incluye la reversión de la anticoagulación (54,61), la localización de la hemorragia y los procedimientos, especialmente endoscópicos, que permitan su control, lo que conlleva igualmente una reducción de la mortalidad (110). La reanimación hemostática debe realizarse de acuerdo con protocolos de TM, contemplando la transfusión de CH, plasma y plaquetas, ya que es el régimen fisiológicamente más similar a la reposición de sangre total, contribuyendo a una temprana corrección de la coagulopatía con mayor supervivencia (59).

18	Sin perjuicio de la necesaria valoración personalizada de cada paciente, en la HDMNV, la transfusión de concentrados de hematías debe basarse en un protocolo restrictivo (inicio si Hb < 7 g/dL; objetivo: 7-9 g/dL), aunque cabe considerar un nivel de Hb más alto (inicio si Hb < 8 g/dL; objetivo: 8-10 g/dL) en pacientes con cardiopatía isquémica.
	De acuerdo: 95,83 %. (ED: 4,17 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: baja. GR: fuerte.

La estrategia restrictiva se acepta, en general, como adecuada en los pacientes con HD que requieren transfusión (96,111-113). Un MA confirma la disminución de la mortalidad asociada a esta estrategia, si bien este efecto no pudo ser comprobado en el subgrupo de hemorragia no varicosa (113). No se han observado diferencias de mortalidad si se inicia la transfusión con una Hb < 7 g/dL o con una Hb < 8 g/dL (114). Las guías recomiendan, en general, niveles más altos de Hb para los pacientes con cardiopatía isquémica (56,115,116). Las recomendaciones son semejantes para la HD baja (64,65).

19	Los hospitales deberán disponer de protocolos propios de transfusión por HD masiva, elaborados siguiendo las recomendaciones dictadas por el Servicio de Hematología y Hemoterapia. Las recomendaciones generales de transfusión son las siguientes, a aplicar sin perjuicio, en su caso, de las adaptaciones que correspondan según los perfiles específicos de los pacientes:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administración inicial de 2-4 CH. 2. Transfundir plaquetas (1 pool = 5 unidades de plaquetas) si su recuento es igual o inferior a 50.000 plaquetas/dL. 3. Transfundir plasma (dosis inicial de 15 ml/kg de plasma fresco congelado). 4. Transfundir 3-4 g de fibrinógeno. 5. Para las ulteriores transfusiones hasta conseguir la estabilización del paciente, dependiendo del protocolo de cada hospital, se debe mantener una relación de transfusión de una unidad de plasma y otra de plaquetas por cada dos CH (1:1:2) o incluso por cada 1 CH (1:1:1), intentando acercarse a, o mimetizar, la reposición de sangre total.
	De acuerdo: 45,83 %. (ED: 4,17 %; NDANED: 37,50 %; NS/NC: 12,50 %).

CE: baja. GR: débil.

Es unánime en las guías y publicaciones sobre TM la recomendación de que existan protocolos institucionales (1,17,59,117-121), que contribuyen a la disminución de la mortalidad de estos enfermos (122,123). En los pacientes traumatológicos, los protocolos que usan una proporción 1:1:1 de plasma, plaquetas y CH, comparada con la transfusión solo de CH, han demostrado una disminución de la mortalidad y del número de CH finalmente transfundidos (108), y probablemente es razonable su extrapolación a la HDM (1), siempre estableciendo protocolos de TM que sean capaces de prevenir el desarrollo de una coagulopatía (121). Otro estudio considera que en el ambiente no traumatológico puede ser más apropiada la estrategia 1:1:2 (124). Esta misma opinión es la defendida por el documento HEMOMAS, en el que se considera que no se han conseguido demostrar diferencias entre las estrategias 1:1:1 y 1:1:2 (17).

20	<p>En caso de HDMNV en un paciente anticoagulado con ACOD, debe suspenderse su administración, así como la de antiagregantes si los tomara, sin perjuicio de que esta suspensión sea comentada, posteriormente, con los especialistas que hayan indicado la anticoagulación/antiagregación y con Hematología.</p> <p>De acuerdo: 95,83 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: moderada. GR: fuerte.</p>
21	<p>En caso de HDMNV en un paciente anticoagulado con ACOD que ha tomado el fármaco en las dos horas anteriores, la eventual realización de lavados gástricos con carbón activado para evitar la absorción del medicamento es una medida que en la práctica no es aplicable, tanto por el contexto de las exigencias de la reanimación de un paciente inestable como por la dificultad que añadiría a una posterior endoscopia diagnóstico-terapéutica.</p> <p>De acuerdo: 70,83 %. (ED: 8,33 %; NDANED: 8,33 %; NS/NC: 12,50 %).</p> <p>CE: muy baja. GR: débil.</p>

Debe retirarse de manera inmediata el anticoagulante, así como los antiagregantes, en caso de estar asociados al tratamiento (50,54,57,61,80,125,126). Aunque cabe la posibilidad teórica de administrar carbón activado para reducir la absorción intestinal del fármaco residual, si la última dosis del ACOD se tomó dentro de las 2 h previas, en la práctica este proceder es excepcional en los pacientes anticoagulados con ACOD, indicándose solo en intoxicaciones por ingesta masiva del fármaco, habitualmente como intento de autólisis (127). En cualquier caso, el teórico beneficio potencial del lavado se sopesa con el deterioro posterior de la visualización endoscópica (128,129), y sobre todo con el que sería un manejo de riesgo en HD con inestabilidad hemodinámica.

22	<p>En caso de HDMNV en un paciente anticoagulado con ACOD, si se estima que pueden existir concentraciones significativas del fármaco en plasma (en función del momento de su última toma, perfil de aclaramiento, posible existencia de comorbilidades o interacciones y el resultado de las pruebas de laboratorio disponibles), debe iniciarse de inmediato la reversión del efecto anticoagulante, de acuerdo con el protocolo de cada centro.</p> <p>De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).</p> <p>CE: moderada. GR: fuerte.</p>
-----------	---

Una HDMNV es una emergencia médica que, por definición, pone en peligro la vida del paciente (1,55), por lo que la primera medida es estabilizarlo hemodinámicamente e intentar revertir cuanto antes el efecto anticoagulante. El consenso general de las guías es que, además de suspender el ACOD, en casos de hemorragia grave o potencialmente mortal se deben administrar agentes de reversión

específicos, si están disponibles (idarucizumab para dabigatrán y andexanet alfa para los inhibidores directos del factor Xa), con los concentrados de complejo protrombínico (CCP) como opción secundaria (56,64,126,130-135). Las acciones que pueden emprenderse para revertir el efecto anticoagulante desde el inicio de la atención del paciente son, junto con las maniobras de reanimación, una prioridad absoluta (1,50,54,61,80,130,135-138).

23	<p>En caso de HDMNV en un paciente tratado con el inhibidor directo de la trombina dabigatrán, el efecto anticoagulante del fármaco se puede evaluar (sin perjuicio de una decisión de reversión de la anticoagulación inmediata en los casos críticos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La concentración de dabigatrán en plasma, mediante el tiempo de trombina diluido o el tiempo de ecarina. 2. Alternativamente, puede inferirse si existe o no efecto anticoagulante significativo del dabigatrán mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de trombina (TT), teniendo en cuenta la posología, el tiempo transcurrido desde la última dosis, la vida media del fármaco y el aclaramiento de creatinina (su excreción es renal en un 80-85 %). 3. Valores normales de TT excluyen la presencia del fármaco en la sangre, mientras que una TTPa normal, aunque no excluye la presencia del medicamento en la sangre, sí que descarta los valores elevados. <p>De acuerdo: 75,00 %. (ED: 0 %; NDANED: 12,50 %; NS/NC: 12,50 %).</p> <p>CE: baja. GR: fuerte.</p>
24	<p>En caso de HDMNV en un paciente en tratamiento con alguno de los inhibidores directos del factor Xa, el efecto anticoagulante se puede evaluar (sin perjuicio de una decisión de reversión de la anticoagulación inmediata en los casos críticos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De forma específica, mediante la concentración del fármaco en plasma, utilizando un test anti-factor Xa calibrado para cada anticoagulante. Esta prueba no está disponible en todos los hospitales. 2. Puede ofrecernos información medir la actividad anti-Xa (se utiliza para medir niveles de heparina). La ausencia de actividad excluye los niveles de fármaco relevantes clínicamente. 3. Puede deducirse si existe o no efecto anticoagulante significativo, teniendo en cuenta la dosis de fármaco administrada y el tiempo transcurrido desde la última administración (el rivaroxabán tiene una vida media de 5-9 horas; el apixabán de 8-15 horas y el edoxabán de 6-11 horas) y la función renal y hepática (la excreción renal de los tres fármacos no es dominante [$< 35\%$] por lo que puede existir acumulación de estos en caso de deterioro importante de la función hepática). <p>De acuerdo: 66,67 %. (ED: 0 %; NDANED: 16,67 %; NS/NC: 16,67 %).</p> <p>CE: baja. GR: débil.</p>

Las pruebas hematológicas habituales no ofrecen información sustancial sobre el efecto anticoagulante de los ACOD, alterándose solo en caso de coagulopatía asociada (54,139). La determinación plasmática de dabigatrán no suele estar disponible, y menos para uso rápido (54). Aunque no existe una prueba ideal, es recomendable el uso del TT diluido o del tiempo de ecarina, que ofrecen una buena información sobre la concentración de dabigatrán en plasma (137,139-141). En caso de no disponer de estas pruebas, pueden usarse el TT y el TTPa, teniendo en cuenta la posología, el tiempo transcurrido desde la toma y la función renal (140). Niveles normales de TT excluyen en la práctica la presencia del fármaco (54,139). En el caso de los inhibidores directos del factor Xa se puede evaluar el efecto anticoagulante de manera específica mediante pruebas anti-FXa calibradas (139-141), aunque lamentablemente estas pruebas tampoco suelen estar disponibles (141). Alternativamente, puede ofrecer información medir la actividad anti-FXa (se utiliza para medir los niveles de heparina), que sirve de guía sobre la presencia de factores directos de inhibición del FXa (139,140). En caso de no disponer tampoco de esta determinación, queda estimar el efecto anticoagulante a partir del tipo de fármaco, su vida media, su excreción renal y las posibles interacciones.

En caso de HDMNV en un paciente en tratamiento con el inhibidor directo de la trombina dabigatrán, que mantiene su actividad:

- 25
1. Revertir la anticoagulación con idarucizumab, que deberá realizarse de manera inmediata en los casos críticos.
 2. Si hubieran pasado menos de 4 horas desde la toma de dabigatrán, y la situación clínica del paciente lo permite, valorar la hemodiálisis o la hemofiltración.
 3. Si no estuviera disponible el idarucizumab, se deben valorar como alternativa los CCP.
 4. Si el sangrado se mantuviera activo después del primer bloque de hemocomponentes del protocolo de transfusión masiva o existiera un sangrado incoercible endoscópico o quirúrgicamente, valorar la administración de factor VIIa.

De acuerdo: 91,67 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 8,33 %).

CE: baja. GR: fuerte puntos 1 y 2; débil puntos 3 y 4.

El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado contra el dabigatrán que actúa como antídoto específico de este inhibidor directo de la trombina (50,126,135). En su estudio de registro se objetivó una mediana hasta el cese de la hemorragia de 2,5 horas en los pacientes con HD, con una tasa de eventos trombóticos del 4,8 % a los 30 días y una tasa de mortalidad del 18,8 % (142). RS y MA posteriores sugieren que su uso es beneficioso en los pacientes que requieren cirugía urgente y tienen hemorragia grave o hemorragia intracraneal (143-145). En otro MA se describe una tasa de eventos trombóticos del 3,3 % (146).

Sobre la reversión de los inhibidores del factor Xa en un paciente con HDMNV anticoagulado con alguno de ellos, si se considera que el fármaco mantiene actividad:

- 26
1. En caso de disponibilidad se puede considerar revertir la anticoagulación con andexanet alfa, un agente específico de reversión para los inhibidores del factor Xa, con indicación aprobada para el rivaroxabán y el apixabán, que tendría que usarse fuera de la ficha técnica para el edoxabán.
 2. Pueden utilizarse CCP cuando no está disponible el andexanet alfa.
 3. En aquellos casos en los que se mantenga el sangrado activo tras completar el primer bloque de hemocomponentes del protocolo de TM o en que exista un sangrado incoercible con tratamiento quirúrgico o endoscópico, se recomienda valorar la administración de factor VIIa.

De acuerdo: 87,50 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 8,33 %).

CE: baja. GR: fuerte puntos 1 y 2; débil punto 3.

El andexanet alfa es una proteína recombinante señuelo del factor Xa humano modificado que se une a los inhibidores del factor Xa y, por lo tanto, es un agente de reversión universal del factor Xa (49). En su estudio principal demostró una excelente o buena hemostasia en el 82 % de los pacientes; la mortalidad a 30 días fue del 14 % y la aparición de eventos trombóticos del 10 % (147), tasa que un MA posterior sitúa en el 10,6 % (146). Otro MA avala su uso, al igual que el del idarucizumab, para revertir la hemorragia y reducir el riesgo de muerte (144). La guía del *Anticoagulation Forum* (135) recomienda el uso de andexanet alfa (en dosis altas de 800 mg, administrado en un bolo inicial al ritmo de 30 mg/min, seguido de infusión continua a 8 mg/min durante 120 min) en caso de HD mayor. Su uso se recomienda especialmente en los casos de hemorragias que pongan en peligro la vida del paciente (126).

En los pacientes con HDMNV en tratamiento con ACOD, en el momento de la reintroducción de la anticoagulación (siempre cuidadosa y con una rigurosa evaluación del riesgo/beneficio), debe decidirse la indicación y dosis del ACOD de forma multidisciplinar y teniendo en cuenta:

- 27
1. El uso concomitante de otras medicaciones como antiinflamatorios o antiagregantes
 2. La edad del paciente.
 3. Si existe abuso crónico de alcohol o de otras sustancias.
 4. La presencia de otros factores de riesgo y comorbilidades.
 5. La localización de la hemorragia.
 6. El tipo de lesión hemorrágica (lesión tratable, múltiples angioplasias en el tracto GI, alguna causa no tratable o si esta no fue identificada).

De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).

CE: baja. GR: fuerte.

28	En los pacientes en tratamiento con ACOD que han presentado una HDMNV, una vez conseguido el control de la hemorragia se debe individualizar el momento de la reintroducción de la anticoagulación, si continúa estando indicada:
	1. Debe reiniciarse hacia al 7.º día desde el inicio del sangrado, o incluso antes, si el riesgo trombótico así lo aconseja, con los ajustes individualizados que puedan ser necesarios para disminuir el riesgo hemorrágico.
	2. La mayor parte de los pacientes pueden reiniciar la anticoagulación en los primeros quince días tras el cese de la hemorragia.
	De acuerdo: 95,83 %. (ED: 4,17 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: baja. GR: fuerte.
29	Cuando los ACOD no se reanudan de forma adecuada después de una hemorragia gastrointestinal, los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de trombosis y a mayor morbimortalidad, mientras que entre los que reinician la anticoagulación existe un favorable equilibrio entre los riesgos de trombosis y muerte con respecto al de resangrado.
	De acuerdo: 100 %. (ED: 0 %; NDANED: 0 %; NS/NC: 0 %).
	CE: baja. GR: débil.

Una vez conseguida la hemostasia, debe plantearse el restablecimiento del tratamiento anticoagulante para evitar el incremento del riesgo trombótico por la ausencia prolongada de anticoagulación (61), riesgo que debe balancearse con el de una hemorragia recurrente (56,65,80,148), reevaluando la indicación del ACOD y su dosis —apixabán y dabigatrán 110 mg muestran un mejor perfil de riesgo que otros ACOD y dosis (138)—, así como el uso concomitante de otras medicaciones que puedan contribuir al riesgo de hemorragia, como antiagregantes o antiinflamatorios (61). La mayor parte de los pacientes pueden reiniciar la anticoagulación dentro de un plazo aproximado de dos semanas (149), ya que los estudios sugieren que retrasar el reinicio de esta se acompaña de un incremento del riesgo de trombosis y muerte (150-152). Una RS y MA concluye que se recomienda la reanudación entre 7 y 14 días después de la HD, independientemente de la terapia elegida (151). Diferentes EO, incluyendo MA, indican un menor riesgo de trombosis si se reinicia la anticoagulación (153-158), si bien existe un pequeño incremento de las hemorragias digestivas no fatales (156,159,160), así como una menor mortalidad por cualquier causa (153,155-157).

30	Es recomendable registrar de forma sistemática y prospectiva los datos de los episodios de HDMNV en los pacientes anticoagulados con ACOD, así como los de su seguimiento (por un período mínimo de seis meses con el fin de incluir la mortalidad diferida).
	De acuerdo: 91,67 %. (ED: 0 %; NDANED: 4,17 %; NS/NC: 4,17 %).
	CE: moderada. GR: fuerte.

La HDMNV en pacientes anticoagulados con ACOD es una situación de alto riesgo sobre la que es imprescindible mantener la vigilancia para evaluar recidivas hemorrágicas, eventos trombóticos y mortalidad. Un período mínimo de seis meses de seguimiento parece adecuado para detectar la aparición diferida de mortalidad y otros eventos, más allá de los desenlaces intrahospitalarios o a 30 días (161,162). Además, sería de gran utilidad disponer de información sobre las características y evolución de estos episodios mediante la creación de un registro multicéntrico.

DISCUSIÓN

Este estudio aborda un reto clínico, la asistencia a un paciente crítico con HDMNV, en un escenario, el de la anticoagulación con ACOD, en el que se pueden y deben tomar decisiones muy tempranas orientadas a salvar la vida del paciente. No existen estudios sólidos sobre el tema concreto de la HMDNV; más abundante es la literatura que se ocupa de la TM (17). Este original se apoya en tres enfoques genéricos: la hemorragia masiva, la HD no varicosa y la HD asociada a ACOD. Gran parte de los resultados son extrapolaciones que obligan a la cautela, y de ahí el no pretender generar una guía de práctica clínica sino un consenso sobre el estado de la cuestión. Junto a diversas recomendaciones, se aportan algunas definiciones y varios posicionamientos descriptivos. A la hora de definir los límites del problema se ha optado por integrar el concepto de hemorragia que compromete la vida, propio del mundo de la anticoagulación (14,15), con el de paciente crítico inestable por pérdida de volemia y el de importantes y tempranos requerimientos transfusionales. El objetivo es ofrecer un criterio clínico que pueda aplicarse desde el inicio de la reanimación, centrándose en el escenario de la HD grave con inestabilidad hemodinámica atendida en el área de urgencias.

Una peculiaridad de este estudio es que no parte de cuestiones planteadas tras revisar la evidencia disponible sino de la definición de un abanico de problemas identificados como retos desde la posición clínica, sobre los que posteriormente se busca de forma sistemática esa evidencia. La formulación del panel evolucionó en función de tres motores de mejora: la orientación clínica práctica, la mejora del conocimiento ofrecido por la revisión y, finalmente, la propia calificación de la CE. De ahí que sea relevante que en los ítems donde se ha manifestado un cambio significativo de opinión sean aquellos donde precisamente se partía de un menor conocimiento clínico del escenario concreto que se plantea. Es destacable que en los casos en los que finalmente no se han obtenido porcentajes altos de acuerdo, la causa no haya sido un significativo desacuerdo explícito sino en incremento de las respuestas tipo NDANED o NS/NC, reflejo de la incertidumbre frente a un escenario clínico sobre el que no hay demasiada experiencia ni evidencia constatable. En este sentido es especialmente notable el ítem 19, en el que algo menos de la mitad de los panelistas mostraron acuerdo pero tan solo 1 de ellos expresó desacuerdo, seguramente por la dificultad de aplicar los criterios de la reanimación hemostática en el caso concreto de los pacientes con HDMNV en tratamiento con ACOD.

Uno de los aspectos más constantes que se plantean es el de la necesidad de un abordaje multidisciplinar. Efectiva-

mente, el problema de la HDMNV, y en concreto de la asociada a ACOD, no puede considerarse nunca un problema de determinada especialidad, ni siquiera de los gastroenterólogos. Las decisiones deben tomarse al inicio y, por tanto, no cabe la variabilidad dependiendo de quién sea el asignado para manejar al paciente. La consecuencia es que la atención protocolizada es ineludible. Y aquí radica el mensaje principal: una HDMNV en un paciente anticoagulado con ACOD pasa por un reconocimiento y una atención eficiente muy precoces y una reanimación que inicialmente debe seguir el mandato de la estabilización individualizada del enfermo bajo el principio del control de daños. En el caso de la HDMNV ligada a ACOD tenemos varias armas para el control de daños: conseguir la hemostasia revertiendo la anticoagulación, incluyendo el uso de antidotos, la reanimación hemostática y la identificación del punto de sangrado y su tratamiento. Nada de esto puede conseguirse si las decisiones son tardías.

Entre los temas que van a requerir una mayor atención hacia el futuro están la creciente importancia de la HD baja (8,163,164) y el incremento de la frecuencia de lesiones de Dieulafoy, malformaciones arteriovenosas y tumores como causa de sangrado digestivo (165,166). No obstante, el campo más importante de investigación debe ser el de incrementar la evidencia disponible para el manejo de estos pacientes, especialmente en el de la evolución y uso de los fármacos capaces de revertir la anticoagulación. En este sentido, la creación de registros, como se propone en el último ítem del panel, debe ser de utilidad. Los antidotos de los ACOD deben evaluarse en ensayos clínicos que incluyan un grupo de control, ausente en los estudios de registro que han conducido a su aprobación. El alto coste de estos fármacos y los posibles efectos adversos asociados son aspectos que deben tenerse en cuenta a la hora de su prescripción.

Como conclusión, cabe considerar que el problema de la HDMNV en los pacientes tratados con ACOD es relevante y complejo pero abordable si se integran diferentes estrategias que deben confluir en el manejo de este tipo de pacientes. Estas incluyen la protocolización multidisciplinar, el reconocimiento temprano del problema y una reanimación eficiente bajo el principio del control de daños, que

incluye la reversión inmediata de la anticoagulación, preferentemente con los antidotos específicos, una reanimación hemostática y la identificación y el control terapéutico del punto de sangrado.

PUNTOS CLAVE

La HDMNV en los pacientes tratados con ACOD requiere un abordaje protocolizado y multidisciplinar.

Su manejo pasa por la identificación precoz, la reversión del efecto anticoagulante de estos fármacos y el control de daños.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES (CRediT)

Conceptualización: Javier Crespo y Agustín Albillos. Proceso de investigación: Javier Crespo, Agustín Albillos, Fernando Carballo, Pilar Llamas, Aitor Orive, Eduardo Redondo y Enrique Rodríguez de Santiago. Análisis formal: Javier Crespo, Agustín Albillos, Fernando Carballo, Pilar Llamas, Aitor Orive, Eduardo Redondo y Enrique Rodríguez de Santiago. Gestión y conservación de datos: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Primera redacción del original: Javier Crespo y Fernando Carballo. Revisión y edición del original: Javier Crespo, Agustín Albillos, Fernando Carballo, Pilar Llamas, Aitor Orive, Eduardo Redondo y Enrique Rodríguez de Santiago. Metodología: Javier Crespo y Fernando Carballo. Obtención de financiación: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Administración: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Recursos: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Software: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Supervisión: Javier Crespo. Revisión: Comité Científico y de Investigación de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Visualización: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD).

ANEXO 1. INVESTIGADORES

Integrantes del Grupo Hemorragia Gastrointestinal Masiva y Grave (MASGIH) de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Investigador principal: Javier Crespo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Miembros del comité coordinador: Agustín Albillos, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (SEPD). Fernando Carballo, Universidad de Murcia, Murcia (SEPD). Pilar Llamas, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid (SETH). Aitor Orive, Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz (SEPD). Eduardo Redondo-Cerezo, Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada (SEPD). Enrique Rodríguez de Santiago, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (SEPD).

Investigadores miembros del panel de consenso: Eduardo Albéniz, Hospital Universitario de Navarra, Navarra-biomed-UPNA-IdiSNA, Pamplona. Fernando Alberca, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Guillermo José Alcaín-Martínez, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Carmen Alonso-Cotoner,

(Continúa en la pág. siguiente)

ANEXO 1. INVESTIGADORES (Cont.)

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Manuel Álvarez-Rubio, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz. Ángel Caunedo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Enrique Domínguez-Muñoz, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. Jesús Espinel, Complejo Asistencial Hospitalario de León, León. Joan B. Gornals, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. Julio Iglesias-García, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. Rita Jiménez-Rosales, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Francisco Jorquera, Complejo Asistencial Hospitalario de León, León. Ángel Lanás, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Leopoldo López-Rosés, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. María Jesús López-Arias, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Salvador Machlab, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell. Juan Manuel Martín-Guerrero. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Beatriz Merino. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Pedro Mora. Hospital Universitario La Paz, Madrid. José María Moreno-Planas, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. Andrés Sánchez-Yagüe. Hospital Costa del Sol, Marbella. Javier Sempere, Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Luis Téllez, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Claudio Trigo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Investigadores revisores del cuestionario Delphi inicial pertenecientes al Comité Científico y de Investigación de la SEPD: María Teresa Betés, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Joaquín Hinojosa, Hospital Universitario Manises, Valencia. Daniel de la Iglesia, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. Carolina Malagelada, Hospital Universitario Vall D'Hebron, Barcelona. Miguel Ángel Simón, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Amore K, Swaminathan A. Massive Gastrointestinal Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2020;38(4):871-89. DOI: 10.1016/j.emc.2020.06.008
- Barnes GD, Ageno W, Ansell J, et al. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):1154-6. DOI: 10.1111/jth.12969
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107(3):584-9. DOI: 10.1160/th11-11-0784
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group; 2013. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
- Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Castillo-Castillo J, et al. Hemorrhage in patients under oral anticoagulation for atrial fibrillation. The other side of the coin. *REC: CardioClinics* 2019;54(2):99-105. DOI: 10.1016/j.rccl.2019.02.001
- Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, et al. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):419-23. DOI: 10.1007/s11239-010-0536-7
- del Molino F, Gonzalez I, Saperas E. Management of new oral anticoagulants in gastrointestinal bleeding and endoscopy. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38(8):501-10. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.02.014
- Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015;136(6):1074-81. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.016
- Dave M, Kumar A, Majmundar M, et al. Frequency, Trend, Predictors, and Impact of Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation Hospitalizations. *Am J Cardiol* 2021;146:29-35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.020
- Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:1756284821997352. DOI: 10.1177/1756284821997352
- Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1216-22. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x
- Parker DR, Luo X, Jalbert JJ, et al. Impact of upper and lower gastrointestinal blood loss on healthcare utilization and costs: a systematic review. *J Med Econ* 2011;14(3):279-87. DOI: 10.3111/13696998.2011.571328
- Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):202-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(3):234-8. DOI: 10.1097/MCC.0b013e-32832b70e5
- Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva* 2015;39(8):483-504. DOI: 10.1016/j.medin.2015.05.002
- Aubron C, Aries P, Le Niger C, et al. How clinicians can minimize transfusion-related adverse events? *Transfus Clin Biol* 2018;25(4):257-61. DOI: 10.1016/j.tracli.2018.08.158
- D'Hondt A, Haentjens L, Brassart N, et al. Uncontrolled bleeding of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(6):549-55. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000452
- Jairath V, Desborough MJ. Modern-day management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Transfus Med* 2015;25(6):351-7. DOI: 10.1111/tme.12266
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0

22. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis* 2015;47(5):429-31. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.159
23. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(11-12):1239-49. DOI: 10.1111/apt.13412
24. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(11):1674-83.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
25. Burr N, Lummis K, Sood R, et al. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(2):85-93. DOI: 10.1016/s2468-1253(16)30162-5
26. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* 2017;39(7):1456-78.e36. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358
27. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(4):792-9.e61. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.056
28. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, et al. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021. DOI: 10.1007/s10557-021-07211-0
29. Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2021;34(5):651-9. DOI: 10.20524/aog.2021.0658
30. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol* 2016;204:88-94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.084
31. Xu WW, Hu SJ, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18(7):567-76. DOI: 10.1631/jzus.B1600143
32. Xu W, Lv M, Wu S, et al. Severe Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Stroke Prevention and Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021. DOI: 10.1007/s10557-021-07232-9
33. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *Bmj* 2017;359:j5058. DOI: 10.1136/bmj.j5058
34. Radadiya D, Devani K, Brahmabhatt B, et al. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021. DOI: 10.1097/meg.0000000000002035
35. Cohen AT, Berger SE, Milenković D, et al. Anticoagulant selection for patients with VTE-Evidence from a systematic literature review of network meta-analyses. *Pharmacol Res* 2019;143:166-77. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.017
36. Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, et al. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(11):e25216. DOI: 10.1097/md.00000000000025216
37. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72. DOI: 10.1161/circulationaha.110.004747
38. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *Bmj* 2015;350:h1857. DOI: 10.1136/bmj.h1857
39. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *Bmj* 2015;350:h1585. DOI: 10.1136/bmj.h1585
40. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015;149(3):586-95.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002
41. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46. DOI: 10.1161/circulationaha.113.005008
42. Desai J, Granger CB, Weitz JI, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78(2):227-39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
43. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-12.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
44. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40. DOI: 10.1161/circulationaha.112.115386
45. Qazi JZ, Schnitzer ME, Côté R, et al. Predicting major bleeding among hospitalized patients using oral anticoagulants for atrial fibrillation after discharge. *PLoS One* 2021;16(3):e0246691. DOI: 10.1371/journal.pone.0246691
46. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
47. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
48. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):173-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.024
49. Weitz JI, Pollack CV, Jr. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1113-26. DOI: 10.1160/th15-03-0222
50. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017;23(11):1954-63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
51. Meléndez-Lugo JJ, Caicedo Y, Guzmán-Rodríguez M, et al. Prehospital Damage Control: The Management of Volume, Temperature... and Bleeding! *Colomb Med (Cali)* 2020;51(4):e4024486. DOI: 10.25100/cm.v51i4.4486
52. Demetriades D, Chan L, Cornwell E, et al. Paramedic vs private transportation of trauma patients. Effect on outcome. *Arch Surg* 1996;131(2):133-8. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430140023007
53. Wandling MW, Nathens AB, Shapiro MB, et al. Police transport versus ground EMS: A trauma system-level evaluation of prehospital care policies and their effect on clinical outcomes. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81(5):931-5. DOI: 10.1097/ta.0000000000001228
54. García DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants; 2021 [cited September 29, 2021]. In: UpToDate [Internet]. Waltham MA [cited September 29, 2021].
55. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019;171(11):805-22. DOI: 10.7326/m19-1795

56. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021;53(3):300-32. DOI: 10.1055/a-1369-5274
57. Farrell MS, Kim WC, Stein DM. Emergency Transfusions. *Emerg Med Clin North Am* 2020;38(4):795-805. DOI: 10.1016/j.emc.2020.06.005
58. Committee on Trauma ACoS. Advanced Trauma Life Support for Doctors. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018.
59. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009;136(6):1654-67. DOI: 10.1378/chest.09-0251
60. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, et al. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021;116(5):899-917. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245
61. NOACs/DOACs: Management of Bleeding. Thrombosis Canada Guidelines [Internet]; 2020. Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>.
62. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988;95(6):1569-74. DOI: 10.1016/s0016-5085(88)80079-9
63. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2636-41; quiz 42. DOI: 10.1038/ajg.2010.277
64. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019;68(5):776-89. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807
65. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021;53(8):850-68. DOI: 10.1055/a-1496-8969
66. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Outpatient management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: unexpected mortality in Medicare beneficiaries. *Gastroenterology* 2009;136(1):108-14. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.030
67. Bardou M, Benhaberou-Brun D, Le Ray I, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(2):97-104. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.260
68. Atkinson RJ, Hurlstone DP. Usefulness of prognostic indices in upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(2):233-42. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.11.004
69. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356(9238):1318-21. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02816-6
70. Cheng DW, Lu YW, Teller T, et al. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):782-9. DOI: 10.1111/apt.12029
71. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Variation in outcome after acute upper gastrointestinal haemorrhage. The National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet* 1995;346(8971):346-50. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92227-x
72. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74(6):1215-24. DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.024
73. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(1):82-9. DOI: 10.1111/jgh.14811
74. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, et al. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(9):1004-10; quiz 955. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.03.021
75. Das A, Ben-Menachem T, Cooper GS, et al. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet* 2003;362(9392):1261-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14568-0
76. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, et al. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(11):1562-70.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.042
77. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(9):635-43. DOI: 10.1016/s2468-1253(17)30150-4
78. Sengupta N, Tapper EB. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med* 2017;130(5):601.e1-e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.009
79. Aoki T, Hirata Y, Yamada A, et al. Initial management for acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2019;25(1):69-84. DOI: 10.3748/wjg.v25.i1.69
80. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76. DOI: 10.1093/europace/euab065
81. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017;38(12):860-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069
82. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(2):69-82. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
83. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74(5):971-80. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.045
84. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointest Endosc* 2011;74(5):981-4. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.007
85. Gené E, Calvet X. Nasogastric intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding?. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39(8):497-9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.12.006
86. Cúrdia-Gonçalves T, Rosa B, Cotter J. New insights on an old medical emergency: non-portal hypertension related upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(10):648-56. DOI: 10.17235/reed.2016.4240/2016
87. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139(10):843-57. DOI: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00012
88. Kessel B, Olsha O, Younis A, et al. Evaluation of nasogastric tubes to enable differentiation between upper and lower gastrointestinal bleeding in unselected patients with melena. *Eur J Emerg Med* 2016;23(1):71-3. DOI: 10.1097/mej.0000000000000263
89. Machlab S, García-Iglesias P, Martínez-Bauer E, et al. Diagnostic utility of nasogastric tube aspiration and the ratio of blood urea nitrogen to creatinine for distinguishing upper and lower gastrointestinal tract bleeding. *Emergencias* 2018;30(6):419-23.
90. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW, Jr. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med* 2017;65(4):759-64. DOI: 10.1136/jim-2016-000375
91. Hayat U, Lee PJ, Ullah H, et al. Association of prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper GI bleeding and cardiopulmonary unplanned events. *Gastrointest Endosc* 2017;86(3):500-9.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.008
92. Almashhrawi AA, Rahman R, Jersak ST, et al. Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: A meta-analysis. *World J Metaanal* 2015;3(1):4-10. DOI: 10.13105/wjma.v3.i1.4
93. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B, et al. Prophylactic Endotracheal Intubation in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Undergoing Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi J Med Med Sci* 2017;5(3):201-9. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_95_17

94. Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P, et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2020;4(1):22-8. DOI: 10.1002/jgh3.12195
95. Holzwanger EA, Mahmoud M, Wassef W. Advances in management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(6):436-43. DOI: 10.1097/mog.0000000000000487
96. Cai JX, Saltzman JR. Initial Assessment, Risk Stratification, and Early Management of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28(3):261-75. DOI: 10.1016/j.giec.2018.02.001
97. Khamaysi I, Gralnek IM. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Timing of Endoscopy and Ways to Improve Endoscopic Visualization. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25(3):443-8. DOI: 10.1016/j.giec.2015.03.002
98. Tsoi KK, Ma TK, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(8):463-9. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.108
99. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020;382(14):1299-308. DOI: 10.1056/NEJMoa1912484
100. Tsay C, Shung D, Stemmer Frumento K, et al. Early Colonoscopy Does Not Improve Outcomes of Patients With Lower Gastrointestinal Bleeding: Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(8):1696-703.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.061
101. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, et al. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon* 2018;64(7):333-43. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.02.003
102. Kasotakis G, Sideris A, Yang Y, et al. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(5):1215-21; discussion 21-2. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182826e13
103. Ley EJ, Clond MA, Srour MK, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma* 2011;70(2):398-400. DOI: 10.1097/TA.0b013e318208f99b
104. Kettner SC, Kozek SA, Groetzer JP, et al. Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1998;80(3):313-7. DOI: 10.1093/bja/80.3.313
105. Engström M, Schött U, Romner B, et al. Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma* 2006;61(3):624-8. DOI: 10.1097/01.ta.0000226739.30655.75
106. Jiménez Vizuete JM, Pérez Valdivieso JM, Navarro Suay R, et al. Resuscitation damage control in the patient with severe trauma. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2012;59(1):31-42. DOI: 10.1016/j.redar.2011.12.001
107. Cap AP, Pidcoke HF, Spinella P, et al. Damage Control Resuscitation. *Mil Med* 2018;183(suppl_2):36-43. DOI: 10.1093/milmed/usy112
108. Cole E, Weaver A, Gall L, et al. A Decade of Damage Control Resuscitation: New Transfusion Practice, New Survivors, New Directions. *Ann Surg* 2021;273(6):1215-20. DOI: 10.1097/sla.0000000000003657
109. Baradaran R, Ramdhany S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004;99(4):619-22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04073.x
110. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81(4):882-8.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.027
111. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(1):11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801
112. Kanjee Z, Asombang AW, Berzin TM, et al. How Would You Manage This Patient With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding? : Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med* 2021;174(6):836-43. DOI: 10.7326/m21-1206
113. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(5):354-60. DOI: 10.1016/s2468-1253(17)30054-7
114. Kola G, Sureshkumar S, Mohsina S, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy in upper gastrointestinal bleeding: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2021;27(1):13-9. DOI: 10.4103/sjg.SJG_152_20
115. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159(11):770-9. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009
116. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, et al. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *Bmj* 2015;351:h5832. DOI: 10.1136/bmj.h5832
117. Savage SA, Zarzaur BL, Croce MA, et al. Redefining massive transfusion when every second counts. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(2):396-400; discussion-2. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a3639
118. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S91-6. DOI: 10.1097/01.ta.0000199549.80731.e6
119. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85(3):487-91. DOI: 10.1093/bja/85.3.487
120. Patient Blood Management Guidelines: Module 1. Critical Bleeding/Massive Transfusion. Canberra, Australia: National Blood Authority (NBA); 2011.
121. Hayter MA, Pavenski K, Baker J. Massive transfusion in the trauma patient: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2012;59(12):1130-45. DOI: 10.1007/s12630-012-9795-4
122. Martínez-Calle N, Hidalgo F, Alfonso A, et al. Implementation of a management protocol for massive bleeding reduces mortality in non-trauma patients: Results from a single centre audit. *Med Intensiva* 2016;40(9):550-9. DOI: 10.1016/j.medin.2016.05.003
123. Sommer N, Schnüriger B, Candinas D, et al. Massive transfusion protocols in nontrauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86(3):493-504. DOI: 10.1097/ta.0000000000002101
124. Etchill EW, Myers SP, McDaniel LM, et al. Should All Massively Transfused Patients Be Treated Equally? An Analysis of Massive Transfusion Ratios in the Nontrauma Setting. *Crit Care Med* 2017;45(8):1311-6. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002498
125. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* 2014;31(2):163-8. DOI: 10.1136/emermed-2012-201976
126. Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. *J Emerg Med* 2020;58(2):217-33. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.10.011
127. Delrue M, Chevillard L, Stéphanian A, et al. Case series of massive direct oral anticoagulant ingestion-Treatment and pharmacokinetics data. *Eur J Clin Invest* 2022:e13746. DOI: 10.1111/eci.13746
128. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27. DOI: 10.1160/th09-11-0758
129. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109(4):596-605. DOI: 10.1160/th12-08-0573
130. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):594-622. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.053

131. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67(10):1757-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276
132. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;154(5):1121-201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040
133. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2(22):3257-91. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024893
134. Karstensen JG, Ebigo A, Aabakken L, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open* 2018;6(10):E1256-e63. DOI: 10.1055/a-0677-2084
135. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019;94(6):697-709. DOI: 10.1002/ajh.25475
136. Nable JV, Graham AC. Gastrointestinal Bleeding. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34(2):309-25. DOI: 10.1016/j.emc.2015.12.001
137. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:117-24. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.117
138. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
139. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):194-7. DOI: 10.1182/hematology.2019000027
140. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017;151(1):127-38. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1462
141. NOACs/DOACs: Coagulation Tests. *Thrombosis Canada Guidelines [Internet]; 2020. Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>*
142. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377(5):431-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
143. Thibault N, Morrill AM, Willett KC. Idarucizumab for Reversing Dabigatran-Induced Anticoagulation: A Systematic Review. *Am J Ther* 2018;25(3):e333-e8. DOI: 10.1097/mjt.0000000000000460
144. Udayachalerm S, Rattanasiri S, Angkananard T, et al. The Reversal of Bleeding Caused by New Oral Anticoagulants (NOACs): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(9_suppl):117s-26s. DOI: 10.1177/1076029618796339
145. Lu VM, Phan K, Rao PJ, et al. Dabigatran reversal by idarucizumab in the setting of intracranial hemorrhage: A systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;181:76-81. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.04.013
146. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, et al. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:291-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.09.003
147. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
148. Kozielec M, Ding WY, Kalarus Z, et al. Considerations when restarting anticoagulants in patients with atrial fibrillation after bleeding. *Expert Rev Hematol* 2019;12(10):845-55. DOI: 10.1080/17474086.2019.1647779
149. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):620-4. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.620
150. Hawryluk GW, Furlan JC, Austin JW, et al. Individual characteristics and management decisions affect outcome of anticoagulated patients with intracranial hemorrhage. *World Neurosurg* 2014;81(5-6):742-51. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.080
151. Kido K, Scalese MJ. Management of Oral Anticoagulation Therapy After Gastrointestinal Bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother* 2017;51(11):1000-7. DOI: 10.1177/1060028017717019
152. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48(6):1594-600. DOI: 10.1161/strokeaha.116.016327
153. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012;172(19):1484-91. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.4261
154. Lee JK, Kang HW, Kim SG, et al. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012;66(1):64-8. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02827.x
155. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113(4):662-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044
156. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, et al. Resuming Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):554-66. DOI: 10.1007/s10620-020-06248-9
157. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114(4):819-25. DOI: 10.1160/th15-01-0063
158. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, et al. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(2):381-9.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.029
159. Sostres C, Marcén B, Laredo V, et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(8):919-29. DOI: 10.1111/apt.15441
160. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj* 2015;351:h5876. DOI: 10.1136/bmj.h5876
161. 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. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(6):714-20. DOI: 10.1080/00365521.2018.1454509
162. Redondo-Cerezo E, Ortega-Suazo EJ, Vadillo-Calles F, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients 80 years old and over. A comparison with younger patients and risk factors analysis for in-hospital and delayed mortality. *Int J Clin Pract* 2021;75(11):e14806. DOI: 10.1111/ijcp.14806
163. 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):1633-41. DOI: 10.1038/ajg.2009.164
164. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;42-43:101610. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.04.003
165. Abougergi MS. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the USA: Is the Bleeding Slowing Down? *Dig Dis Sci* 2018;63(5):1091-3. DOI: 10.1007/s10620-018-4951-5
166. Wuertth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63(5):1286-93. DOI: 10.1007/s10620-017-4882-6