

Hemorragia digestiva alta

Upper gastrointestinal bleeding

Autores: Joaquín Chuecas¹, Tomas Torres², Guillermo Cabezas¹, Bárbara Lara¹

Resumen

La hemorragia digestiva alta es una patología frecuente en los servicios de urgencia de nuestro país y del mundo. Su forma de presentación es variable y dado su riesgo de mortalidad la hacen una condición que debe ser conocida y manejada por el médico general y especialista en medicina de urgencia. Es necesario protocolizar su manejo, lo que permite el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de cada paciente. Sin embargo, el manejo caso a caso requiere el conocimiento del verdadero impacto de las distintas medidas disponibles para así obtener el mayor provecho de los recursos limitados en un servicio de urgencia, sobre todo en casos de hemorragia digestiva alta exsanguinante. **Objetivo:** presentar el enfrentamiento, correcto diagnóstico, categorización de riesgo y manejo terapéutico de la hemorragia digestiva alta desde la perspectiva de la medicina de urgencias. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre esta condición, presentándose la evidencia actual de las evaluaciones diagnósticas e intervenciones terapéuticas más utilizadas actualmente. **Resultados:** se presenta la evidencia actual respecto a la sospecha, diagnóstico, manejo inicial y disposición de la hemorragia digestiva alta, en el contexto de la atención en un servicio de urgencia.

Palabras clave: hemorragia digestiva; categorización de riesgo; inhibidores de bomba de protones; transfusión de sangre, endoscopia digestiva.

Abstract

Upper gastrointestinal bleeding is a frequent pathology seen in the emergency departments of our country and the world. Its presentation is variable and given its mortality risk it's a condition that must be known and managed by the general practitioner and specialist in emergency medicine. The standardized management allows the timely diagnosis and appropriate treatment of each patient. However, case-by-case management requires knowledge of the true impact of the several interventions available in order to obtain the most out of the limited resources in an emergency department, especially in cases of exsanguinating upper gastrointestinal bleeding. **Objective:** to present the initial approach, correct diagnosis, risk categorization and therapeutic management of upper gastrointestinal bleeding from the perspective of emergency medicine. **Method:** a literature review of the scientific literature on this condition was carried out, presenting the current evidence of the most commonly used diagnostic evaluations and therapeutic interventions. **Results:** current evidence is presented regarding the suspicion, diagnosis, initial management and disposition of upper gastrointestinal bleeding in the setting of an emergency department.

Keywords: gastrointestinal hemorrhage; risk assessment; proton pump inhibitors; blood transfusion; gastrointestinal endoscopy.

Fecha de envío: 5 de junio de 2019 - Fecha de aprobación: 12 de septiembre de 2019

Introducción

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como cualquier hemorragia del tubo digestivo que se origine proximal al ligamento de Treitz. Su presentación puede ser variable y frecuentemente la sospecha y diagnóstico se hace en el servicio de urgencia.

La mortalidad general de la HDA es alrededor del 15%, alcanzando 20% en las de origen variceal, por lo que sospechar, estratificar su riesgo e instaurar el manejo inicial y apropiado es de especial relevancia para el médico de urgencia (DeLaney & Greene, 2015).

(1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

(2) Hospital Dr. Sótero del Río

Autor de correspondencia: jachuecas@uc.cl



La incidencia anual de HDA en Chile, no ha sido reportada formalmente en la literatura. Sin embargo, según datos de la encuesta nacional de salud, (basada en un cuestionario poblacional) se estima una incidencia nacional de hemorragia digestiva alta de 8,9% de la población en los últimos 3 meses (ENS 2009-2010)(Ministerio de Salud, 2010). La incidencia internacional descrita oscila entre 40-150 casos por cada 100000 habitantes.

La principal causa de HDA es la úlcera péptica, alcanzando un 50% de los casos, siendo frecuentemente de localización gástrica en adultos y duodenal en niños(Nable & Graham, 2016). Las esofagitis y gastritis tienden a aumentar en frecuencia a medida que avanza la edad, siendo la gastropatía variceal y desgarras de Mallory-Weiss más frecuentes en adultos de edad media o incluso jóvenes. Más del 50% de los casos que se presentan en el servicio de urgencia son de origen péptico, pero en caso de sangrado masivo, la causa más frecuente es la HDA variceal (Tabla 1).

Tabla 1: Causas de hemorragia digestiva alta. La principal causa de hemorragia digestiva alta continúa siendo la úlcera péptica, encontrándose en segundo lugar la enfermedad variceal, la cual tiene una morbimortalidad mayor (Adaptada de Walls *et al.*, 2017).

Causas	Prevalencia
Úlcera péptica	55%
Várices esofágicas	10-20%
Esofagitis/gastritis/duodenitis	5-20%
Mallory – Weiss	5-10%
Angiodisplasia	6%
Neoplasia	2-5%

La mortalidad en la HDA no variceal está entre 2 a 10%, duplicándose en pacientes hospitalizados por otra causa, y en las de etiología variceal entre 15-20%, lo que ha permanecido estable en la última década. La mayoría de las HDA son autolimitadas, hasta en un 80% si son de causa no variceal (Laine, 2016). El 20% restante se asocia a resangrado persistente o recurrente a pesar del tratamiento. Las hemorragias con mayor riesgo de resangrado son las variceales, que alcanzan tasas de 10-20% tras control inicial, siendo variable según el estigma endoscópico encontrado en las no variceales (alrededor de 16%) (DeLaney & Greene 2015; Nable & Graham 2016; Walls *et al.*, 2017).

Dentro de los factores asociados a mayor morbimortalidad se encuentran la edad mayor de 60 años, enfermedad hepática avanzada, inestabilidad hemodinámica al ingreso, altos requerimientos de transfusión de glóbulos rojos, hallazgo de sangrado activo o hemorragia reciente en la endoscopia, presencia de várices o antecedente de melena o hematoquezia.

Aproximación diagnóstica

Diagnóstico diferencial

La primera disquisición en la evaluación de la hemorragia digestiva alta es considerar si realmente es un sangrado del tubo digestivo. Puede ser difícil diferenciar la etiología del sangrado o incluso si realmente es sangre. Clásicamente, la deglución de sangre de una epistaxis o sangrado dental puede confundirse con sangrado digestivo; el consumo de bebidas de coloración roja (vino tinto) también puede causar este fenómeno. Asimismo, la ingesta de sulfato ferroso, pastillas de carbón activado y sustancias que contienen bismuto (ej.: peptobismol) pueden provocar cambios de coloración de las deposiciones, sugiriendo la presencia de melena en la historia o el tacto rectal. Por otro lado, la hemoptisis muchas veces es confundida con hematemesis. La exteriorización del sangrado posterior a tos, sangre roja brillante y de menor cuantía, debería hacer sospechar esto.

Es importante considerar que la presencia de rectorragia puede ser una manifestación de HDA en los casos de sangrado masivo dado que aumenta la motilidad intestinal e impide la digestión de la sangre en melena (Walls *et al.*, 2017).

Historia y examen físico

El espectro de pacientes que se presenta en el servicio de urgencia y que finalmente se consigna una hemorragia digestiva alta es muy variado. El paciente con hematemesis activa y melena no ofrece un gran desafío diagnóstico, sin embargo, se debe considerar otras manifestaciones más sutiles (Srygley & Gerardo, 2012). La HDA se encuentra en el diagnóstico diferencial de varios síntomas cardinales como mareos, debilidad, síncope, dolor abdominal, disnea, dolor torácico y shock indiferenciado.

Conocer el contexto en que inician los síntomas y las características del paciente permite diferenciar distintas etiologías y cuantificar el riesgo. Es útil saber si existe historia de vómitos a repetición (desgarro de Mallory-Weiss o perforación esofágica); uso de AINEs o ingesta de cáusticos (lesiones erosivas en esófago y estómago). El antecedente de úlcera péptica previa, daño hepático crónico, consumo problemático de alcohol o incluso el antecedente de endoscopia digestiva alta previa nos permiten aumentar la sospecha de una lesión específica (úlceras, várices o gastritis erosiva) y así guiar el tratamiento (Walls *et al.*, 2017). El antecedente de uso de anticoagulantes o de discrasias hematológicas que aumentan el riesgo de sangrado, resulta relevante al considerar en la elección de terapias en la reanimación y tratamiento posterior.

Del punto de vista semiológico, la melena se describe como deposiciones negras, de olor intenso, poca consistencia, incluso

pastosas, frecuentes (varias veces al día), comportándose muchas veces como un cuadro diarreico. Esto, en contraposición a las deposiciones oscuras provocadas por el sulfato ferroso que son más duras y frecuentemente se asocian a constipación. La melena se asocia a pérdida importante de sangre pero puede verse hasta con volúmenes de 50 mL (Nable & Graham, 2016). Por otro lado, la pérdida masiva de sangre (>1000-1500 mL) puede manifestarse como rectorragia, situación que determina un paciente de mayor riesgo (Jensen & Machicado, 1988).

Uno de los aspectos más importantes de la historia es cuantificar el sangrado. Los pacientes tienden a sobreestimar la cantidad al preguntarles en forma de cuantos litros o "tazas". Distinto caso es visualizar en el box de atención sangre fresca en la ropa, piso o en el contenedor de basura. Esta situación no genera duda y obliga a actuar de forma rápida. Muchas personas pueden relatar una historia sugerente de ortostatismo, sin embargo, la utilidad de obtener medidas de presión arterial o frecuencias cardíacas diferenciales según cambios de posición no tiene un buen rendimiento en la urgencia (Mcgee & Abernethy, 1999). Una aproximación útil es evaluar síntomas funcionales en relación a la cuantía del sangrado y anemia subyacente, tales como disnea, palpitaciones, cefalea, confusión, dolor torácico, palidez y extremidades frías. Este tipo de manifestaciones se puede ver con la pérdida de más de 800 mL de sangre y síntomas severos con más de 1500 mL (Walls *et al.*, 2017). Un paciente pálido y estable hemodinámicamente nos habla de un sangrado subagudo con mecanismos de compensación en marcha, sin embargo, si se encuentra inestable, la palidez nos habla de un paciente grave que requiere medidas inmediatas.

El examen físico tiene que estar dirigido a buscar signos de shock y hallazgos que sugieran una causa. La taquicardia y taquipnea pueden ser signos precoces de shock, que no siempre se manifiesta con hipotensión. La alteración del estado de conciencia y mala perfusión cutánea pueden ser los únicos signo. Adultos mayores o usuarios de beta bloqueadores pueden presentarse con bradicardia. Deben evaluarse las mucosas y escleras en búsqueda de palidez e ictericia, además de buscar en nariz y faringe otras causas de sangrado. El abdomen debe ser examinado buscando hepatoesplenomegalia, ascitis, telangectasias, circulación colateral u otros signos de cirrosis hepática. Así mismo, es importante constatar la presencia de cicatrices de cirugías previas que podrían indicar reparación de aorta y hacer sospechar fístula aortoentérica.

La presencia de dolor abdominal, sobre todo si es severo y asociado a signos de irritación peritoneal, guían hacia perforación intestinal. Si existen signos de abdomen agudo, se debe considerar la exclusión de este diagnóstico previo a realizar la endoscopia.

El tacto rectal se debe realizar siempre, para confirmar la presencia de melena o rectorragia, en caso de que la historia no sea clara o el paciente no presente hematemesis. Sin embargo, la ausencia de melena o rectorragia no descarta una hemorragia digestiva. Si bien la inspección y el tacto pueden orientar a fuentes de un sangrado perianal cuando un paciente se presenta con rectorragia (hemorroides o fisuras), estos hallazgos no deben distraer la búsqueda de una causa de hemorragia digestiva alta o baja potencialmente grave (DeLaney & Greene, 2015).

Laboratorio

En todo paciente evaluado por HDA debe solicitarse hemoglobina/hematocrito, recuento plaquetario, creatinina, BUN, TP, perfil hepático y pruebas de compatibilidad de grupo Rh y ABO. El uso de hemoglobina/hematocrito para determinar la presencia y gravedad de la anemia tiene algunas consideraciones importantes. En la fase hiperaguda del sangrado puede no haber cambios bruscos de estos valores. Se requieren hasta 24 horas para permitir la hemodilución en el intravascular, ya sea por la ingesta de agua o administración de cristaloides (Nable & Graham, 2016). Pacientes graves e inestables, con hematemesis masiva pueden tener inicialmente niveles de hemoglobina/hematocrito normales (Mihata *et al.*, 2013).

Varios parámetros metabólicos son de utilidad para la toma de decisiones. El índice BUN/Creatinina >32 es indicativo de hemorragia por sobre el ligamento de Treitz (LR+ 7,5) (Nable & Graham, 2016). Esto se explicaría por un aumento significativo de nitrógeno ureico en sangre secundario a la digestión de la hemoglobina y reabsorción de productos nitrogenados derivados de ésta (DeLaney & Greene, 2015).

También se debe evaluar el estado de función hepática, idealmente con el score MELD para determinar la posibilidad de daño hepático y junto a la sospecha en la historia y examen físico aumentar la posibilidad de considerar una hemorragia variceal. Instrumentos descritos como el score discriminante de cirrosis de Bonacini (requiere niveles de plaquetas, GPT/GOT e INR), tiene un LR positivo de 13 con más de 8 puntos (IC 95% 2,4-72) y un LR negativo de 0,3 con menos de 3 puntos (IC 95% 0,1-0,5) para cirrosis hepática (Udell *et al.*, 2012).

Sonda nasogástrica

Actualmente, ha caído en desuso la sonda nasogástrica para determinar la presencia de sangre en el estómago o para mejorar la visión endoscópica. Guías actuales no recomiendan su uso en pacientes con HDA para el diagnóstico, pronóstico, visualización ni terapéutica (Laine & Jensen, 2012). Hasta un 18% de los pacientes con HDA puede verse un aspirado claro o bilioso, hallándose solo aspirado hemático en un 40-50% de los casos (LR+ 9,6 y LR - 0,6

para HDA) (Srygley & Gerardo, 2012). Además, el uso de sonda nasogástrica tampoco pareciera ser útil para mejorar la visualización endoscópica. Para lograr este cometido se requeriría utilizar un tubo orogástrico 40 Fr (sonda utilizada en el único estudio con resultados positivos) (Lee & Kearney, 2004). Este último es incómodo y doloroso para los pacientes y requiere de sedación profunda y protección de vía aérea para su instalación.

En suma, el uso actual de la sonda nasogástrica “de regla” en pacientes que ingresan por HDA en el servicio de urgencia no está recomendado y se debe discutir paciente a paciente en conjunto con el equipo de endoscopía (Laine & Jensen, 2012; DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016).

Estratificación de riesgo y disposición

En términos generales, dada la alta morbimortalidad asociada, la gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta deberían ser hospitalizados en una unidad monitorizada para monitorización hemodinámica, completar estudio precoz y realizar estudio endoscópico de urgencia. Aquellos que ingresan en shock, con hematemesis persistente, que requieren de reanimación con hemocomponentes o drogas vasoactivas para su estabilización o aquellos que requirieron o requerirán de estudio endoscópico emergente con vía aérea protegida también requieren de hospitalización en UCI. Algunos pacientes de muy bajo riesgo de complicaciones y necesidad de intervención podrían ser dados de alta. Varios scores pre endoscópicos pueden ser usados en el servicio de urgencia para estratificar riesgo en hemorragia digestiva alta no variceal y tomar decisiones en cuanto a disposición del paciente.

El score de Glasgow – Blatchford utiliza 9 variables clínicas para determinar la posibilidad de admisión y necesidad de intervención (hemoglobina, nitrógeno ureico, presión sistólica, sexo, frecuencia cardíaca, melena, síncope, daño hepático y falla cardíaca). Su utilidad está en que puede identificar a los pacientes de bajo riesgo (0,5% de riesgo de requerir transfusión, cirugía o intervención endoscópica en hospitalización), quienes podrían ser dados de alta desde la urgencia y estudiarse de forma ambulatoria (24-48 h), promoviendo el ahorro de recursos, además de determinar que pacientes requerirán transfusión (Chandra *et al.*, 2012; Stanley *et al.*, 2017). Esta estrategia de manejo ambulatorio ha sido validada en un estudio multicéntrico prospectivo realizado en el Reino Unido (Stanley *et al.*, 2009).

El score de Rockall pre endoscópico (Tabla 2) utiliza las variables de edad, presencia de shock y comorbilidades para determinar la necesidad EDA e ingreso a UCI. Es menos útil en identificar a pacientes de bajo riesgo que el anterior. El AIMS 65 (Tabla 2) es

un predictor de mortalidad derivado de un registro retrospectivo de más de 29000 pacientes. Es un buen predictor de costos y tiempo de estadía.

Stanley *et al.*, (2017) publicaron un estudio prospectivo multicéntrico donde compararon varias herramientas de estratificación de riesgo. Al evaluar la performance de cada score, el desempeño del Glasgow – Blatchford, para predecir necesidad de intervención, fue el mejor (AUROC 0,86), en comparación al AIMS 65 (0,68) y el Rockall pre endoscópico (0,66). Sin embargo, ningún score resultó útil en determinar riesgo de resangrado o tiempo de estadía hospitalaria (Stanley *et al.*, 2017).

Aunque se sugiere utilizar estos scores para estratificar el riesgo de los pacientes y tomar decisiones respecto a disposición, se debe tener especial consideración la realidad local, sobre todo para aquellos pacientes en que se decida estudio ambulatorio u hospitalización en unidad no monitorizada.

Tabla 2: Herramientas de estratificación de riesgo. El score de Glasgow-Blatchford es hasta ahora, el que tiene mejor rendimiento al momento de decidir que pacientes son de bajo riesgo de complicación. Sin embargo, la utilidad de estos sistemas de estratificación de riesgo está aún limitada por la capacidad de los servicios de urgencia y ambulatorios de otorgar las intervenciones endoscópicas de forma oportuna según sea la indicación (adaptada de Stanley *et al.*, 2017).

Rockall (riesgo de mortalidad pre-endoscopia)	Blatchford (necesidad de intervención)	AIMS 65 (mortalidad intrahospitalaria): Albúmina, INR, estado mental alterado, Presión arterial sistólica <90 mmHg y edad >65 años
0 = 0,2% 1 = 2,4% 2 = 5,6% 3 = 11% 4 = 24,6% 5 = 39,6% 6 = 48,9% 7 = 50%	Score <1 asociado a bajo riesgo y posibilidad de estudio ambulatorio (0,5% de riesgo de intervención); Score >6 asociado a 50% de riesgo de intervención (transfusión, EDA, cirugía)	0 = 0,3% 1 = 1,2% 2 = 5,3% 3 = 10,3% 4 = 16,5% 5 = 24,5%

Tratamiento

Reanimación inicial

Todo paciente que consulta por síntomas sugerentes de HDA debe ser evaluado de forma ordenada y sistemática, considerando la posibilidad de compromiso hemodinámico y potencial deterioro en los próximos minutos a horas.

En la mayoría de los pacientes que ingresan con hematemesis o signos de sangrado activo, éste cede espontáneamente, lo que nos da tiempo de completar la evaluación secundaria antes de tomar decisiones terapéuticas (80% de las úlceras pépticas que sangran ceden sin intervención y no recurren (Laine, 2016)). Sin embargo, los pacientes que ingresan con claros signos de shock, requieren acciones primarias a la brevedad.

Un paciente que ingresa con sangrado activo (hematemesis, rectorragia, shock) requiere medidas de reanimación inmediatas como permeabilizar 2 vías venosas gruesas (mínimo 18 G), monitorizar, completar la evaluación primaria con especial énfasis en la evaluación de la perfusión y tomar muestras de sangre que podrán orientar el tratamiento posterior (grupo ABO y Rh, hematocrito, plaquetas, INR, gases venosos y lactato). La rápida movilización de recursos como la activación del banco de sangre y dar aviso al equipo de endoscopia o cirugía son necesarios en casos de sangrado masivo, dado que la terapia médica aislada en estos casos no será suficiente para lograr la hemostasia.

El fluido de elección para la reanimación de pacientes que ingresan en shock por sangrado gastrointestinal activo, son los hemocomponentes, por lo que se deben realizar las gestiones necesarias para obtener estos productos (solicitud precoz al banco de sangre, protocolo de transfusión masiva o traslado a centro con capacidad de hemocomponentes) (Young *et al.*, 2011; Mihata *et al.*, 2013; DeLaney & Greene, 2015).

Sin embargo, en centros que no cuentan con este recurso o se demora un tiempo considerable, la reanimación inicial debe iniciarse con cristaloides, en cantidades moderadas (500 – 1000 mL en bolo), en espera de hemocomponentes o traslado, con la meta de estabilización hemodinámica o mejoría de la perfusión clínica (PaS 100).

En estos pacientes, variables como los niveles de hemoglobina o la cantidad de pérdida de sangre según la historia no son necesarios para decidir la reanimación con hemocomponentes de forma inmediata. Estos elementos no son sensibles para determinar el volumen exacto de caída de la volemia y suelen ser tardíos. En pacientes estables, el inicio de cristaloides, como fluidoterapia de mantención y régimen cero, es apropiado.

Un paciente inestable, con hematemesis activa o shock profundo puede ser candidato a intubación precoz para evitar la aspiración y facilitar la endoscopia digestiva alta (EDA). La técnica de elección para asegurar la vía aérea es la secuencia de intubación rápida, que asume estómago lleno y optimiza las condiciones del paciente para el paso del tubo endotraqueal. Sin embargo, se debe considerar la repercusión hemodinámica de este procedimiento. Incluso

aquellos fármacos conocidos como “cardioestables” (Etomidato, Ketamina) provocan una supresión brusca de la adrenergia y pueden producir hipoperfusión, llevando al paro cardiorrespiratorio (PCR) en los segundos a minutos posteriores al procedimiento. Además, el uso de presión positiva puede resultar deletéreo en pacientes hipovolémicos. El “Shock Index” (Frecuencia cardiaca (lpm)/Presión arterial sistólica (mmHg)) resulta ser un buen predictor de labilidad hemodinámica en estas situaciones y un valor > 0,9 está asociado de manera independiente a paro cardiorrespiratorio peritubación (Heffner *et al.*, 2013).

Por consiguiente, la reanimación previa a la intubación es imprescindible, debiendo optimizarse las variables hemodinámicas en los minutos que anteceden al procedimiento o durante la preoxigenación.

Por otro lado, los pacientes con sangrado activo y rápidos cambios en su volemia tienen riesgo de hipotermia, sobre todo al estar sobre una camilla con reevaluaciones constantes; mantenerlos abrigados e incluso bajo calefacción por convección es igual de importante que otras medidas emergentes en las primeras horas (Mihata *et al.*, 2013).

Transfusiones

En pacientes hemodinámicamente estables, sin sangrado activo, se han evaluado dos estrategias de transfusión para reponer pérdidas: transfusión liberal (meta de hemoglobina \geq 9-10 g/dL) o restrictiva (meta de hemoglobina \geq 7-8 g/dL). En un metaanálisis del año 2017 que incluía 1965 pacientes, se constató que la terapia restrictiva se asociaba a menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR 0,65, IC 95% 0,44-0,97, $p=0,03$) y menor resangrado (RR 0,58, IC 95% 0,4-0,84, $p=0,004$), utilizando menor cantidad de unidades de glóbulos rojos (diferencia promedio -1,73 unidades, IC 95% -2,36 a -1,11, $p<0,0001$) (Odutayo *et al.*, 2017). A partir de datos más antiguos, se recomienda el uso de un umbral mayor en pacientes adultos mayores y cardiopatas coronarios para evitar fenómenos isquémicos (Hematocrito <30%, hemoglobina <10 g/dL) (Wu *et al.*, 2001). Como se mencionó en párrafos anteriores, estas consideraciones no son válidas para paciente en shock, con sangrado activo, que requieren de hemocomponentes en la reanimación inicial, independiente de su hematocrito.

Hasta la fecha, no se ha estudiado la transfusión conjunta de glóbulos rojos, plaquetas y plasma de la misma forma que en el contexto de trauma. El uso de otros hemocomponentes más allá de la corrección de la anemia está condicionado por el riesgo de sobretransfusión y de provocar mayor sangrado por aumento de la presión portal (Kravetz *et al.*, 1989; Villanueva, 2013).

La administración de plaquetas está recomendada solo en pacientes con sangrado activo y trombocitopenia (plaquetas $<50000/\text{mm}^3$) (Nable & Graham, 2016; National institute for health and clinical excellence, 2012). El uso de plasma se sugiere para situaciones de hipofibrinogenemia ($<100 \text{ mg/dL}$), INR $>1,5$ en pacientes sin daño hepático crónico como causa de la coagulopatía o TTPK $>1,5$ veces el normal (National institute for health and clinical excellence, 2012).

Reversión de anticoagulación:

En pacientes que están usando anticoagulantes e ingresan por sangrado digestivo, es clave revertir la anticoagulación de manera oportuna. El uso de plasma, concentrado de protrombina, crioprecipitado, liofilizado, Factor VII y antagonistas de nuevos anticoagulantes, deben usarse de acuerdo a protocolos locales. En los casos de sangrado leve basta con la discontinuación del anticoagulante. Sin embargo, si la hemorragia amenaza la vida, se debe priorizar la reversión, utilizando el medio más efectivo y disponible en ese momento (Di Minno *et al.*, 2015).

Tabla 3: Clasificación de Forrest para enfermedad péptica. La descripción estandarizada de las lesiones permite la toma de decisiones en base al riesgo individualizado de los pacientes. Esto facilita la disposición precoz desde el servicio de urgencia (UCI, sala básica, domicilio)(Adaptado de Laine & Jensen, 2012; De Groot *et al.*, 2014).

	Hallazgo durante EDA	Resangrado (sin EDA)	Mortalidad (con EDA)
IA	Jet arterial	55%	11%
IB	Sangrado difuso	55%	11%
IIA	Vaso visible no sangrante	43%	11%
IIB	Coágulo adherido	22%	7%
IIC	Mancha plana	10%	3%
III	Úlcera limpia	5%	2%

EDA, endoscopia digestiva alta; IBP, inhibidor de bomba de protones, EV: endovenoso; VO: vía oral.

En un paciente grave con hematemesis activa y requerimientos de transfusión, se sugiere realizar la EDA de forma emergente. Si bien es cierto que se requiere de estabilidad hemodinámica para realizar el procedimiento de forma segura, la inestabilidad inicial del paciente no es contraindicación para activar al equipo de endoscopia y preparar el procedimiento mientras se instauran las medidas de reanimación, reversión de anticoagulación y protección de vía aérea. Muchas veces, es la intervención endoscópica el procedimiento clave que consolida la estabilización hemodinámica de manera definitiva. Estudios en que se comparó morbilidad asociada al procedimiento, en pacientes con hematocritos $>30\%$ y $<30\%$ e INR <3 y normales, no se encontró asociación entre estas variables y riesgo de resangrado o mortalidad (Wolf *et al.*, 2007; Balderas *et al.*, 2011). Por lo tanto, no se requiere de rangos normales de hemoglobina ni de INR para su realización, y la corrección de

Se ha descrito mayor riesgo de hemorragia digestiva en relación al uso de nuevos anticoagulantes (rivaroxaban, dabigatran y edoxaban) en comparación a la warfarina, siendo más frecuente el sangrado digestivo bajo, probablemente explicado por la menor absorción de estas drogas y mecanismos de daño cáustico directo (Cheung & Leung, 2017).

El uso y elección de terapias de reversión de anticoagulación no son el objetivo de esta revisión.

Endoscopia digestiva alta

La endoscopia digestiva alta es el pilar fundamental del diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta. Dependiendo de la lesión encontrada, aporta con información relevante respecto al riesgo de resangrado, lo que permite tomar decisiones en cuanto al destino de los pacientes posterior al procedimiento (tabla 3).

estos parámetros, de ser necesarios, puede hacerse de manera concomitante al procedimiento.

En pacientes estables o inicialmente graves que mejoraron tras medidas iniciales se sugiere realizar la EDA dentro de las primeras 24 h y dentro de las primeras 12 horas en pacientes de alto riesgo de resangrado. Variables que han demostrado tener un valor pronóstico e identifican al grupo de pacientes de alto riesgo de requerir transfusión o intervención endoscópica o quirúrgica incluyen taquicardia persistente, hipotensión, hematemesis, aspirado hemático en SNG, shock index alterado (DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016). Un estudio que definió a pacientes de alto riesgo como score de Glasgow – Blatchford >12 , encontró un beneficio en mortalidad si la EDA se realizaba antes de las primeras 13 h (Lim *et al.*, 2011).

En algunas ocasiones, cuando restos hemáticos no permiten la visualización, identificación o tratamiento adecuado de la lesión causante o la lesión tiene algo de riesgo de resangrado, se sugiere repetir la endoscopia en las próximas horas (*second look*). Sin embargo, esta estrategia no se recomienda de rutina.

Inhibidores de bomba de protones

Los antagonistas de la bomba H⁺/K⁺ atpasa de las células parietales gástricas (IBP) fueron desarrollados inicialmente para tratar enfermedad ulcerosa péptica. Hoy son ampliamente utilizados en el contexto de HDA independiente de la etiología inicial sospechada.

Varios metaanálisis han evaluado su utilidad en HDA donde se haya evidenciado úlcera péptica en la EDA, constatándose que no existe un beneficio en reducción de mortalidad, pero sí en reducir resangrado (NNT 15), necesidad de cirugía (NNT 32) y necesidad de repetir la EDA (NNT 10) (Leontiadis *et al.*, 2007; Laine & Jensen 2012; DeLaney & Greene, 2015). Sin embargo, no existe evidencia que demuestre mejores outcomes en HDA indiferenciada (Sreedharan *et al.*, 2010).

La recomendación actual es iniciar tratamiento en todo paciente con HDA, independiente de la etiología sospechada y suspenderla en caso que la causa no sea péptica. Se sugiere usar 80 mg de omeprazol en bolo y luego continuar con una infusión continua de 8 mg/h por 72 h (Laine & Jensen, 2012). Un metaanálisis del 2014 demostró que el uso de IBP de forma intermitente (40 mg c/6 h) no es inferior a la estrategia de infusión continua en pacientes tratados por úlcera de alto riesgo (Long *et al.*, 2015). 40-80 mg c/12 h ha mostrado beneficios similares.

La ranitidina, ampliamente utilizada en nuestro medio para el manejo sintomático del síndrome ulceroso, no ha demostrado ser beneficiosa en esta patología dada su incapacidad para mantener el pH gástrico alcalino por más de 72 h.

Prokinéticos

En algunos casos, la endoscopia no logra revelar el sitio de sangrado, muchas veces por la presencia de sangre y coágulos en el estómago. Varios estudios han buscado demostrar la utilidad del uso de prokinéticos como la eritromicina para aumentar el vaciamiento gástrico y así mejorar la visualización en los casos de hemorragia severa o activa. Un metaanálisis de 558 pacientes demostró que el uso de 250 mg de eritromicina 30 a 120 minutos previo a la EDA mejora la visualización de la mucosa (OR 3,43, 95%IC 1,81-6,50; p<0,01) y disminuye la necesidad de una segunda EDA (OR 0,47, 95%IC 0,26-0,83; p=0,01). La metoclopramida ha sido menos estudiada y se recomienda precaución al usarla por su asociación a efectos adversos neurológicos (Gralnek *et al.*, 2015).

Análogos de somatostatina

El beneficio de medicamentos como el octreótido se basa en la disminución del flujo sanguíneo esplácnico por contrarregulación de hormonas gástricas, la disminución de la presión portal y, por consiguiente, la reducción de la cantidad de sangrado en el contexto de várices esofágicas y gástricas, aunque también podría existir beneficio en sangrado no variceal. Un metaanálisis comparó pacientes que recibieron análogos de somatostatina más EDA con EDA sola. La terapia combinada tuvo mayor tasa de hemostasia precoz (NNT 8) y mayor hemostasia a 5 días (NNT 5) (DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016), lo que podría traducirse en menor necesidad de reintervención o productos sanguíneos. Sin embargo, no se encontró beneficio en mortalidad.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que ejerce su acción inhibiendo la conversión del plasminógeno en plasmina. Se ha demostrado, en el contexto de trauma, que esta propiedad tendría un efecto benéfico en reducir el riesgo de muerte en pacientes con requerimientos de transfusión masiva, durante las primeras horas de evolución. Sin embargo, su uso en HDA aún es controversial. Un metaanálisis de la colaboración Cochrane encontró que existiría beneficio en disminuir mortalidad (RR 0,66, IC 95% 0,47-0,93) (Bennett *et al.*, 2014), pero no en relación a menor sangrado, necesidad de cirugía o requerimientos de transfusión respecto a placebo. Cuando se consideraron solo los estudios con uso de IBP o endoscopia, desaparece el efecto benéfico. Eso ha llevado a muchos a recomendar no usar ácido tranexámico en estos pacientes dado que el uso de estas otras intervenciones es el estándar de cuidado. Sin embargo, cabe considerar que los estudios incluidos en esta revisión tenían varias fallas metodológicas, incluyendo sesgo de selección y falta de adecuada randomización, además de no poseer una suficiente cantidad de pacientes para poder detectar un efecto de tratamiento confiable.

Actualmente, se está llevando a cabo un estudio que busca reclutar 12000 pacientes (HALT – IT), para lograr responder la pregunta del uso de ácido tranexámico en HDA (Roberts *et al.*, 2014). Por ahora, puede considerarse su uso en casos en que otras intervenciones hayan fallado y persista el sangrado.

Indicación de cirugía y radiología intervencional

La cirugía para manejar HDA se realizaba de forma más frecuente en la época pre EDA e IBP, en que se realizaban gastrectomías parciales y vagotomía en caso de úlcera péptica. Actualmente, es raramente necesaria en HDA y dependiendo de la serie varía entre 1-3% de los casos (Hearnshaw *et al.*, 2011). Sus indicaciones

incluyen HDA masiva exsanguinante con incapacidad de visualizar la lesión sangrante en EDA dada la rapidez de acumulación de sangre o en casos de sangrado incoercible por cáncer y tejido necrótico que no es susceptible de ligadura o inyectoterapia (Hamoui *et al.*, 2003).

Los pacientes sometidos a cirugía por HDA incoercible suelen tener 3 veces mayor mortalidad que el resto de pacientes. Por esta razón, se considera actualmente que estos casos podrían beneficiarse de procedimientos de radiología intervencional con angiografía. La angiografía es capaz de detectar lesiones con pérdidas de hasta 0,5 ml/min con 100% de especificidad y está indicada en sangrados no variceales que pueden ser susceptibles de tratamiento con vasopresina o embolización selectiva (Kruger *et al.*, 1996).

Consideraciones en sangrado de origen variceal

Vasopresores

Cada vez existe más evidencia que el uso concomitante de drogas vasoactivas mejora el control del sangrado variceal y disminuye la tasa de resangrado hacia los 5 días. Dependiendo del centro, el uso de octreótido, somatostatina, vasopresina o terlipresina puede ser de utilidad.

La vasopresina provoca vasoconstricción de la circulación esplácnica, reduciendo la presión portal. Por lo tanto, en pacientes con sangrado de origen variceal (venoso) la vasopresina sería teóricamente útil. Sin embargo, se ha visto que tiene un beneficio marginal en disminuir el resangrado y no mejora la supervivencia (Cremers & Ribeiro, 2014; Nable & Graham, 2016). Además, puede provocar isquemia miocárdica, por lo que actualmente no se recomienda como coadyuvante en el manejo del sangrado variceal.

La terlipresina, en cambio, es un análogo sintético de la vasopresina con una vida media más larga y menos efectos adversos. Es el único vasoactivo que ha demostrado beneficio en mortalidad en estudios clínicos randomizados y metanálisis. Una revisión Cochrane demostró reducción significativa de mortalidad por cualquier causa (RR 0,66, IC 95% 0,49-0,88) (Ioannou *et al.*, 2009). Se administra con dosis de 2 mg cada 4 h IV durante las primeras 48 h y luego 1 mg cada 4 h por los próximos 3 días, sin embargo, esta dosificación puede cambiar según protocolos locales. Cabe recordar que la terlipresina se asocia a efectos adversos cardiovasculares

más frecuentes que otros vasopresores (isquemia cardíaca o de extremidades, arritmias, falla cardíaca, muerte súbita). Además, es necesario monitorizar los niveles de sodio plasmático dado su riesgo de hiponatremia.

Antibióticos

Los pacientes con antecedente de daño hepático crónico que cursan con HDA tienen mayor riesgo de translocación bacteriana y eventual infección, principalmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Es más, un tercio de los pacientes que ingresan por HDA desarrollan alguna infección dentro de los primeros 7 días de hospitalización. Una revisión Cochrane demostró un beneficio de mortalidad con el uso de profilaxis antibiótica al ingreso en pacientes cirróticos con HDA. Se constató una reducción significativa en las tasas de bacteremia, PBE, neumonía e infección del tracto urinario (NNT 22 para evitar mortalidad y NNT 4 para prevenir infección). Sin embargo, la baja a moderada calidad metodológica de los artículos de la revisión hace dudar que el beneficio en mortalidad sea tan importante. Aun así, considerando la capacidad de reducir tasas de infección y baja frecuencia de efectos adversos, se recomienda el uso de antibióticos. La ceftriaxona, en dosis de 1 g IV al día ha demostrado ser más efectivo que el norfloxacino en disminuir mortalidad (Chávez-Tapia *et al.*, 2010).

Taponamiento con balón y stent esofágico

La sonda de Sengstaken-Blakemore es un dispositivo utilizado en casos de HDA incoercible de causa variceal. Está indicada como medida puente antes de la EDA o TIPS, cuando la EDA no puede realizarse de forma inmediata y la hemorragia condiciona inestabilidad hemodinámica a pesar de otras medidas. Consiste en un balón esofágico y otro gástrico, con la capacidad teórica de comprimir varices sangrantes a nivel de esófago distal, unión gastroesofágica y porción periesofágica del cardias. Se asocia a complicaciones como rotura esofágica, neumonía aspirativa y necrosis por presión. Una consideración importante es que no debe ser nunca usado en un paciente consciente y sin protección avanzada de la vía aérea dado que para ser efectivo requiere una tracción constante de 1 kg aproximadamente (Hamoui *et al.*, 2003; Cremers & Ribeiro, 2014; DeLaney & Greene; Nable & Graham, 2016). En caso de disponibilidad, se puede utilizar un stent esofágico autoexpandible, el cual tiene una eficacia similar al balón pero menor tasa de efectos adversos. Su uso también es considerado como terapia puente o de rescate.

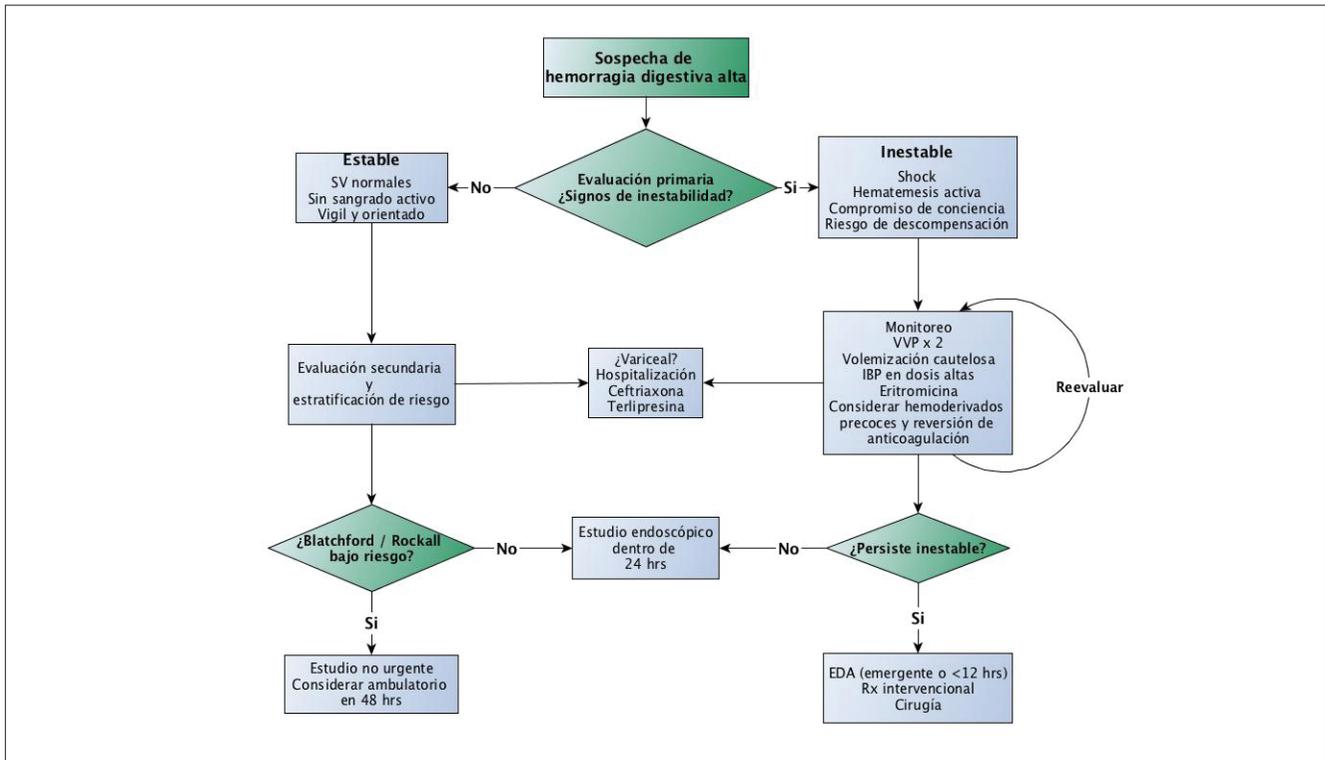


Figura 1: Flujograma propuesto para el manejo de la hemorragia digestiva alta indiferenciada. SV, signos vitales; VVP, vía venosa permeable; EDA, endoscopia digestiva alta.

Conclusiones

La hemorragia digestiva alta es una patología asociada a alta morbimortalidad. En pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica y hematemesis activa, el diagnóstico es fácil de hacer, pero en el paciente estable algunos datos de la historia y examen físico y pruebas diagnósticas son necesarias. A diferencia de otros tipos de shock, los pacientes que se presentan en *shock* secundario a hemorragia digestiva requieren reanimación con hemocomponentes de manera precoz y endoscopia digestiva alta de urgencia. A pesar que la mayoría de los pacientes con HDA dejan de sangrar de forma espontánea, su riesgo de descompensación hemodinámica si ocurre un resangrado previo a la EDA, sugiere que se hospitalicen en una unidad monitorizada. Pacientes con muy alto riesgo de resangrado, aquellos que requirieron reanimación inicial agresiva, riesgo alto de sangrado de origen variceal o necesidad de realizar endoscopia con vía aérea protegida (hematemesis activa) podrían requerir ingreso a UCI. Sólo a algunos pacientes de muy bajo riesgo de complicaciones, podrían ser manejados en sala básica en espera de endoscopia digestiva alta o dados de alta para estudio ambulatorio precoz, si las condiciones locales lo permiten.

Referencias

Balderas V, Bhore R, Lara L, Spesivtseva J & Rockey D. (2011). The Hematocrit Level in Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Safety of Endoscopy and Outcomes. *American Journal of Medicine* **124**, 970–76.

Bennett C, Klingenberg L, Langholz E & Gluud L. (2014). Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **21**, CD006640.

Chandra S, Hess E, Agarwal D, Nestler D, Montori V, Wong L, Song K, Wells G & Stiell I. (2012). External Validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US Setting. *American Journal of Emergency Medicine* **30**, 673–79.

Chavez-Tapia N, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser F & Uribe M. (2010). Antibiotic Prophylaxis for Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **9**, CD002907.

Cheung K & Leung W. (2017). Gastrointestinal Bleeding in Patients on Novel Oral Anticoagulants: Risk, Prevention and Management. *World Journal of Gastroenterology* **23**, 1954.

- Cremers I & Ribeiro S. (2014). Management of Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* **7**, 206–16.
- De Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, Hazen WL, van Lelyveld N, Vermeijden RR, Curvers WL, Baak BC, Verburg R, Bosman JH, de Wijkerslooth LR, de Rooij J, Venneman NG, Peniques M, van Hee K, Scheffer BC, van Eijk RL, Meiland R, Siersema PD, Bredenoord AJ (2014). Reassessment of the Predictive Value of the Forrest Classification for Peptic Ulcer Rebleeding and Mortality: Can Classification Be Simplified? *Endoscopy* **46**, 46–52.
- DeLaney M & Greene C. (2015). Evaluation And Management Of Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Emergency Medicine Practice* **17**.
- Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L & Hassan C. (2015). Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **47**, 1–46.
- Hamoui N, Docherty S & Crookes P. (2003). Gastrointestinal Hemorrhage : Is the Surgeon Obsolete ? *Emergency Medicine Clinics of North America* **21**, 1017–56.
- Hearnshaw S, Logan R, Lowe D, Travis S, Murphy M & Palmer K. (2011). Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in the UK: Patient Characteristics, Diagnoses and Outcomes in the 2007 UK Audit. *Gut* **60**, 1327–35.
- Heffner A, Swords D, Neale M & Jones A. (2013). Incidence and Factors Associated with Cardiac Arrest Complicating Emergency Airway Management. *Resuscitation* **84**, 1500–1504.
- Ioannou G, Doust J & Rockey D. (2009). Terlipressin for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* **1**, CD002147.
- Jensen D & Machicado G. (1988). Diagnosis and Treatment of Severe Hematochezia: The Role of Urgent Colonoscopy After Purge. *Gastroenterology* **95**, 1569–74.
- Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pizcueta M & Rodés J. (1989). Hemodynamic Effects of Blood Volume Restitution Following a Hemorrhage in Rats with Portal Hypertension due to Cirrhosis of the Liver: Influence of the Extent of Portal-systemic Shunting. *Hepatology* **9**, 808–14.
- Kruger K, Heindel W, Dolken W, Landwehr P & Lackner K. (1996). Angiographic Detection of Gastrointestinal Bleeding. An Experimental Comparison of Conventional Screen-Film Angiography and Digital Subtraction Angiography. *Investigative Radiology* **31**, 451–57.
- Laine L. (2016). Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *New England Journal of Medicine* **374**, 2367–76.
- Laine L & Jensen D. (2012). Management of Patients with Ulcer Bleeding. *The American Journal of Gastroenterology* **107**, 345–60.
- Lee S & Kearney D. (2004). A Randomized Controlled Trial of Gastric Lavage prior to Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology* **38**, 861–65.
- Leontiadis G, Sharma V & Howden C. (2007). Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings* **82**, 286–96.
- Lim L, Ho K, Chan Y, Teoh P, Khor J, Lim L, Rajnakova A, Ong T & Yeoh K. (2011). Urgent Endoscopy Is Associated with Lower Mortality in High-Risk but Not Low-Risk Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* **43**, 300–306.
- Long M, Lichtenstein D & Laine L. (2015). Review: In High-Risk Ulcers, Intermittent and Continuous PPI Therapy Do Not Differ for Recurrent Bleeding. *Annals of Internal Medicine*, **JC8**.
- Mcgee S & Abernethy W. (1999). Is This Patient Hypovolemic? *JAMA* **281**, 1021–29.
- Mihata R, Bonk J-A & Keville M. (2013). Resuscitation Of The Patient With Massive Upper Gastrointestinal Bleeding. *EM Critical Care* **3**.
- Ministerio de Salud. 2010. Encuesta Nacional de Salud (ENS) Chile 2009-2010. *Gobierno de Chile*.
- Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E & Di Minno G. (2015). Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Oral Anticoagulation: Current Treatment and Pharmacological Perspectives. *Thrombosis Research*.
- Nable J & Graham A. (2016). "Gastrointestinal Bleeding." *Emergency Medicine Clinics of North America* **34**, 309–25.
- National institute for health and clinical excellence. (2012). Acute Upper Gastrointestinal Bleeding : Management. *NICE Clinical Guideline*, June.

- Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF & Jairath V (2017). Restrictive versus Liberal Blood Transfusion for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2**, 354–60.
- Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V, Ker K, Manno D, Shakur H, Stanworth S & Veitch A. (2014). HALT-IT--Tranexamic Acid for the Treatment of Gastrointestinal Bleeding: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials* **15**, 450.
- Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G, Dorward S, Howden C, Forman D & Moayyedi P. (2010). Proton Pump Inhibitor Treatment Initiated prior to Endoscopic Diagnosis in Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, **7**, CD005415.
- Srygley D & Gerardo C. (2012). Does This Patient Have a Severe Upper Gastrointestinal Bleed ? *JAMA* **307**, 1072–79.
- Stanley A, Laine L, Dalton H, Ngu J-H, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor C, Murray I & Laursen S. (2017). Comparison of Risk Scoring Systems for Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding: International Multicentre Prospective Study. *Bmj*, **356**.
- Stanley A, Ashley A, Dalton R, Mowat C, Gaya R, Thompson E, Warshaw U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O & Murray W. (2009). Outpatient Management of Patients with Low-Risk Upper-Gastrointestinal Haemorrhage: Multicentre Validation and Prospective Evaluation. *The Lancet* **373**, 42–47.
- Udell J, Wang C, Fitzgerald J, Mak E & Yoshida E. (2012). Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis ? *JAMA* **307**, 832–42.
- Villanueva C. (2013). Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *New England Journal of Medicine* **368**, 11–21.
- Walls R, Marx J, Hockberger R, Adams J & Rosen P. (2017). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Emergency Medicine*, Vol. 2.
- Wolf A, Wasan S & Saltzman J. (2007). Impact of Anticoagulation on Rebleeding Following Endoscopic Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *The American Journal of Gastroenterology* **102**, 290–96.
- Wu WC, Rathore SS, Wang Y & Radford MJ. (2001). Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *England Journal of Medicine* **345**, 1230–36.
- Young P, Cotton B & Goodnough L. (2011). Massive Transfusion Protocols for Patients With Substantial Hemorrhage. *Transfusion Medicine Reviews* **25**, 293–303.