



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO
ENDOSCÓPICO EN EL DESENLACE CLÍNICO DEL PACIENTE
HOSPITALIZADO POR HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO
VARICEAL.**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

MONTSERRAT SABANÉS HERNÁNDEZ

**TUTOR(A) PRINCIPAL DE TESIS: DRA NANCY EDITH AGUILAR OLIVOS
(JEFA DE SERVICIO DE ENDOSCOPIA
HOSPITAL MÉDICA SUR)**

CIUDAD DE MÉXICO, 20 DE AGOSTO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO
ENDOSCÓPICO EN EL DESENLACE CLÍNICO DEL PACIENTE
HOSPITALIZADO POR HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO
VARICEAL.**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

MONTSERRAT SABANÉS HERNÁNDEZ

**TUTOR(A) PRINCIPAL DE TESIS: DRA NANCY EDITH AGUILAR OLIVOS
(JEFA DE SERVICIO DE ENDOSCOPIA
HOSPITAL MÉDICA SUR)**

MÉXICO, D.F. 20 DE AGOSTO, 2018

DRA. CARMEN ZAVALA GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL MÉDICA SUR

DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL MÉDICA SUR

DRA. NANCY EDITH AGUILAR OLIVOS
ASESORA DE TESIS

DRA MONTSERRAT SABANÉS HERNÁNDEZ
TESISTA

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis está dedicado a todos pacientes que he conocido en estos años y a los que me falta por conocer. Gracias por permitirme aprender de sus vidas, sus experiencias y, por qué no, también de sus enfermedades. Es por ustedes este camino recorrido.

AGRADECIMIENTOS

“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”

Isaac Newton

A Dios, que día con día me da la oportunidad de seguir mi camino.

A mis padres, por ser el pilar más importante en mi vida, porque gracias a ellos soy lo que soy ahora.

A mis hermanas, porque siempre están a mi lado y con sus logros me incitan a seguir persiguiendo mis sueños.

A mis abuelos y abuelas, porque con sus historias de vida me enseñaron que no hay adversidad que no pueda ser superada.

Al Hospital Médica Sur, a todos los que han sido mis maestros en estos años, por permitirme ser parte de su familia y apostar por mi formación. Por hacer de mi un mejor médico y una mejor persona.

A la Dra. Sofia Ornelas por su dedicación, paciencia y amistad.

A la Dra. Nancy Aguilar por dedicar su tiempo para ser mi tutora de tesis.

A todos los residentes y personal que labora en Médica Sur de quienes todos los días he aprendido algo nuevo.

A mis amigos.

INDICE

• Resumen	7
• Definición del problema	8
○ Título	8
○ Antecedentes	8
• Objetivos	15
• Hipótesis	15
• Definición de la población objetivo	15
○ Criterios de inclusión	15
○ Criterios de exclusión	15
○ Criterios de eliminación	15
• Proceso de captación de la información	16
• Análisis e interpretación de la información	17
• Conclusiones y discusión	18
• Aspectos éticos.....	19
• Limitaciones del estudio	20
• Tablas y gráficas	21
• Referencias	25

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

- **Tabla 1.** Características Generales de la población
- **Tabla 2.** Desenlaces principales
- **Tabla 3.** Comparación por ASA en procedimientos endoscópicos posteriores a 12 horas de admisión
- **Tabla 4.** Comparación por ASA en procedimiento endoscópico realizados en las primeras 12 horas de admisión.
- **Tabla 5.** Pacientes con ASA mayor o igual a 3.

RESUMEN

La hemorragia digestiva alta de origen no variceal es una de las urgencias médicas relacionadas a trastornos gastrointestinales más frecuentes y es la principal causa de hospitalizaciones por éstos en la mayoría de los países. Se relaciona a trastornos relacionados al ácido, infección por *Helicobacter Pylori*, uso de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, lesiones vasculares, desgarros de mucosa esofágica, neoplasias, entre otras patologías. A nivel mundial y en México, se ha reportado una disminución en su incidencia y mortalidad relacionada al uso de medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones y de una mejor terapéutica endoscópica.

El manejo inicial de la hemorragia digestiva alta no variceal debe ir encaminado a lograr la estabilidad hemodinámica del paciente. La transfusión de concentrados eritrocitarios debe valorarse teniendo en cuenta los niveles de hemoglobina del paciente y sus comorbilidades de base. El uso de inhibidores de bomba de protones ayuda a dar estabilidad al coágulo, disminuye la necesidad de terapia endoscópica y es costo efectivo, aunque hasta el momento no se ha demostrado que influya en otros desenlaces clínicos. El uso de procinéticos previo al estudio endoscópico ayuda a mejorar la visión y disminuye la necesidad de un segundo estudio endoscópico.

Existen diferentes escalas clínicas para estratificar al paciente con hemorragia digestiva alta no variceal siendo las más utilizadas la escala de Glasgow Blatchford, la escala de Rockall y el AIMS65. Todas predicen de manera similar la mortalidad intrahospitalaria a 30 días, el riesgo de sangrado intrahospitalario y el riesgo de sangrado a 30 días. La escala de BLatchford Glasgow ayuda a discriminar adecuadamente aquellos pacientes que requerirán terapia endoscópica y quienes pueden ser manejados de manera ambulatoria.

Un punto importante dentro del manejo del paciente con hemorragia digestiva alta de origen no variceal es el tiempo en el que se debe realizar el estudio endoscópico. El realizar en estudio de manera muy temprana podría impedir que se logre una adecuada reanimación e influir en el desenlace global de manera negativa. De la misma manera el retrasar demasiado el estudio podría afectar el pronóstico del paciente si existiera una lesión que requiriera manejo endoscópico.

En este trabajo se realizó un análisis de la influencia del tiempo de realización del estudio endoscópico en el desenlace clínico de los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal de enero de 2015 a diciembre de 2017 en Médica Sur.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

TÍTULO

Influencia Del Tiempo De Realización Del Estudio Endoscópico En El Desenlace Clínico Del Paciente Hospitalizado Por Hemorragia Digestiva Alta No Variceal.

ANTECEDENTES

La hemorragia digestiva alta representa la causa más común de hospitalizaciones por trastornos gastrointestinales en la mayoría de los países. Se denomina alta cuando el sangrado se presenta en cualquier sitio proximal al ángulo de Treitz, incluyendo esófago, estómago y duodeno. La hemorragia de intestino medio y baja son aquellas que se presentan distales al ligamento de Treitz. Se clasifica en variceal y no variceal. La HDA no variceal es causada principalmente por enfermedad úlcero péptica, asociada a infección por Helicobacter Pylori y uso de antiinflamatorios no esteroideos y representa un importante problema de salud en la actualidad. (1) Se manifiesta con hematemesis en 40 a 50% de los pacientes y con melena o hematoquecia en 90-98% (2).

Epidemiología

La hemorragia digestiva alta es responsable de 300mil internamientos por año con una tasa de mortalidad del 5% siendo la principal causa la enfermedad ulcero péptica con un costo aproximado de 1.4billones de dólares anuales. Es la séptima causa de hospitalización por trastornos GI y la 10ma causa de muerte por los mismos. (3) En Islandia la tasa de incidencia de HDA no variceal reportada es de 87/100mil habitantes por año. Las principales etiologías son úlcera duodenal y gástrica. El uso de aspirina a dosis baja, AINES y anticoagulantes orales fue significativamente más común en los pacientes con hemorragia (4) En un estudio holandés de cohortes se reportó una disminución del 23% en incidencia de HDA no variceal del año 1993 al año 2000. Se presentó más en personas de edad avanzada y con mayor número de comorbilidades. no hubo diferencia en tasas de resangrado y mortalidad en ambos periodos. La principal causa fue la relacionada a úlcera péptica en ambos periodos y esta se asoció al uso de AINES y ASA. (5)

En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2015 se observó una disminución en la tasa de mortalidad por HDA no variceal de 4.5% en 1989 a 2.1%

en 2009. La incidencia disminuyó de 108 a 78 casos/100,000 personas de 1994 a 2009 con un aumento en el número de endoscopias realizadas y de terapéutica endoscópica empleada. Las tasas de endoscopia temprana aumentaron de 35% en 1989 a 54% en 2009 con una disminución en el tiempo de estancia intrahospitalaria de 4.5 días a 2.8 días, pero un aumento en los gastos intrahospitalarios probablemente secundario a mayor uso de terapia endoscópica y medicamentos como los inhibidores de bomba de protones (6). Más recientemente WUerth y colaboradores reportaron una disminución en la tasa de hospitalizaciones por HDA de 21% del 2002 al 2012, con una disminución significativa en la incidencia de 81 a 67 casos por cada 100mil habitantes. La principal etiología fue por enfermedades relacionadas al ácido. Se observó un incremento en los casos relacionados a neoplasias, lesiones vasculares y esofagitis con una disminución en la mortalidad por HDA disminuyó 28%, de 2.6 a 1.9 por 100 casos (7).

En México los casos reportados de úlcera gástrica o duodenal en el año 2016 fueron 6568 por 100mil habitantes, con una mortalidad intrahospitalaria de 73 por 100mil habitantes. Se reportaron 15500 días de estancia intrahospitalaria relacionados a este padecimiento en ese mismo año. (8) En un estudio realizado en el norte del país del año 2000 a 2009 que incluyó 1067 pacientes con hemorragia digestiva alta, se reportó una mayor proporción de hombres, con una media de edad de 58.8 años. La principal causa de sangrado fue úlcera gástrica o duodenal (55.4%), 25.8% recibieron tratamiento endoscópico, y de éstos 69.1% recibieron doble terapia. Se reportó una tasa de mortalidad relacionada a la HDA de 3.1%. En el análisis bivariado se observó que la albúmina menor a 2.6g/dl, resangrado y tiempo de estancia intrahospitalaria fueron factores independientes de riesgo para mortalidad (9).

Poblaciones especiales

En ciertos grupos de pacientes en quienes se ha observado un riesgo incrementado para presentar HDA no variceal, relacionado a las comorbilidades que presentan. En un estudio realizado en 948,345 pacientes se reportó una incidencia de 57 sangrados severos y 328 sangrados no severos por 1000 personas año en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Al hacer ajuste de las características sociodemográficas y comorbilidad, se encontró una disminución significativa para ambos grupos de sangrado de 2.7% para sangrado severo y 1.5% para sangrado no severo entre la reportada en 2007 y 2008. La mortalidad reportada a 30 días fue 11% con una disminución significativa del 2.3% para sangrados graves y 2.8% para sangrados leves (10).

En pacientes con síndrome coronario agudo se ha reportado una incidencia de HDA no variceal del 0.9%. Se observó que los pacientes que presentan sangrado tienen mayor afección renal, disfunción ventricular izquierda y uso de tienopiridinas (89% vs. 68%, $p=0.002$) e inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (39% vs. 24%, $p=0.03$). La combinación de heparina no fraccionada con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa tuvo una asociación fuerte con la hemorragia digestiva alta (OR: 2.87, 95% IC 1.66–4.97). Este grupo de pacientes presentan una mayor tasa de mortalidad a 30 días comparados con aquellos sin sangrado (33% vs. 5%, $p<0.001$) (11).

En pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades la HDA es una entidad común con una alta mortalidad. El uso de AINES, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, junto la presencia de *Helicobacter pylori*, continúan siendo los principales factores de riesgo. La enfermedad úlcero péptica es la principal causa de hemorragia en este grupo de pacientes y aunque su manejo es similar al de grupos de menor edad, en el paciente mayor debemos tener en cuenta el manejo de las comorbilidades junto con una resucitación temprana y terapia médica y endoscópica oportuna (12). En pacientes mayores de 65 años con antecedente de evento vascular cerebral, se ha reportado HDA no variceal hasta en el 20.5%. La edad más avanzada, un mayor tiempo de estancia en clínicas de rehabilitación, la presencia de alteraciones en el estado de alerta al momento de presentar el evento vascular cerebral, la afección cerebral bilateral y el uso de anticoagulantes, son factores que se asocian más a hemorragia digestiva en este grupo de pacientes (13).

En un estudio en 307 pacientes con una media de edad de 68 años se observó una mayor proporción de mujeres en el grupo de mayores de 70 años, siendo la principal causa de sangrado la úlcera péptica. La presencia de comorbilidades, requerimiento de transfusiones, uso de medicamentos como anticoagulantes, antiagregantes o AINEs fue mayor en los pacientes de edad más avanzada mientras que la prevalencia de *H. pylori* fue significativamente menor en este grupo. La tasa de mortalidad en pacientes de edad avanzada fue significativamente mayor que en el grupo de pacientes más jóvenes (14).

En los pacientes cirróticos la hemorragia digestiva alta representa el 25% de las causas de mortalidad. La hemorragia variceal y la asociada a lesiones por hipertensión portal constituye la principal causa de sangrado. Los pacientes con cirrosis presentan un aumento en la prevalencia de enfermedad úlcero péptica con una incidencia anual reportada de 4.3%, aunque su mecanismo fisiopatogénico no es del todo claro, ya que la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en este grupo es menor que en los no cirróticos. Estos pacientes presentan mayor tasa de resangrado. La lesión de Dieulafoy es la responsable de HDA en 0.13%, mientras que otras lesiones como el síndrome de Mallory Weiss se han reportado en 3-10%

y las erosiones gástricas en 3.2% de los casos de HDA no variceal en pacientes cirróticos (15,16).

Otro grupo con riesgo incrementado de HDA no variceal es el de los pacientes con pancreatitis aguda. Se ha reportado una incidencia de 17.8% de HDA en este grupo, siendo las lesiones mucosas agudas y la enfermedad úlcero péptica las principales causas de) sangrado. La presencia de sangrado en este grupo de pacientes incrementa de forma significativa su mortalidad. El grado de APACHE y la severidad por tomografía son factores de riesgo independientes para hemorragia, mientras que la PaO₂ se considera factor protector (17).

Tratamiento inicial

Dentro del manejo inicial del paciente con HDA debemos valorar el estado hemodinámico e iniciar las medidas de reanimación necesarias (18). Los principales datos de choque hipovolémico son taquicardia, hipotensión, disminución en el llenado capilar y alteraciones en el estado de alerta, pero debemos tener en cuenta que ciertas comorbilidades, edad avanzada o terapia con ciertos medicamentos pueden disminuir esta respuesta en los pacientes. Después de iniciar la resucitación con cristaloides debemos evaluar la necesidad de transfusión de hemoderivados. (19). En un estudio realizado en 921 pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal aleatorizados a transfusión de hemoderivados solo en caso de presentar hemoglobina menor a 7 contra transfusión de manera libre se observó que la probabilidad de supervivencia a 6 semanas fue mayor en el grupo de transfusiones restringidas (P 0.02), con menor riesgo de resangrado y menos eventos adversos (20).

Dentro de la fisiopatología de la HDA debemos tomar en cuenta el papel del ácido gástrico en la formación del coágulo de fibrina. La presencia de secreciones gástricas causa una importante fibrinólisis dependiente del pH del ambiente. En la presencia de sustancias que modifican el pH del ambiente, como el sucralfato, se observó que este efecto se revertía por completo, lo cual hizo suponer que estas sustancias podrían ser benéficas para controlar el sangrado o evitar el resangrado en pacientes con úlcera péptica (21). El uso de inhibidores de bomba de protones previo a la endoscopia en pacientes con HDA promueve la alcalinización del pH gástrico, alcanzando los niveles >6 necesarios para la formación del coágulo. La administración de omeprazol en bolo de 80mg intravenosos seguido de omeprazol en infusión continua, acelera la resolución de signos de sangrado en las úlceras, reduce la necesidad de terapia endoscópica y costo efectivo, aunque no se ha demostrado que influya en tiempo de estancia intrahospitalaria, mortalidad o

número de paquetes transfundidos (22). En una revisión sistemática de Cochrane que incluyó 2223 pacientes se vio que la administración de IBP en pacientes con HDA no reducía tasas de mortalidad, resangrado o necesidad de cirugía contra los controles, pero si redujo la proporción de pacientes con estigmas de sangrado reciente y la necesidad de terapia endoscópica (23). La terapia intermitente con omeprazol no es inferior a la administración en infusión con tasas de resangrado a 7 días, resangrado a 30 días, intervención de urgencia, requerimiento de transfusiones, mortalidad o estancia intrahospitalaria similares entre los 2 grupos (24).

El uso de procinéticos previo al examen endoscópico ha demostrado ser de utilidad para mejorar la visualización de lesiones en la endoscopia. En un metaanálisis que incluyó 269 pacientes la eritromicina demostró una mejoría significativa en la visualización de la mucosa (OR 4.89; 95% CI 2.85–8.38, $p < 0.01$), con disminución en el requerimiento de segunda endoscopia (OR 0.42; 95% CI 0.24–0.74, $p < 0.01$), y una tendencia en menor cantidad de paquetes globulares transfundidos. ($p = 0.05$) (25). Un metaanálisis en el que se incluyeron 316 pacientes demostró que tanto eritromicina como metoclopramida son superiores a placebo o ningún tratamiento para reducir la necesidad de segundo estudio endoscópico (OR 0.55; 95% CI, 0.32-0.94) (26).

Estratificación del riesgo

Existen diferentes escalas que permiten estratificar el riesgo de los pacientes para identificar a aquellos con mayor riesgo de resangrado o muerte. Estas escalas ayudan en la toma de decisiones clínicas como el tiempo en el que se debe realizar la endoscopia, egreso hospitalario y requerimiento de cuidados intensivos. Las principales escalas utilizadas son la escala de Glasgow-Blatchford, la escala de Rockall pre endoscópica y más recientemente la escala de AIMS65.

La escala de Rockall pre endoscópica surgió de un estudio realizado en 4185 pacientes con de HDA donde se observó que la edad, la presencia de choque y comorbilidades, predicen la mortalidad de los pacientes (27).

La escala de Blatchford surgió de datos clínicos y de laboratorio de 1748 pacientes con HDA y sirve para identificar aquellos pacientes que requerirán transfusiones o terapia endoscópica. Utilizando hemoglobina de ingreso, urea, pulso, presión sistólica, presentación con síncope o melena, enfermedad hepática subyacente o insuficiencia cardiaca, la escala logra discriminar adecuadamente aquellos pacientes que están en riesgo bajo (puntaje de 0 o 1) de requerir tratamiento endoscópico de los que tienen mayor riesgo (28).

La escala de AIMS 65 es más reciente. Surgió de un estudio realizado en el 2011 en 29 222 pacientes cuyos principales desenlaces fueron mortalidad, tiempo de estancia intrahospitalaria y costo de admisión. Los 5 factores presentes al momento de admisión que mejor discriminaron fueron albumina menor a 3g/dl, INR mayor a 1.5, alteración en el estado de alerta, TA sistólica igual o menor a 90mmHg y edad mayor a 65 años. En los pacientes sin factores de riesgo la tasa de mortalidad fue de 0.3% comparada con 31.8% en aquellos que presentaban los 5 factores de riesgo (P.001). A mayor puntuación incrementaron los días de estancia intrahospitalaria y costos. (p 0.001) (29).

En un estudio realizado en 298 pacientes con sangrado digestivo alto se observó que AIMS 65 era superior a GBRS para predecir mortalidad hospitalaria (AUROC, 0.85 vs. 0.66; P<0.01) y duración de estancia intrahospitalaria (P=0.04). Las escalas predijeron de manera similar la mortalidad a 30 días (AUROC, 0.74 vs. 0.65; P=0.16), resangrado intrahospitalario (AUROC, 0.69 vs. 0.62; P=0.19), resangrado a 30 días (AUROC, 0.63 vs. 0.63; P=0.90), y desenlace global (AUROC, 0.57 vs. 0.59; P=0.49). Los cortes óptimos para predecir mortalidad intrahospitalaria fueron 3 en AIMS65 y 10 en GBS y para predicción de resangrado fueron 2 en AIMS65 y 10 en GBRS (30).

En un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados por HDA en China de enero de 2014 a diciembre de 2015 que comparó el rendimiento de AIMS 65, GBRS y Rockall pre endoscópico para predecir el riesgo de mortalidad, AIMS tuvo el mejor rendimiento (AUC = 0.91, 95% CI = 0.84, 0.98) seguido de Rockall pre endoscópico (AUC = 0.79, 95% CI = 0.72, 0.86) y GBS (AUC = 0.71, 95% CI = 0.59, 0.83) . En hemorragia digestiva alta no variceal AIMS fue el mejor indicador de mortalidad intrahospitalaria (AUC = 0.89, 95% CI = 0.80, 0.98) (31).

En un estudio multicéntrico en el reino unido que incluyó 676 pacientes se comparó la capacidad de la escala de GBS y Rockall post endoscópico de predecir la necesidad intervención clínica o muerte. De 676 pacientes con HDA no variceal, se identificaron 105 (16%) con score GBS de 0. GBS fue superior que Rockall y Rockall pre endoscópico para predecir necesidad de intervención clínica o muerte (AURC 0.90 [95% CI 0.88–0.93] vs AURC 0.81 [0.77–0.84]). Blatchford es más sensible para identificar aquellos pacientes que pueden ser tratados de manera externa sin necesidad de hospitalización (32).

Tiempo de realización del estudio endoscópico

Actualmente se recomienda realizar el estudio endoscópico dentro de las primeras 24 horas de admisión, después de una adecuada reanimación. En pacientes con

datos clínicos de alto riesgo como inestabilidad hemodinámica que persiste a pesar de una adecuada reanimación, hematemesis intrahospitalaria o contraindicación para suspender anticoagulantes, se recomienda realizar el estudio en las primeras 12 horas (33). Los pacientes en quienes se realiza la endoscopia dentro de las primeras 24 horas de admisión presentan menos hipovolemia, falla renal aguda o falla respiratoria. Si se realiza el estudio endoscópico después de 24 horas los pacientes tienen hasta 50% más riesgo de mortalidad y mayor estancia intrahospitalaria (34).

En un estudio retrospectivo en 934 pacientes se observó que el realizar la endoscopia dentro de las primeras 13 horas disminuye mortalidad en este grupo, pero no ha demostrado superioridad en pacientes estables. (35) La endoscopia muy temprana aumenta la tasa de detección de lesiones de alto riesgo y la tasa de realización de terapéutica endoscópica pero no ha demostrado mejoría en tasas de resangrado, necesidad de cirugía o tiempo de estancia intrahospitalaria (36).

En un estudio de Laursen y colaboradores que incluyó 12 601 pacientes con hemorragia digestiva alta, se observó que en los pacientes hemodinámicamente estables con un score de ASA menor a 3 el tiempo de realización de endoscopia no influía en la mortalidad, mientras que en pacientes con ASA mayor a 3, hemodinámicamente estables, el tiempo ideal para realizar endoscopia, disminuyendo mortalidad intrahospitalaria, era entre 12-36 horas. En pacientes hemodinámicamente inestables, el tiempo ideal para realizar el estudio endoscópico y disminuir mortalidad fue entre 6 y 24 horas (37).

OBJETIVO

Analizar la influencia del tiempo de realización del estudio endoscópico en el desenlace clínico de los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2017.

HIPÓTESIS

El realizar un estudio endoscópico antes de 12 horas podría influir en los días de estancia intrahospitalaria, tasa de resangrado, requerimiento de transfusiones de concentrados eritrocitarios, necesidad de terapia endoscópica y mortalidad intrahospitalaria.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

Para la realización de este estudio se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en Médica Sur con diagnóstico de hemorragia digestiva alta no variceal de enero de 2015 a diciembre de 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta no variceal que contaran con un estudio de endoscopia digestiva superior.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no contaran con estudio de endoscopia digestiva superior
- Pacientes con hemorragia digestiva alta de origen variceal

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Información incompleta en el expediente
- Reportes de estudio endoscópico no concluyentes
- Pacientes que hayan solicitado alta voluntaria

- Pacientes cuyo diagnóstico fue diferente al de hemorragia digestiva alta de origen no variceal

PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron todas las imágenes y reportes de los estudios de endoscopia digestiva superior realizados en el servicio de endoscopia del hospital Médica Sur dentro del periodo comprendido entre el 1ro de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que presentaron datos sugestivos de hemorragia digestiva alta y se obtuvieron las variables para el estudio. Así mismo se revisaron las bases de censos hospitalarios y se obtuvieron los datos de los pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta de origen no variceal.

Las fuentes de captación de la información fueron las siguientes:

- Expediente electrónico de imágenes y reportes del servicio de endoscopia
- Expediente clínico
- Censos intrahospitalarios

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó un estudio transversal que incluyó a los pacientes adultos con hemorragia digestiva alta no variceal hospitalizados en Médica Sur del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Se realizó la revisión de 3500 archivos fotográficos de endoscopias superiores y se eligieron los casos con evidencia de hemorragia activa no variceal y expediente completo. Se obtuvieron datos demográficos, bioquímicos y clínicos incluyendo la escala de Glasgow-Blatchford, índice de Charlson, clasificación de ASA, tiempo de realización de estudio endoscópico, transfusiones, resangrado, segunda endoscopia, días de estancia intrahospitalaria y muerte. Se dividieron a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a tiempo de estudio endoscópico menor o igual a 12 horas. Se realizó el análisis estadístico entre los grupos con el programa Stata v 14.1.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

De 3500 procedimientos de endoscopia digestiva superior, realizados del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017, se excluyeron 3336 por no tratarse de casos de hemorragia digestiva alta no variceal. En total se presentaron 127 casos de hemorragia digestiva alta no variceal, con 159 estudios endoscópicos realizados por este motivo. Se eliminó un paciente por no contar con información completa y se incluyeron 126 casos de hemorragia digestiva alta en el análisis final.

De 126 pacientes 72 (57%) fueron hombres. La media de edad fue de 69.5 años. El ASA promedio fue de 2.1, índice de Charlson promedio fue 3.8, tiempo promedio de realización del estudio endoscópico fue 8.9 horas (7.1DS). número de transfusiones promedio 1.5 paquetes (2 DS), días promedio de estancia en terapia intermedia UTIM) fue 0.9 (2.3 DS), número de días promedio de estancia en UTI fue de 0.5 (1.6 DS), días de estancia intrahospitalaria promedio fueron 4 (4.4 DS). La hemoglobina promedio de ingreso fue 11g/dl (8.5-13.2), plaquetas 233×10^3 (163-292), creatinina 1.03mg/dl (0.82-1.39), nitrógeno de urea en sangre 32 (18-50), Glasgow Blatchford mediana 8 puntos (5-13).

De 74 pacientes que contaban con albúmina de ingreso el 25% tenía niveles inferiores a 3g/dl, 8% de los pacientes tenían INR mayor a 1.5. 122 pacientes (97%) recibieron IBP previo al estudio endoscópico, 84 pacientes (67%) requirieron terapia endoscópica, 11 pacientes resangraron (9%), 37 pacientes ingresaron a segunda revisión (29%), 67 pacientes se transfundieron (53%).

Se presentaron 86 casos de úlcera péptica (68%) de las cuales 5% fueron Forrest Ia, 10% Forrest Ib, 23% Forrest IIa, 6% Forrest IIb, 7% Forrest IIC y 18% Forrest III.

EL resto de las lesiones fueron 7% por desgarro de Mallory Weiss, 7% lesiones vasculares, 5% neoplasias y 13% otras (esofagitis, gastropatía erosiva). (Tablas 1 y 2)

DIVISIÓN POR ASA

Se dividió a los pacientes en 2 grupos dependiendo del tiempo de realización del estudio endoscópico (menor a 12 horas o mayor a 12 horas) y se compararon los diferentes desenlaces clínicos entre ambos grupos. El 74% de los pacientes ingresaron a estudio endoscópico en menos de 12 horas, la mediana de edad fue 70.5 años, mientras que en el grupo de más de 12 horas fue de 62 años ($p=0.003$). El GBS en los pacientes que ingresaron antes fue mayor que en los que ingresaron después de 12 horas ($p=0.01$). Los niveles de nitrógeno de urea en sangre fueron mayores en los pacientes que ingresaron antes ($p=<0.01$). Hubo necesidad de tratamiento endoscópico en 72% de los pacientes a quienes se les realizó estudio endoscópico antes de 12 horas mientras que solo 50% de los pacientes que ingresaron después de 12 horas requirieron tratamiento endoscópico ($p0.02$), entraron más a segunda revisión ($p 0.04$) y requirieron terapia intensiva en más ocasiones ($p0.03$). Hubo una tendencia en el porcentaje de pacientes transfundidos (57% vs 41% $p 0-09$), no hubo diferencia en administración de inhibidor de bomba de protones previa al estudio endoscópico, resangrado, requerimiento de terapia intermedia, presencia de *H. pylori* o muerte. (Tablas 1 y 2)

Se dividió a los pacientes por puntuación de ASA y tiempo de realización del estudio endoscópico. En total fueron 60 pacientes con ASA menor a 3 que ingresaron antes de 12 horas. No hubo diferencia en requerimiento de terapia endoscópica, resangrado, segunda revisión o internamiento en terapia intermedia. Los pacientes con ASA mayor o igual a 3 ingresaron más a terapia intensiva ($p= <0.001$) y hubo una tendencia a que se transfundieran más ($p=0.052$). (Tabla 3)

Del grupo de pacientes a quienes se les realizó el procedimiento endoscópico después de 12 horas no hubo diferencia en necesidad de segunda revisión, transfusiones, tratamiento endoscópico, o internamiento en terapia intermedia. Los pacientes con ASA mayor o igual a 3 ingresaron más a terapia intensiva ($p=0.03$). (Tabla 4)

PACIENTES CON ASA MAYOR O IGUAL A 3

Finalmente se compararon los pacientes con ASA mayor o igual a 3 que ingresaron antes de 12 horas o después de 12 horas. No hubo diferencia en resangrado, transfusiones, tratamiento endoscópico, internamiento en terapia intensiva o

intermedia o días de estancia intrahospitalaria. Hubo una tendencia a realizar más segundas revisiones endoscópicas en los pacientes a quienes se les realizó el estudio endoscópico antes de 12 horas. (Tabla 5)

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Se presentó un estudio retrospectivo, transversal, unicéntrico, en el que analizaron los casos de hemorragia digestiva alta no variceal internados en el hospital Médica Sur del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Fueron más pacientes del sexo masculino con una media de edad de 69.5 años. La principal causa de sangrado fue la enfermedad úlcero péptica, seguida de desgarro de Mallory Weiss. La mayoría de los pacientes recibieron inhibidores de bomba de protones antes del procedimiento endoscópico, 67% requirieron terapia endoscópica, 29% requirieron segunda revisión, 53% se transfundieron, e presentó resangrado en pacientes (97%) recibieron IBP previo al estudio endoscópico, 84 pacientes (67%) requirieron terapia endoscópica, 11 pacientes resangraron (9%), 37 pacientes ingresaron a segunda revisión (29%), 67 pacientes se transfundieron (53%) y se reportó una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 3%.

Al analizar la influencia del tiempo de realización de endoscopia no encontramos diferencia en tasas de resangrado, días de estancia intrahospitalaria, requerimiento de transfusiones o mortalidad. Los pacientes en quienes se realizó el estudio en las primeras 12 horas de haber ingresado al hospital requirieron más terapia endoscópica y más segundas revisiones, lo que concuerda con la literatura actual. En general los pacientes que ingresaron antes de 12 horas eran pacientes más graves que requirieron más internamientos en terapia intensiva.

Aún en pacientes más graves, con ASA mayor o igual a 3, no encontramos diferencia en tasas de resangrado, días de estancia intrahospitalaria, estancia en unidades críticas, requerimiento de transfusiones o segunda revisión o tratamiento endoscópico. En nuestro hospital la mayoría de los procedimientos se realizaron dentro de las primeras 24 horas que es lo que actualmente estipulan las guías por lo que es esperado que nuestros resultados no reflejen tantas diferencias en los desenlaces. Los estudios en los que se realizan los procedimientos endoscópicos muy tempranos, antes de 12, 8 o 6 horas, no han logrado demostrar un impacto en el desenlace de los pacientes con hemorragia digestiva alta.

ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio retrospectivo no tenemos conflictos éticos.

LIMITACIONES

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el número de pacientes y que es un estudio retrospectivo. Se necesitan estudios multicéntricos y prospectivos en nuestro país que nos permitan conocer mejor el estado actual de la hemorragia digestiva alta no variceal, los datos de alto o bajo riesgo que más se presentan en nuestra población, y así poder identificar a quienes se puedan beneficiar de una terapia endoscópica temprana.

TABLAS

	Grupo completo N=126	Endoscopia <12 N=94	Endoscopia >12h n= 32	P
Edad (años) mediana	69.5 (55-79)	70.5 (58-79)	62 (38.5-72.5)	0.03
Blatchford, mediana IQR	8(5-13)	9.2 (6-13)	6.8 (4-9.5)	0.01
Hb g/dl, media	11 (8.5-13.2)	10.8 (7.9-13.1)	11.7 (9.5-14.1)	0.24
Plaquetas (x10 ³) mediana (IQR)	233 (163-292)	230 (156-287)	259 (173-326.5)	0.10
Creatinina	1.03 (0.82-1.39)	1.035 (0.83-1.4)	0.99 (0.8-1.2)	0.42
BUN	32 (18-50)	37.6 (25.2-52.2)	18.62 (10.8-29.5)	<0.01
ASA	2.1	2.1	2.0	0.54
Indice de Charlson Promedio	3.8 (2.8 DS)	4.0 (2.7 DS)	3.2 (3.1 DS)	0.15
Tiempo de entrada promedio	8.9 (7.1 DS)	5.5 (3.0 DS)	18.9 (6.2 DS)	NA
Número de transfusiones promedio	1.5 (DS 2.0)	1.7 (2.1 DS)	0.9 (.1.3 DS)	0.06
UTIM días Promedio	0.9 (DS 2.3)	1.1 (2.6 DS)	0.5 (1.2 DS)	0.26
UTI días promedio	0 (0-0) 0.5 (DS 1.6)	0.6 (1.7 DS)	0.2 (1.1 DS)	0.22
DEIH promedio	4 (4.4 DS)	4.4 (4.9 DS)	3 (1.9 DS)	0.11

Tabla 1. Características Generales de la población

	Grupo completo N= 126	Endoscopia <12h N= 94	Endoscopia >12h N=32	P
Sexo HOMBRES	72 (57%)	55 (59%)	17 (53%)	0.59
Albumina	74 pacientes Menor 3g/dl → 25 pacientes (34%)	53 pacientes Menor 3g/dl → 18 pacientes (34%)	21 pacientes Menor 3g/dl → 7 pacientes (33%)	0.95
INR	85 pacientes >1.5% = 7 (8%)	64 pacientes >1.5 = 7 (11%)	21 pacientes >1.5= 0	0.11
IBP previo a endoscopia	122 pacientes (97%)	90 pacientes (96%)	32 pacientes (100%)	0.23
Tratamiento endoscópico	84 pacientes (67%)	68 pacientes (72%)	16 pacientes (50%)	0.02
Biopsia	49 pacientes (39%)	34 pacientes (36%)	15 pacientes (47%)	0.28
Resangrado	11 pacientes (9%)	10 pacientes (11%)	1 pacientes (3%)	0.19
Segunda Revisión	37 pacientes (29%)	32 pacientes (34%)	5 pacientes (16%)	0.04
Transfusiones	67 pacientes (53%)	54 pacientes (57%)	13 pacientes (41%)	0.09
UTIM	36 pacientes (29%)	30 pacientes (32%)	6 pacientes (19%)	0.15
UTI	24 pacientes (19%)	22 pacientes (23%)	2 pacientes (6%)	0.03
Muerte	4 pacientes (3%)	4 pacientes (4%)	0 pacientes	0.23

Tabla 2. Desenlaces principales

MAYOR 12H N= 32	ASA 1, 2	ASA 3, 4, 5	P
Resangrado	5%	0%	-
Segunda revisión	4 (18%)	1 (10%)	P 0.55
Transfusiones	32%	60%	0.13
Tratamiento endoscopico	45%	60%	0.44
UTIM	14%	30%	0.27
UTI	0	20%	0.03
Muerte	0	6%	-

Tabla 3. Comparación por ASA en procedimientos endoscópicos posteriores a 12 horas de admisión

MENOR A 12H N=94	ASA 1, 2 N=60	ASA 3,4,5 N= 34	P
Resangrado	5 (8%)	5 (15%)	0.33
Segunda revisión	18 (30%)	14 (41%)	0.27
Transfusiones	50%	71%	0.052
Tratamiento endoscópico	72%	74%	0.84
UTIM	28%	38%	0.32
UTI	12%	44%	<0.001
Muerte	0	0	NA

Tabla 4. Comparación por ASA en procedimiento endoscópico realizados en las primeras 12 horas de admisión.

ASA 3,4,5	MENOS12h	MAS 12h	
Resangrado	15%	0%	0.19
Segunda revisión	41	10	0.067
Transfusiones	71%	60%	0.52
Tratamiento endoscópico	74%	60%	0.41
UTIM	38%	30%	0.63
UTI	44%	20%	0.17
Días de estancia intrahospitalaria	6.1días	4.3 días	0.31

Tabla 5. Pacientes con ASA mayor o igual a 3.

REFERENCIAS

1. Lanas, Angel, Dumonceau, Jean-Marc, Hunt, Richard H., Fujishiro, Mitsuhiro, Scheiman, James M., Gralnek, Ian M., Campbell, Helen E., Rostom, Alaa, Villanueva, Cándid, Sung, Joseph J.. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4, 18020 (2018).
2. Fallah M Prakash C Edmundowicz S Acute Gastrointestinal Bleeding *Medical Clinics of North America* 2000 vol: 84 (5) pp: 1183-1208
3. Tielleman T Bujanda D Cryer B, Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2015 vol: 25 (3) pp: 415-428
4. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013, Apr;48(4):439-47
5. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years *American Journal of Gastroenterology* volume 98, pages 1494–1499 (2003 2017 Apr 25;20(4):425-431.
6. 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 Apr;81(4):882-8
7. Wuerth BA, Rockey DC, Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis, *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1286-1293
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI, Estadísticas de salud en establecimientos particulares, Conjunto de datos: Morbilidad hospitalaria. <http://www.inegi.org.mx>
9. Gonzalez-Gonzalez, José Alberto et al. Factores predictivos de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto no variceal. *Rev. esp. enferm. dig.* [online]. 2011, vol.103, n.4, pp.196-203
10. Yang JY, Lee TC, Montez-Rath ME, Paik J, Chertow GM, Desai M, Winkelmayer WC, Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;23(3):495-506.
11. Shalev A, Zahger D, Novack V, Etzion O, Shimony A, Gilutz H, Cafri C, Ilia R, Fich A. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2012 Jun 14;157(3):386-90
12. Ahmed A, Stanley AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding in the elderly: aetiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 2012 Dec;29(12):933-40.
13. Chen CM, Hsu HC, Chuang YW, Chang CH, Lin CH, Hong CZ. Study on factors affecting the occurrence of upper gastrointestinal bleeding in elderly acute stroke patients undergoing rehabilitation. *J Nutr Health Aging.* 2011 Aug;15(8):632-6.

14. Hideharu Okanobu, Tomotaka Tanaka, Toshihide Ohya Sa1670 Clinical Features of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in the Elderly: Comparison With Younger Patients *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 73, No. 4S : 2011
15. M. Kalafateli, C. K. Triantos, V. Nikolopoulou, Non-variceal Gastrointestinal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis: A Review, *Dig Dis Sci* (2012) 57:2743–2754
16. Hadayat R, Jehangiri AU, Gul R, Khan AN, Said K, Gandapur Endoscopic Findings Of Upper Gastrointestinal Bleeding In Patients With Liver Cirrhosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015 Apr-Jun;27(2):391-4
17. Xian Bao Zhan Xiao Rong Guo Jing Yang Jie Li Zhao Shen J Prevalence and risk factors for clinically significant upper gastrointestinal bleeding in patients with severe acute pancreatitis *Dig Dis*. 2015 Jan;16(1):37-42.
18. Loren Laine, MD, Dennis M. Jensen, MD, Management of Patients with Ulcer Bleeding, *Am J Gastroenterol* 2012; 107:345–360; doi:10.1038/ajg.2011.480
19. Kobayashi et al, Hypovolemic Shock Resuscitation, *Surg Clin N Am* 92 (2012) 1403–1423
20. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21
21. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, et al Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989;30:1704-1707
22. Lau JY , Leung WK , Wu JCY et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding . *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1631 – 40
23. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD005415.
24. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 Nov;174(11):1755-62.
25. Szary NM, Gupta R, Choudhary A, Matteson ML, Arif M, Hammad HT, Bechtold ML. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011; 46: 920–924
26. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis.. *Gastrointest Endosc*. 2010 Dec;72(6):1138-45.
27. T A Rockall, R F Logan, H B Devlin, and T C Northfield, Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage *Gut* 1996; 38: 316-321
28. Blatchford O1, Murray WR, Blatchford A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage *Lancet* 2000; 356: 1318–21
29. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS, A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding *Gastrointest Endosc*. 2011 Dec;74(6):1215-24

30. Abougergi MS¹, Charpentier JP, Bethea E, Rupawala A, Kheder J, Nompoggi D, Liang P, Travis AC, Saltzman JR. Prospective, Multicenter Study of the AIMS65 Score Compared With the Glasgow-Blatchford Score in Predicting Upper Gastrointestinal Hemorrhage Outcomes *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jul;50(6):464-9.
31. Gu et al. Comparison of AIMS65, Glasgow–Blatchford and Rockall scoring approaches in predicting the risk of in-hospital death among emergency hospitalized patients with upper gastrointestinal bleeding: a retrospective observational study in Nanjing, China *BMC Gastroenterology* (2018) 18:98
32. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):42-7.
33. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, *Endoscopy* 2015; 47: 1–46
34. Garg SK, Anugwom C, Campbell J, Wadhwa V, Gupta N, Lopez R, Shergill S, Sanaka MR. Early esophagogastroduodenoscopy is associated with better Outcomes in upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study. *Endosc Int Open*. 2017 May;5(5):E376-E386
35. Lim LG, Ho KY, Chan YH, Teoh PL, Khor CJ, Lim LL, Rajnakova A, Ong TZ, Yeoh KG. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding *Endoscopy*. 2011 Apr;43(4):300-6.
36. Iyad Khamaysi, MD^{a,b}, Ian M. Gralnek, MD, MSHS, FASGE^{a,c,*} Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding Timing of Endoscopy and Ways to Improve Endoscopic Visualization, *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 25 (2015) 443–448
37. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study, *Gastrointestinal Endoscopy* (2016),