

## Artículo Original

# Morbilidad y Mortalidad en Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto que Requirieron Tratamiento Quirúrgico, Atendidos en el Hospital de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, en un Periodo de 5 Años.

Lizola-Hernández Jaime José, Ramírez-González Luis Ricardo, González-Ojeda Alejandro, Fuentes-Orozco Clotilde

31 de Mayo del 2018

### Resumen

**Introducción:** El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) tiene una incidencia de 100/100,000 habitantes por año, y es una de las principales causas de hospitalización y de consulta intrahospitalaria en los servicios de cirugía. El STDA tiene una mortalidad del 6-10 %, siendo la principal causa la úlcera péptica (80 %). En México la información epidemiológica es limitada. El objetivo fue identificar la morbilidad y mortalidad en pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico y fueron atendidos en el Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, en un periodo de 5 años. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo identificando en los expedientes clínicos de 5 años, los pacientes con STDA que fueron atendidos mediante procedimiento quirúrgico. La información fue analizada en el programa estadístico SPSS v15 para Windows. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión; para variables categóricas se utilizaron porcentajes y para variables numéricas media con DS o mediana con rangos máximos y mínimos según la distribución de los datos. **Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes; 14 en 2009, 14 en 2010, 8 en 2011, 8 en 2012, 8 en 2013 y 12 en 2014. Fueron 42 (67 %) hombres y la media de edad fue de  $60.9 \pm 12.03$  años. El tiempo promedio desde el ingreso hasta la realización de la cirugía fue de  $71.6 \pm 4.7$  horas siendo necesario  $4.7 \pm 1.3$  paquetes globulares. La principal causa de STDA fue la enfermedad ulcerosa péptica en el 50 % de los casos, y el principal procedimiento quirúrgico utilizado fue la sutura en el sitio del sangrado en el 55 % de los casos. La complicación hospitalaria más frecuente fue la inestabilidad hemodinámica en 89 %. Se concluye que el STDA que requiere de procedimiento quirúrgico es una emergencia médica que pone en peligro la vida ya que el 89 % de los pacientes presentan inestabilidad hemodinámica, además, la principal causa es la úlcera péptica, que tiene solución en la mayoría de los casos mediante sutura en el sitio de sangrado. *Rev Med Clin 2018;2(2):50-56.*

**Palabras clave:** Sangrado de Tubo Digestivo Alto, Cirugía, Úlcera Péptica.

### Abstract

**Morbidity and Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Who Required Surgical Treatment, Attending at the "Hospital de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente", in a 5 Years Period.**

### Autores:

El Dr. Jaime José Lizola-Hernández es cirujano general adscrito al Hospital Espíritu Santo en Metepec, Estado de México, El Dr. Luis Ricardo Ramírez-González es cirujano general, jefe del servicio de Cirugía General de el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad, El Dr. Alejandro González-Ojeda es cirujano general, Dr. en C., investigador Titular C en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades de el Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad, La Dra. Clotilde Fuentes-Orozco es Dra. en C., investigadora titular A en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica de el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad.

### Correspondencia:

Dr. Jaime José Lizola-Hernández, Melchor Ocampo N 216, Barrio del Espíritu Santo, Metepec, Estado de México, CP 52140, drjaimelizola@gmail.com

**Introduction:** Upper gastrointestinal bleeding (UGB) has an incidence of 100/100,000 persons per year and is one of the main causes of hospitalization and hospital consultation in surgical services. UGB has a mortality of 6-10%, most cases due to peptic ulcer (80%). In Mexico, epidemiological information is scarce. The objective was to identify morbidity and mortality in patients with UGB who required surgical treatment and were treated at the "Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional d Occidente", in a period of 5 years. **Materials and Methods:** A retrospective and descriptive study was conducted, identifying the clinical files in 5 years period, all patients was attended by a surgical procedure. The information was analyzed in the statistical program SPSS v15 for Windows. Measures of central tendency and dispersion were used; for categorical variables we used percentages and for numerical variables means with SD or median with maximum and minimum ranges according to the distribution of the data. **Results:** 63 patients were included; 14 in 2009, 14 in 2010, 8 in 2011, 8 in 2012, 8 in 2013 and 12 in 2014. There were 42 (67%) men and the average age was  $60.9 \pm 12.03$  years. The average time from hospital arrival to the completion of the surgery was  $71.6 \pm 4.7$  hours, patients need  $4.7 \pm 1.3$  globular in average. The main cause of UGB was peptic ulcer in 50% of cases, and the main surgical procedure used was suture at the site of bleeding in 55% of cases. The most frequent hospital complication was hemodynamic instability in 89%. We conclude that UGB that requires surgery is a medical emergency that endangers life since 89% of patients have hemodynamic instability, in addition, the main cause is peptic ulcer that has solution in most cases by suture at the site of bleeding.

**Key Words:** Upper Gastrointestinal Bleeding, Surgery, Peptic Ulcer.

## I. INTRODUCCIÓN

EL sangrado gastrointestinal (SGI) puede presentarse de manera aguda o crónica, este puede poner en peligro la vida o la calidad de esta. Se ha reportado una incidencia de 100 casos por 100 000 habitantes por año y continúa siendo una de las principales causas de hospitalización y de consulta intrahospitalaria; sobre todo en los casos agudos; al servicio y manejo de cirujanos generales. El SGI se define como alto y bajo, basados en la relación que tenga el tubo digestivo con el ligamento de Treitz. Cuando el SGI se origina por arriba del ligamento de Treitz tiene una mortalidad del 6-10 %, esta se relaciona principalmente con comorbilidades de los pacientes; determinándose como la principal causa de sangrado que lleva a la muerte, la enfermedad por úlcera péptica (80 %).<sup>1</sup>

En México la información epidemiológica es limitada con relación a este padecimiento. Por ejemplo, en el Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Durango, la tasa anual de prevalencia reportada es de 46.6 casos por 1000 egresos hospitalarios.<sup>2</sup> En una revisión retrospectiva de todos los trabajos presentados

en congresos nacionales de gastroenterología en México entre 1995 y 2002, en los que se reportan las causas de hemorragia del tubo digestivo alto diagnosticadas por endoscopia en una muestra de 3,437 pacientes reportan como causa principal la gastropatía erosiva (34.7%), seguida por la úlcera gástrica (24%) y la úlcera duodenal (18%).<sup>3</sup> En relación a la mortalidad reportada en México asociada a este padecimiento tenemos tasas variables que van desde 3% en el Hospital Español, 3.7% en Hospital Médica Sur, 9% en Hospital General de México y 14% en el Hospital Universitario de la UANL en Monterrey.<sup>4</sup>

El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) es una patología caracterizada por sangrado de etiología multifactorial, y puede poner en riesgo la vida del que la padece. Su incidencia y prevalencia es alta, y ocupa una de las principales causas de atención en servicios de urgencias.

El STDA incluye al esófago, estómago y duodeno, y puede manifestarse con hematemesis, melena o ambas y ocasionalmente hematoquecia, o la presencia de sangre en un paciente con sonda nasogástrica.<sup>5</sup> Puede llevar al estado de choque dependiendo del volumen y rapidez con que se presente la pérdida sanguínea.<sup>6-9</sup>

Las causas más frecuentes de STDA inclu-

yen: enfermedad ulcerosa péptica, desgarro de Mallory-Weiss, gastritis por estrés, lesión de Dieulafoy, várices gastroesofágicas y causas poco comunes.<sup>10-20</sup>

El STDA constituye un fenómeno frecuente en el servicio de cirugía general del Hospital de Especialidades; Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, Jalisco México. Siendo este centro un sitio de referencia a nivel regional (los estados de Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán). En este centro de atención hospitalaria se brinda asistencia de salud a más de 1 millón de derechohabientes al año y se brinda la atención correspondiente en alta calidad y especialización médica. A la fecha no contamos con un escenario claro con relación a la población que ha sido manejada tanto en su diagnóstico como en el tratamiento del STDA por nuestro servicio. Por lo tanto, este trabajo servirá de plataforma con relación al estudio futuro (en un segundo proyecto), de la asociación que existe entre las variables estudiadas (factores de intervención) y los resultados mostrados en el mismo.

El objetivo de este estudio es identificar la morbilidad y mortalidad en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto que requirieron tratamiento quirúrgico, atendidos en el Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente; en población correspondiente a los 5 años previos. Como objetivo secundario describimos la frecuencia de las complicaciones secundarias a la intervención quirúrgica en pacientes con STDA.

## II. SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que incluyó a todos los pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico por fracaso de medidas conservadoras (tratamiento médico, endoscópico o de radiología intervencionista) en el servicio de Cirugía General del HE CMNO, IMSS en Guadalajara, Jalisco, y que fueron tratados entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014. Para ser incluidos en el análisis del estudio tenían que tener una expectativa de vida mayor a 6 meses y no tener enfermedad crónica en estadio ter-

minal. Se excluyeron pacientes sin seguimiento clínico por parte del servicio de Cirugía General del HE CMNO del IMSS, y aquellos que no contaron con expediente clínico para obtener variables de seguimiento.

Se obtuvieron todos los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, días de estancia hospitalaria desde el ingreso hasta el momento de la cirugía, número de paquetes globulares transfundidos en el mismo periodo de tiempo, causa del STDA (enfermedad ulcerosa péptica, desgarro de Mallory-Weiss, gastritis por estrés, lesión de Dieulafoy, várices gastroesofágicas, cáncer gástrico, hemobilia, fístula aortoduodenal) confirmada por estudio diagnóstico (endoscopia de tubo digestivo alto, angio-TC, angiografía ó gamagrama con eritrocitos marcados con Tc99, según el caso), tipo de tratamiento médico, intervencionista y quirúrgico, complicaciones agudas del STDA y otras complicaciones asociadas al STDA y mortalidad. El análisis estadístico fue descriptivo e incluyó medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos. Los resultados fueron expresados como proporción para las variables categóricas, y media con desviación estándar ó mediana con rangos máximos y mínimos para las variables numéricas según su distribución de normalidad. Los análisis fueron realizados con programa estadístico SPSS v15 para Windows.

## III. RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico; 14 en 2009, 14 en 2010, 8 en 2011, 8 en 2012, 8 en 2013 y 12 en 2014. Fueron 42 (67%) hombres y la media de edad fue de  $60.9 \pm 12.03$  años (Tabla 1).

La principal causa de STDA fue la enfermedad ulcerosa péptica en 33 (50%) pacientes. El método diagnóstico más utilizado fue la endoscopia de tubo digestivo alto en 56 (89%) casos. Dentro de las opciones de tratamiento médico utilizado es importante señalar que a pesar de que el 100% de los pacientes recibió inhibidores de bomba de protones, 9 (15%) pacientes requirieron el empleo de tratamiento conjunto ya sea

con Octreotide en el 6 (10%) casos o propanolol en 3 (5%) casos, esto según el origen y causa del STDA. De las opciones de tratamiento intervencionista, únicamente dos fueron utilizadas, la inyección de epinefrina en 22 (35%) pacientes y bandeado endoscópico en 2 (3%).

El tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario al inicio del tratamiento quirúrgico fue de  $71.6 \pm 4.7$  horas, siendo necesario el uso de  $4.7 \pm 1.3$  paquetes globulares por paciente.

Con relación al tratamiento quirúrgico, 36 (55%) recibieron tratamiento con sutura primaria del sitio de sangrado, sin embargo, esto tiene relación con la principal causa de sangrado identificada en este estudio (Tabla 1). En 33% de los pacientes se requirió un doble procedimiento en el mismo tiempo quirúrgico y, en 17% de los pacientes, aunque fueron laparotomizados no se les realizó ninguna intervención específica para cohibir el sangrado.

En la figura 1 se muestra la morbi-mortalidad de los pacientes. La inestabilidad hemodinámica fue la complicación más frecuente presentada en 56 (89%) de los pacientes, seguida de desequilibrio ácido-base en 27 (43%), infección del torrente sanguíneo en 4 (38%) y falla renal aguda en 24 (32%). La morbilidad global se presentó en el 50.5% de la población, y la mortalidad ocurrió en 14 (22%) pacientes, ocurriendo esta en un tiempo medio de 3.7 meses después de la cirugía.

#### IV. DISCUSIÓN

Se estima una mortalidad aproximada de 6%-10% en series internacionales y del 3%-14% en series nacionales (tanto en pacientes tratados por asistencia pública como privada) de pacientes que presentan sangrado de tubo digestivo alto, y está determinada por la comorbilidad de los pacientes.<sup>1,2</sup> En nuestro estudio encontramos una mortalidad de 22%, superior a lo reportado en otras series, sin embargo nosotros tomamos en cuenta que estos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente una vez agotadas las opciones terapéuticas tanto médicas como las mínimamente invasivas.<sup>21-28</sup>

Variable	n= 63 (%)	%
<b>Edad<sup>a</sup></b>	$60.9 \pm 12.03$	
<b>Sexo</b>		
Hombre	42	67
Mujer	21	33
<b>Tiempo ingreso-cirugía en horas<sup>a</sup></b>	$71.6 \pm 4.7$	
<b>Paquetes globulares transfundidos<sup>a</sup></b>	$4.7 \pm 1.3$	
<b>Causas del STDA</b>		
Enfermedad ulcerosa péptica	33	50
Desgarro de Mallory-Weiss	1	2
Gastritis por estrés	10	16
Lesión de Dieulafoy	2	3
Várices gastroesofágicas	3	5
Cáncer gástrico	9	14
Hemobilia	2	3
Fístula aortoduodenal	3	5
<b>Método utilizado para el diagnóstico</b>		
Endoscopia de tubo digestivo alto	56	89
Angiotomografía computada	6	10
Angiografía	1	1
<b>Tratamiento médico utilizado</b>		
Inhibidores de bomba de protones	63	100
Octreotide	6	10
Propanolol	3	5
<b>Tratamiento intervencionista</b>		
Ninguno	39	62
Inyección de epinefrina	22	35
Bandeo endoscópico	2	3
<b>Tratamiento quirúrgico</b>		
Sutura en sitio de sangrado	36	55
Ligadura de 3 puntos arteria gastroduodenal	1	2
Corto circuito distal espleno-renal	2	3
Cáncer gástrico	9	14
Gastrectomía distal	1	2
Linfadenectomía D2	2	3
Ligadura selectiva en caso se hemobilia	3	5
Fístulas Aortoduodenales	3	5
Reparación primaria mediante abordaje abierto		
Bypass extraanatómico		

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Con relación a este último punto es importante señalar que solo el 38% recibió una opción intervencionista mínimamente invasiva, esto probablemente represente una limitante en la oferta terapéutica de nuestra institución y puede ser objeto de estudio para identificar si tal carencia impacta en la mortalidad por encima de la esperada para esta patología. Un dato importante que no suelen mencionar las series consultadas es el tiempo promedio en el que los pacientes fallecen, nosotros encontramos que este corresponde a 3.7 meses.

Con relación a la principal causa de sangrado de tubo digestivo alto encontramos cifras que coinciden con las series internacionales,<sup>1</sup> siendo la principal en nuestro estudio la enfermedad ulcerosa péptica en el 50% de los casos (comparada con el 80% reportado en otras series internacionales), sin embargo, contrasta con la reportada por estudios mexicanos donde identifican como causa principal la gastropatía erosiva en un 34.7% de los casos.<sup>2</sup>

Dentro de la morbilidad probablemente valdría la pena ser más detallado y específico en estudios posteriores sobre todo para determinar

la relación que tiene la presentación de complicaciones o comorbilidades tanto prequirúrgicas como postquirúrgicas en el desenlace de nuestros pacientes.

La limitante más importante de nuestro estudio es el diseño retrospectivo, con lo cual es muy probable que no pudiéramos identificar todas las variables asociadas a morbi-mortalidad en pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto tratados mediante procedimientos quirúrgicos, además, la población estudiada es pequeña, lo cual no nos permitió realizar un análisis bivariable o multivariable que permitiera identificar factores de mal pronóstico o asociados a morbi-mortalidad en esta población.

Podemos concluir que los resultados de nuestro estudio nos permiten diseñar en un futuro estudios de asociación o causalidad para determinar las variables que influyen en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con sangrado de tubo digestivo alto sometidos a tratamiento quirúrgico, probablemente evaluando las carencias con las que contamos en relación con opciones terapéuticas de mínima invasión.

Variable	n= 63	%
<b>Falla renal aguda</b>	20	32
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	56	89
<b>Desequilibrio hidroelectrolítico</b>	27	43
<b>Infección del torrente sanguíneo</b>	24	38

Figura 1. Resultados clínicos de morbilidad en los pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto tratados mediante cirugía

## REFERENCIAS

1. Sung JY, Tsoi KKF, Ma TKW, Yung M-Y, Lau JYW, Chiu PWY. Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):84-89. doi:10.1038/ajg.2009.507.
2. Rodríguez Hernández H, Loera Ontiveros E, Almaráz Larreta C, Jiménez Ramírez N, Solano Ramírez A, Jacobo Karam JS. [Peptic ulcer with hemorrhage. An analysis of hospital discharges]. *Rev Gastroenterol Mex.* 64(1):6-11. doi:10532115.

3. Tamayo-de la Cuesta JL, Castañeda A, García R et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo proximal. Definición, epidemiología, etiología, fisiopatología. *Rev Gastroenterol mex.* 2007;72(4):397-398.
4. Cárdenas-Rincón SA, Salinas D, Garza-Galindo A, Maldonado-Garza HJ G-GJ. Sangrado de tubo digestivo alto no variceal intra y extra hospitalario en el adulto mayor. *Rev Gastroenterol mex.* 2006;71(4):110.
5. Walker TG, Salazar GM, Waltman AC. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1191-1201. doi:10.3748/wjg.v18.i11.1191.
6. Salud S de. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia aguda del tubo digestivo alto no variceal, en los tres niveles de atención. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2008.
7. WRIGHT A, RIKKERS L. Current Management of Portal Hypertension. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(7):992-1005. doi:10.1016/j.gassur.2004.09.028.
8. K. P. Management of Acute Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding A National Clinical Guideline. (Network S intercollegiate G, ed.). Scotian: SIGN; 2008.
9. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, et al. Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(3):234-239. doi:10.1016/j.cgh.2011.07.025.
10. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014;94(1):43-53. doi:10.1016/j.suc.2013.10.004.
11. Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Development and Validation of a New Questionnaire for the Evaluation of Upper Gastrointestinal Symptoms in the Elderly Population: A Multicenter Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65A(2):174-178. doi:10.1093/gerona/glp073.
12. Mallory GK WS. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting. *Am J Med Sci.* 1929;178:12.
13. Yardley JH HT. Textbook of Gastroenterology. 2a ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 2001.
14. Baxter M, Aly E. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(7):548-554. doi:10.1308/003588410X12699663905311.
15. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic Prophylaxis of Bacterial Infections in Cirrhotic Inpatients: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(2):193-200. doi:10.1080/00365520310000690.
16. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *Am J Surg.* 1983;145(1):30-33.
17. Imperiale TF, Carlos Teran J, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1289-1294. doi:10.1016/0016-5085(95)90590-1.
18. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1062-1071.
19. Wu JCY, Sung JYY. Pharmacologic Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(4):671-679. doi:10.1016/j.giec.2011.07.008.
20. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet (London, England).* 1990;336(8708):153-156.
21. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;345(9):647-655. doi:10.1056/NEJMoa003223.
22. Gluud LL, Klingenberg SL LE. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. doi:10.1002/14651858.
23. Barkun AN. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009.
24. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(4):568-573.

25. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2004;126(2):441-450.
26. Loffroy R, Rao P, Ota S, De Lin M, Kwak B-K, Geschwind J-F. Embolization of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(6):1088-1100. doi:10.1007/s00270-010-9829-7.
27. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD, et al. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 2018;21(1):136-143. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
28. Czymek R, Großmann A, Roblick U, et al. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(115):768-773. doi:10.5754/hge10466.