

Aproximación A. El tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva alta con inhibidores de la bomba de protones debería administrarse a todos los pacientes desde el mismo ingreso y antes de la endoscopia

Fernando Borda Celaya^a y Ana Borda Martín^b

Servicio de Aparato Digestivo. ^aHospital de Navarra. Pamplona. España. ^bClínica Universitaria. Pamplona. España.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta (HDA) es un proceso grave, que potencialmente puede comprometer la vida del paciente. Sigue manteniendo una elevada incidencia, y es una de las urgencias hospitalarias más frecuentes en nuestra especialidad¹⁻⁴.

En la HDA el principal objetivo terapéutico es conseguir la hemostasia de la lesión causante, previo diagnóstico mediante una gastroscopia urgente. La hemostasia definitiva se consigue, en la gran mayoría de los casos, o bien espontáneamente o a través de diversas técnicas de endoscopia terapéutica. Actualmente es poco frecuente la necesidad de emplear otros métodos, como la embolización del vaso sangrante mediante radiología intervencionista, o tener que recurrir a la cirugía².

Además de las distintas variantes terapéuticas de hemostasia directa, el empleo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) desempeña un importante papel dentro del tratamiento de estos pacientes sangrantes.

FUNDAMENTO RACIONAL PARA EL EMPLEO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

La HDA se produce por la efracción de una estructura vascular, debida a una erosión/ulceración gastroduodenal o a alteraciones anatómicas vasculares: angiomas, varices, lesión de Dieulafoy, etc. La hemorragia pone en marcha una serie de mecanismos dirigidos a la formación del

coágulo, que consiga una hemostasia, primero provisional y posteriormente definitiva.

Desde hace 20 años⁵ se sabe que la secreción gástrica, a través del ácido clorhídrico y la pepsina, altera los mecanismos de formación del coágulo, afecta a la agregación plaquetaria y acelera la fibrinólisis, lo que facilita la persistencia y/o recidiva del sangrado^{6,7}. En estas circunstancias, el mantenimiento de un pH intragástrico > 6 prolonga el período de agregación plaquetaria y el coágulo de fibrina⁵.

Se ha comprobado que la administración de omeprazol y pantoprazol en bolos de 80 mg i.v., seguidos de perfusión i.v. de 8 mg/h alcanza rápidamente un pH gástrico > 6 y lo mantiene durante más del 90% del tiempo de administración⁸⁻¹⁰. Por ello, además del efecto sobre la cicatrización de las lesiones, los IBP facilitarían la obtención de una hemostasia definitiva.

EVIDENCIA DEL BENEFICIO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES POR VÍA INTRAVENOSA EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR ULCUS GASTRODUODENAL

Actualmente contamos con abundantes datos que confirman el beneficio de la administración i.v. de IBP en los pacientes con úlcera gastroduodenal sangrante, que se pueden resumir en dos metaanálisis publicados en 2005¹¹ y 2007¹². Nos centraremos en el metaanálisis más reciente, realizado por Leontiadis¹², que incluye 24 trabajos aleatorizados con un total de 4.373 pacientes. En el grupo tratado con IBP se registra una significativa reducción del índice de resangrado (el 10,6 frente al 17,3% en el grupo control) (odds ratio [OR] = 0,61; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48-0,71), así como de la necesidad de repetir el tratamiento endoscópico (el 5,6 frente al 15,7%;

Correspondence: F. Borda.
Olite 37, 7.º Izqda. 31004 Pamplona. España.
Correo electrónico: bordafernando@yahoo.es

OR = 0,32; IC del 95%, 0,20-0,51) y de la tasa de cirugía (el 6,1 frente al 9,3%; OR = 0,49; IC del 95%, 0,37-0,65). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global entre los grupos IBP y control (OR = 1,01; IC del 95%, 0,74-1,40), probablemente debido a que los pacientes con HDA no fallecen, en su mayoría, por causas debidas al sangrado directamente, si no por complicaciones relacionadas con su elevada comorbilidad^{2,13-16}.

La confirmación de la utilidad de los IBP en la hemorragia por ulcus no debe hacernos olvidar que estos fármacos no actúan directamente en la detención del sangrado, por lo que en ningún caso retrasan o sustituyen a las medidas de resucitación/estabilización del paciente. Tampoco su uso debe demorar la práctica lo más precoz posible de la endoscopia diagnóstica, ya que su papel no es reemplazar si no complementar al tratamiento endoscópico, cuando esté indicado.

EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES POR VÍA INTRAVENOSA, ¿SE DEBE INDICAR «DE ENTRADA» EN TODAS LAS HEMORRAGIAS DIGESTIVAS ALTAS, ANTES DE LA GASTROSCOPIA?

Se ha publicado algún trabajo que, basado en criterios clínico-analíticos, intenta predecir el riesgo de resangrado y la gravedad o mortalidad de los pacientes con HDA, antes de efectuarse la gastroscopia¹⁷⁻¹⁹. No obstante, la endoscopia urgente sigue siendo el método diagnóstico que nos facilita mayor información sobre la causa del sangrado y la presencia o no de signos de hemostasia, según la clásica estratificación de Forrest². La presencia de sangrado activo, lesión con vaso visible o coágulo adherido se acompaña de un significativo aumento en la probabilidad de persistencia o recidiva hemorrágica, frente a las úlceras con hemostasia negra o fondo limpio²⁰.

En un intento de rentabilizar mejor el empleo de IBP en la HDA, se ha planteado el dilema de a quién administrar el tratamiento con inhibidores. Una primera posibilidad, que defenderemos en este artículo, es la de administrar IBP «de entrada» en la totalidad de las HDA, antes de realizar la gastroscopia. Una vez valorado el riesgo de persistencia o recidiva hemorrágica tras la endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, se podría suprimir la administración de IBP i.v. en altas dosis en los casos de lesiones sin signos de alto riesgo de resangrado. La otra alternativa sería esperar al diagnóstico endoscópico y limitar el tratamiento con IBP a los casos que presentasen un mayor riesgo de recidiva hemorrágica. La situación ideal ante el paciente sangrante es efectuar una gastroscopia urgente, inmediatamente después de su ingreso y estabilización. En estas circunstancias, comunes a la práctica totalidad de los hospitales terciarios, no se presenta ningún tipo de «dilema», ya que la endoscopia urgente no plantea ningún retraso con respecto a la posibilidad de iniciar el tratamiento con IBP. Sin embargo, es frecuente que los hospitales comarcales, que en la Comunidad de Navarra atien-

den al 29% de la población, no dispongan durante las 24 h del día de la posibilidad de realizar una endoscopia urgente. En estas situaciones reviste una suma importancia la decisión de iniciar un tratamiento adyuvante «de entrada» en todos los pacientes con HDA. Por todo ello, creemos que la formulación más correcta de la pregunta sería: ¿Hay que administrar IBP durante la demora entre el ingreso y la realización de la gastroscopia? A continuación detallaremos una serie de argumentos a favor del empleo inicial de IBP.

BENEFICIO TEÓRICO DE ADMINISTRAR «DE ENTRADA» INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN TODAS LAS HEMORRAGIAS DIGESTIVAS ALTAS

Fisiopatológicamente, la alcalinización del pH intragástrico mediante los IBP estaría indicado en todo tipo de HDA, causadas por erosiones, ulceraciones, lesiones vasculares e incluso varices gástricas. Al menos de un modo teórico se facilitaría la hemostasia provisional y se favorecería el mantenimiento del coágulo, con lo que se ayudaría a la consecución de una hemostasia definitiva⁵⁻⁷. En la revisión de la literatura médica, no hemos podido encontrar ningún trabajo aleatorizado que estudie este posible efecto beneficioso del empleo de IBP en sangrados por lesiones no ulcerosas. Este beneficio de los IBP en cualquier tipo de lesión sangrante quedaría relegado, por tanto, al plano teórico, hasta que no se efectúen estudios que confirmen su utilidad en la práctica clínica.

Con respecto a la utilidad de la administración de IBP previa a la gastroscopia, los datos publicados son mucho más escasos y, por tanto, la evidencia científica disponible es mucho más limitada²¹⁻²⁵, y con resultados no concordantes. En el año 2006 se publicó un metaanálisis de la Biblioteca Cochrane que estudia los resultados obtenidos, tras comparar a los pacientes tratados con IBP antes de la gastroscopia con un grupo control²⁶. Este metaanálisis únicamente ha podido incluir 5 trabajos aleatorizados. De ellos, sólo dos se han publicado en los últimos años: 2001²⁷ y 2005²⁸ (China), presentados en forma de resumen. El resto corresponde a 1992 (Gran Bretaña)²⁹, 1995 (Turquía)³⁰ y 1996 (Polonia)³¹. El total de casos incluidos es de 1.512 hemorragias no seleccionadas, y no se han podido analizar las diferencias en cuanto a unidades de sangre transfundida ni a estancia hospitalaria. Tampoco se ha tenido en cuenta la comorbilidad que presentaban los pacientes. Los 5 estudios cumplieron con el test de homogeneidad para poder ser incluidos en un metaanálisis, pero al revisarlos detenidamente, observamos claras diferencias en varias de sus características. Sin pretender ser exhaustivos, comentaremos alguna divergencia en los criterios de inclusión/exclusión: tres trabajos excluyen los casos con hemorragia grave y dos no lo hacen, dos estudios incluyen sangrados por varices esofágicas, uno excluye los pacientes que toman aspirina y las HDA en pacientes ya ingresados. La proporción de sangrados por ulcus duodenal es muy variable entre los 5 artículos: 100,

TABLA I. Diferencias entre el grupo tratado de entrada con IBP y el grupo control

Parámetro	IBP (%)	Control (%)	p
Resangrado	8	15	0,056
Necesidad de cirugía	2	6	0,04
Mortalidad	2	6	0,04
Duración del ingreso (días)	4	5	0,03

IBP: inhibidores de la bomba de protones.
Modificado de Keyvani et al²¹.

75, 44, 42% y no consta. El tratamiento con IBP se llevó a cabo con lansoprazol v.o. en un trabajo y omeprazol i.v. en cuatro. Creemos muy importante subrayar que tan sólo en uno de los trabajos²⁸ se administró omeprazol en las dosis consideradas como «altas», que aseguran un pH gástrico > 6, lo que ha podido influir en los resultados finales. El grupo control se trató con placebo en tres trabajos y con ranitidina i.v. en los dos restantes. Finalmente, el tratamiento endoscópico, fundamental para conseguir una hemostasia permanente se aplicó de modo desigual. No se menciona cómo se llevó a cabo en dos estudios, en otros dos se efectuó «sólo en casos de sangrado activo» y en otro si se apreciaban signos endoscópicos con alto riesgo de resangrado.

El metaanálisis de la Cochrane²⁶, al igual que el metaanálisis global de Leontiadis, previamente comentado, en el que no se estudiaba el momento de la administración de los IBP con respecto a la endoscopia, registra una mortalidad global prácticamente idéntica en los 2 grupos. Se observa un efecto beneficioso del empleo de IBP «de entrada», con una significativa disminución de los signos de sangrado reciente hallados en la posterior gastroscopia (el 37,2 frente al 46,5%; OR = 0,67; IC del 95%, 0,54-0,84). Asimismo, la administración inicial de IBP obtiene unas menores tasas de resangrado (el 13,9 frente al 16,6%; OR = 0,81; IC del 95%, 0,61-1,09), con una mínima reducción de la cirugía (el 9,9 frente al 10,2%; OR = 0,96; IC del 95%, 0,68-1,35). Cabe la posibilidad de que la falta de significación estadística registrada en algunos parámetros pueda deberse a un tamaño muestral insuficiente, como ya sugieren algunos autores de los trabajos incluidos²⁹. Hemos calculado el número de pacientes necesarios para igualar en un estudio los resultados obtenidos en el metaanálisis global de Leontiadis¹². Para reducir en un 30% las tasas de resangrado y de cirugía, con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, en un contraste bilateral, calculando una frecuencia de etiología ulcerosa en la HDA del 60% y con una estimación de pérdidas del 10%, sería necesario incluir en cada grupo 1.790 pacientes para el resangrado y 3.275 para alcanzar una significativa reducción de las necesidades de cirugía. Recordamos que el número total de pacientes incluidos en el estudio del empleo preendoscópico de los IBP fue de tan sólo 1512. Por todo ello, consideramos que los resultados obtenidos son insuficientes, y se precisan amplios estudios multicéntricos con estrictos criterios de inclusión-exclusión e idéntica pauta de tratamientos para poder contar con una evidencia científica concluyente.

TABLA II. Ventajas de los IBP i.v. administrados «de entrada» a todas las HDA

Teórico efecto beneficioso sobre la hemostasia en todo tipo de HDA
Reducción significativa de los signos endoscópicos de alto riesgo de sangrado
Reducción de la necesidad de tratamiento endoscópico
Mejoría (no significativa) de las tasas de resangrado y cirugía. ¿Tamaño muestral insuficiente?

HDA: hemorragia digestiva alta; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Hace tan sólo unos meses Lau et al²³ publicaron los datos completos del estudio incluido como resumen en el metaanálisis²⁸. De este trabajo destacaremos que el tratamiento «de entrada» con IBP confirma la significativa reducción de la necesidad de efectuar tratamiento endoscópico (el 19,1 frente al 28,4%; p = 0,007) y aumenta el porcentaje de pacientes cuyo ingreso hospitalario fue inferior a 3 días (el 60,5 frente al 49,1%; p = 0,003), con un número necesario de tratamientos (NNT) con IBP de tan sólo 5,5 para obtener un caso adicional de «corta estancia hospitalaria».

En un reciente trabajo canadiense, y con las limitaciones que conlleva el diseño de tipo retrospectivo, los resultados alcanzados con el empleo preendoscópico de IBP muestran una significativa reducción de las complicaciones del sangrado (el 13,2 frente al 25% del grupo control; p = 0,05; OR = 0,48; IC del 95%, 0,25-0,90)²¹. En la tabla I se detallan los resultados obtenidos en cuanto a tasas de resangrado, necesidad de cirugía, mortalidad y duración del ingreso.

Las ventajas del empleo de IBP en todas las HDA, previamente a la gastroscopia, se resumen en la tabla II.

INCONVENIENTES DE LA ADMINISTRACIÓN «DE ENTRADA» DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los inconvenientes de la generalización del tratamiento con IBP podrían partir de los posibles efectos secundarios e interacciones del fármaco, así como del coste económico de su prescripción.

El inconveniente de los posibles efectos secundarios también estaría presente si restringiéramos los IBP a los casos endoscópicos con alto riesgo de sangrado, aunque en este caso afectaría a un menor número de pacientes. Todos los IBP han demostrado ser fármacos muy seguros, con muy pocos efectos secundarios³². Las principales interacciones descritas han sido con los antagonistas de la vitamina K, con una frecuencia de 0,09 casos/millón de envases prescritos para el omeprazol y de 0,11/millón para lansoprazol y pantoprazol. Las interacciones con benzodiazepinas y fenotioínas son todavía más infrecuentes³³.

En cuanto al coste del tratamiento con IBP, se han publicado análisis teóricos de coste/efectividad claramente favorables a su empleo inicial, preendoscópico en la HDA. En un trabajo que aplica los costes de Alabama (Estados Unidos), el beneficio teórico por 1.000 pacientes tratados

TABLA III. Coste del tratamiento y efecto económico sobre la estancia hospitalaria

Coste del tratamiento

Bolos 80 mg + infusión 8 mg/h durante 10 h (rango, 2-18) = 4 ampollas de 40 mg
El coste «oficial» de la ampolla de esomeprazol es de 10,5 euros
El coste medio «oficial» del tratamiento es de 42 euros

Efecto económico sobre la estancia hospitalaria

El NNT para ahorrar al menos un día de ingreso es de 5,5*
Coste para evitar al menos un día de ingreso:
NNT × coste del tratamiento: 5,5 × 42 euros = 231 euros
Coste del ingreso en el Hospital de Navarra para el GRD «hemorragia digestiva alta» = 289 euros/día
Ahorro por paciente con el tratamiento de IBP: coste de un día de ingreso (289 euros) – 231 euros = 58 euros

GRD: grupos relacionados por el diagnóstico; NNT: número necesario de tratamientos.

*Tomado de Lau et al²³.

se estimó en una reducción de 40 resanrados y 9 intervenciones quirúrgicas, con una disminución total de 223 días de ingreso hospitalario, con lo que se calcula un ahorro de 920 dólares por paciente³⁴. El cálculo de los costes es muy variable entre los diferentes países y sistemas sanitarios, por lo que en otro estudio realizado por los mismos autores, pero aplicando las tarifas de Canadá, el beneficio económico se redujo a 20,7 dólares canadienses por paciente tratado³⁵.

Hemos querido efectuar una aproximación económica, basada en los costes de la estancia hospitalaria en nuestro medio. En los centros que no disponen de endoscopia urgente, el tratamiento con IBP se aplicaría durante la demora entre el ingreso y la endoscopia (entre 2 y 18 h; media, 10 h). Las necesidades de medicación serían un bolo inicial de 80 mg más infusión de 8 mg/h durante 10 h (4 ampollas de 40 mg). El coste «oficial» de una ampolla i.v. de esomeprazol es actualmente de 10,5 euros, por lo que el coste «oficial» total del tratamiento con IBP ascendería a 42 euros por paciente. El coste «real» puede variar entre los distintos centros y comunidades, pero en general la adquisición hospitalaria de medicamentos se realiza mediante lotes o conciertos entre la industria farmacéutica y las administraciones públicas, por lo que el coste «real» del IBP puede ser sensiblemente inferior al «oficial». Si nos basamos en el más reciente estudio aleatorizado publicado, el NNT para reducir en al menos un día la estancia hospitalaria es de 5,5²³. A partir de estos datos, resumimos en la tabla III los cálculos efectuados para determinar el ahorro que supone el tratamiento «de entrada» con IBP en función de la reducción del ingreso hospitalario. Según estos resultados, el tratamiento preendoscópico con IBP supone un beneficio económico de 58 euros por paciente. Este ahorro se incrementaría notablemente si se aplicase el coste «real» del tratamiento con IBP.

En conclusión, los escasos datos disponibles en la literatura médica, referentes a la administración de IBP antes de la práctica de la endoscopia, muestran una serie de ventajas, sin ningún inconveniente destacable, incluso en términos de coste/efectividad. Por todo ello, y hasta no disponer de mayor evidencia científica, aconsejamos su empleo «de entrada» en la HDA, ya que de este modo

apoyamos la opción terapéutica que parece mas favorable para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:206-10.
- Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:70-85.
- Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EAJ, Bartelsman JF, Meulen JHP, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999;44:331-5.
- Dimaio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2007;17:253-72.
- Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsine on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastrointestinal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1978;74:38-43.
- Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O'Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut.* 1989;30:1704-7.
- Patchett SE, O'Donoghue DP. Pharmacological manipulation of gastric juice: thrombelastographic assessment and implications for treatment of gastrointestinal hemorrhage. *Gut.* 1995;36:358-62.
- Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:351-7.
- Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med.* 1996;69:25-31.
- Udd M, Toyri J, Miettinen P, Vanninen E, Mustonen H, Julkunen R. The effect of regular and high dose of omeprazole on the intragastric acidity in patients with bleeding peptic ulcer treated endoscopically: a clinical trial with continuous intragastric pH monitoring. *Eur J Gastroenterol.* 2005;17:1351-6.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Farhat KL, Kavegi IE. Treatment with proton bomb inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:11-25.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton bomb inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:286-96.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-21.
- Branicki FJ, Coleman SY, Fok PJ, Pritchett CJ, Fan ST, Lai EC, et al. Bleeding peptic ulcer: a prospective evaluation of risk factors for rebleeding and mortality. *World J Surg.* 1990;14:262-9.
- Paimela H, Paimela R, Luosujarvi E, Kivilaakso E. Current features of peptic ulcer disease in Finland. Incidence of surgery, hospital admissions and mortality for the disease during the past twenty-five years. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:399-403.
- Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EAJ, Geraerds AM, Tijssen JGP, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding. Did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1494-9.
- Barkun A, Bardou M., Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003;139:843-57.
- Editorial. Rockall redux: retracted or redacted? *Gastrointest Endosc.* 2006;63:613-4.
- Das A, Wong RC. Prediction of outcome of acute GI hemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:85-93.

20. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*. 1994;39:706-12.
21. Keyvani L, Murthy S, Leeson S, Targownik LE. Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1247-55.
22. Andrews CN, Levy A, Fishman M, Hahn M, Atkinson K, Kwan P, et al. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:667-71.
23. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2007;356:1631-40.
24. Elphick DA, Riley SA. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2007;357:303-4.
25. Pre-endoscopic PPI therapy reduces recurrent adverse outcomes in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:343-4.
26. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GE, Howden CW, Moayed P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database Syst Rev* 2006;4:CD005415.
27. Hawkey GM, Cole AT, McIntyre AS, Long RG, Hawkey CJ. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut*. 2001;49:372-9.
28. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Hung LC, et al. Early administration of high dose intravenous omeprazole prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 4:347A.
29. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, Logan RF, Long RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 1992;304:143-7.
30. Hulagu S, Demirturk L, Gul S, Yazgan Y, Altin M, Danaci M. The effect of omeprazole or ranitidine intravenous on upper gastrointestinal bleeding. *Endoskop J*. 1995;2:35-43.
31. Wallner G, Cienchanski A, Wesolowski-Sory A, Misiuna P. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding with intravenous omeprazole or ranitidine. *Eur J Clin Res*. 1996;8:235-243.
32. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:790-5.
33. Labenz J, Petersen KU, Rosch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1015-9.
34. Gagnon YM, Levy AR, Eloubeidi MA, Arguedas MR, Rioux KP, Enns RA. Cost implications of administering intravenous proton pump inhibitors to all patients presenting to the emergency department with peptic ulcer bleeding. *Value Health*. 2003;6:457-65.
35. Enns RA, Gagnon YM, Rioux KP, Levy AR. Cost-effectiveness in Canada of intravenous proton pump inhibitors for all patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:225-33.