

## Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa

F. Feu<sup>a</sup>, E. Brullet<sup>b</sup>, X. Calvet<sup>a</sup>, J. Fernández-Llamazares<sup>c</sup>, J. Guardiola<sup>a</sup>, P. Moreno<sup>c</sup>, A. Panadès<sup>b</sup>, J. Saló<sup>a</sup>, E. Saperas<sup>a</sup>, C. Villanueva<sup>a</sup> y R. Planas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Societat Catalana de Digestologia. <sup>b</sup>Societat Catalana d'Endoscòpia Digestiva. <sup>c</sup>Societat Catalana de Cirurgia Digestiva. Barcelona. España.

Se define como hemorragia digestiva alta aquella que se origina en una lesión situada por encima del ángulo de Treitz. Clínicamente, se manifiesta en forma de hematemesis de sangre fresca o en «poso de café», de melenas, de ambas o, con menor frecuencia, como hematoquecia. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta no varicosa es la úlcera péptica gastroduodenal, que representa alrededor del 70% de los casos, pero también puede ser debida a lesiones agudas de la mucosa gástrica, esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss, tumores o lesiones vasculares. La hemorragia digestiva alta no varicosa es una emergencia médica frecuente, con una incidencia anual que oscila entre 50 y 150 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. Ello representa un elevado número de ingresos anuales y un consumo muy elevado de recursos sanitarios.

A pesar de los importantes avances de los últimos años, la mortalidad asociada a la hemorragia digestiva alta no varicosa todavía es elevada en algunas series (10%)<sup>2,3</sup>, aunque en estudios más recientes ha descendido hasta valores del 2%<sup>4</sup>. La reducción de la mortalidad observada en las series más recientes se debe, principalmente, al mejor conocimiento de los factores pronósticos en la hemorragia digestiva alta<sup>2,3,5-9</sup> y, sobre todo, a la introducción y el desarrollo de diferentes técnicas de terapéutica endoscópica que ha condicionado un notable descenso de la incidencia de recidiva de la hemorragia y de la necesidad de tratamiento quirúrgico<sup>10</sup>. No obstante, existen otros factores que han contribuido a este descenso de mortalidad, y entre ellos debemos destacar el tratamiento de estos pacientes en «unidades de sangrantes». En ellas, los pacientes son atendidos por un equipo médico multidisciplinario (formado por gastroenterólogo, cirujano, endoscopista y radiólogo) y personal de enfermería especializado y altamente cualificado en el manejo de la hemorragia digesti-

va alta. Estas unidades también favorecen la concentración de recursos terapéuticos y la aplicación de protocolos que conducirán a un manejo más homogéneo de los pacientes. En cualquier caso, es fundamental tratar a los pacientes con hemorragia digestiva alta en centros que dispongan del personal y los recursos necesarios para tratar adecuadamente a estos pacientes.

La hemorragia digestiva alta no varicosa es una entidad idónea para la confección de una guía clínica, porque tiene una elevada incidencia y ocasiona un importante consumo de recursos. A pesar de la abundante información acumulada en los últimos años sobre su pronóstico y tratamiento, todavía existe una importante heterogeneidad en el manejo de los pacientes, lo que puede ocasionar resultados clínicos diferentes. En este sentido, un estudio realizado recientemente en hospitales universitarios de nuestro país<sup>11</sup> pone de manifiesto el diferente manejo de la hemorragia digestiva en función del servicio de ingreso del paciente (gastroenterología, cirugía o medicina interna). Si bien no se observan diferencias significativas en la mortalidad, la estancia media y el coste de la hospitalización fueron significativamente inferiores en los pacientes ingresados en el servicio de gastroenterología, que en los de cirugía o medicina interna. Estos hechos ponen de manifiesto la necesidad de una guía clínica para la hemorragia digestiva alta no varicosa, que permita homogeneizar la conducta, mejorar la calidad de la asistencia que reciben los pacientes y optimizar la utilización de recursos sanitarios.

Por iniciativa de la Junta de Gobierno de la Societat Catalana de Digestologia, se constituyó un grupo de trabajo formado por 11 especialistas con amplia experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva, entre los cuales había gastroenterólogos, endoscopistas y cirujanos, con el objetivo de confeccionar una guía clínica para la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. Cada uno de los miembros del grupo desarrolló diferentes temas de la guía, que fueron discutidos conjuntamente en las 10 reuniones de trabajo que se realizaron a lo largo de algo más de un año. Las recomendaciones que se exponen a continuación son fruto de la revisión de la mejor eviden-

Correspondencia: Dr. F. Feu.  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: ffeu@clinic.ub.es

Recibido el 17-10-2002; aceptado para su publicación el 22-10-2002.

cia existente en la actualidad y, cuando ésta no existía, del consenso entre los miembros del grupo. Hemos preferido utilizar la denominación de «recomendaciones» a la de «guía clínica» porque no se ha llevado a cabo la revisión sistemática de la bibliografía y la categorización de la evidencia, que se exigen actualmente en el proceso de confección de una guía clínica. Las recomendaciones confeccionadas por el grupo de trabajo han sido revisadas por un grupo de revisores externos (que aparecen listados al final del artículo), constituido por especialistas en gastroenterología y cirugía digestiva con amplia experiencia en el tratamiento de la hemorragia digestiva, cuyas sugerencias se han introducido en la redacción definitiva.

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO INICIALES

### Evaluación inicial

En la evaluación inicial del paciente con hemorragia digestiva alta deberemos centrarnos simultáneamente en tres aspectos. En primer lugar, deberemos realizar una rápida anamnesis que nos permita conocer los antecedentes patológicos y la forma de presentación de la hemorragia. La hematemesis de sangre fresca o los signos de hipoperfusión periférica pueden sugerir una pérdida hemática cuantiosa, mientras que el vómito en «poso de café» suele indicar una hemorragia de bajo débito o inactiva en ese momento. Deberemos interrogar al paciente sobre aspectos específicos de gran interés en la hemorragia digestiva, como son los hábitos tóxicos (alcohol), la ingesta de fármacos potencialmente gastrolesivos (antiinflamatorios no esteroides, ácido acetilsalicílico), la historia de enfermedad ulcerosa gastroduodenal o de dispepsia, y los antecedentes de hepatopatía crónica. Una rápida exploración física nos permitirá evaluar hallazgos de importancia, como palidez de la piel y las mucosas, estigmas de hepatopatía crónica, ictericia, hepatosplenomegalia y ascitis.

En segundo lugar, debemos confirmar la hemorragia digestiva y evaluar su actividad, para lo cual puede ser de utilidad la realización de un tacto rectal a fin de detectar la presencia de sangre en las deposiciones, y la colocación de una sonda nasogástrica, que permite confirmar la presencia de sangre, valorar la actividad de la hemorragia y evacuar el contenido gástrico para facilitar la endoscopia diagnóstica.

Finalmente, debemos realizar la evaluación hemodinámica del paciente, mediante la determinación de la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC). Tal como se refleja en la tabla I, podemos estimar la pérdida de sangre mediante la evaluación de estos datos hemodinámicos y los signos de perfusión periférica.

### Medidas generales

#### Actuaciones iniciales

En la tabla II se resumen las actuaciones iniciales que llevaremos a cabo en un paciente con hemorragia digestiva

**TABLA I. Evaluación hemodinámica de la gravedad de la hemorragia**

Gravedad de la hemorragia	Alteraciones hemodinámicas
Hemorragia leve	Presión arterial sistólica (PAS) > 100 mmHg y frecuencia cardíaca (FC) < 100 lat/min
Hemorragia grave	PAS < 100 mmHg y/o FC > 100 lat/min Signos de hipoperfusión periférica

**TABLA II. Medidas generales en la hemorragia digestiva alta**

Actuaciones iniciales
Catéteres venosos: 1-2 vías periféricas gruesas
Reserva de concentrados de hemáties
Análítica con pruebas de coagulación
Sonda nasogástrica
Reposición de la volemia
En hemorragia grave, valorar: oxigenoterapia, vía central, sonda vesical, intubación traqueal o necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos
Transfusión
Valorar transfusión de concentrados de hemáties con:
Hematocrito < 25%
Hb < 8 g/dl
Valorar transfusión de plasma fresco en caso de politransfusión
Control de constantes vitales
Alimentación: aconsejable ayuno o dieta líquida durante las primeras 24 h

alta, después de haber realizado la evaluación inicial y estimado la gravedad de la hemorragia.

#### Transfusión de concentrados de hemáties

Desde hace años se han acumulado evidencias que sugieren en todos los casos una conducta restrictiva en la transfusión de derivados de la sangre<sup>12,13</sup>. Algunos estudios en animales de experimentación han demostrado que la rápida reposición de la volemia dificulta la hemostasia, e incluso puede precipitar la recidiva de la hemorragia<sup>14</sup>. Estos estudios también sugieren que la hipotensión ocasionada por la hemorragia es un factor que facilita la hemostasia<sup>15</sup>. En la clínica, disponemos de estudios en pacientes traumáticos que presentan un mejor pronóstico si se actúa de forma restrictiva con la transfusión y si, cuando ésta es necesaria, se evita la administración de un gran volumen. En pacientes con hemorragia digestiva alta no disponemos de mucha información, pero se ha sugerido que la conducta restrictiva en la transfusión se asocia a un mejor pronóstico<sup>16</sup> y a una menor incidencia de recidiva hemorrágica<sup>17</sup>. En cualquier caso, no deberíamos olvidar los posibles inconvenientes que puede presentar la transfusión de concentrados de hemáties:

- La transfusión precoz anula la hipotensión compensadora que proporciona estabilidad al coágulo formado en la lesión ulcerosa y mantiene la hemostasia.
- Altera la coagulación<sup>18</sup>.
- Dificulta la liberación de oxígeno a los tejidos<sup>19</sup>.
- Tiene un efecto inmunosupresor<sup>20</sup>.

Por tanto, podemos establecer las siguientes recomendaciones:

- Valorar la transfusión con hematocrito < 25% o hemoglobina < 8 g/dl. Los valores de hematocrito y hemoglo-

TABLA III. Clasificación endoscópica de las úlceras

Clasificación de Forrest	Hallazgo endoscópico
Hemorragia activa	
Ia	Hemorragia en chorro
Ib	Hemorragia en babeo
Hemorragia reciente	
IIa	Vaso visible no sangrante
IIb	Coágulo adherido
IIc	Hematina
Ausencia signos de sangrado	
III	Base de fibrina

bina se equilibran rápidamente después de la transfusión de concentrados de hemáties, de manera que el valor obtenido a los 15 min de finalizada la transfusión es similar al observado tras 24 h<sup>21</sup>.

- Transfundir sólo concentrados de hemáties.
- Realizar siempre pruebas cruzadas. Únicamente en caso de hemorragia masiva podemos considerar la transfusión sin pruebas cruzadas.
- En caso de politransfusión (seis o más concentrados en 24 h), podemos valorar la posibilidad de transfundir plasma fresco, aunque es preferible adecuar su indicación a las pruebas de coagulación.

#### Control de constantes vitales

Inicialmente, y durante todo el ingreso, se deberán realizar controles con tanta frecuencia como requiera la situación clínica del paciente.

#### Alimentación

La ingesta oral no parece tener ninguna influencia sobre la evolución de la hemorragia y el riesgo de recidiva<sup>22,23</sup>. El estudio más conocido, publicado por Laine et al<sup>22</sup> hace años, evaluó el efecto de la ingesta oral precoz en el riesgo de recidiva de pacientes ingresados por hemorragia digestiva alta debida a diferentes lesiones: Mallory-Weiss, úlcera péptica Forrest IIb, IIc y III. Tras la realización de la endoscopia diagnóstica, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dieta oral inmediatamente (n = 127) o ayuno durante 36 h (n = 124). No se observaron diferencias en la incidencia de recidiva hemorrágica entre ambos grupos (4 frente al 5%, respectivamente). Por tanto, la ingesta oral precoz no parece influir negativamente en la evolución de la hemorragia causada por lesiones con riesgo moderado de recidiva. En aquellos pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva parece aconsejable mantener el ayuno o una ingesta líquida durante las primeras 12-24 h, para no interferir en una posible endoscopia terapéutica o cirugía urgente.

#### Endoscopia digestiva alta

La endoscopia ha demostrado su elevado valor para identificar la lesión responsable de la hemorragia y establecer el pronóstico; además, permite aplicar un tratamiento hemostático si está indicado<sup>24</sup>. Realizada de forma precoz,

ofrece importantes ventajas: *a)* nos permite detectar aquellos pacientes con lesiones de bajo riesgo y que pueden ser dados de alta precozmente<sup>25-29</sup>; *b)* en pacientes con lesiones de alto riesgo podremos aplicar un tratamiento hemostático, lo que disminuye la recidiva, la cirugía y la mortalidad<sup>30-32</sup>, y *c)* tiene un efecto positivo sobre el coste de la asistencia, ya que evita ingresos innecesarios de pacientes de bajo riesgo y acorta la estancia de aquellos con lesiones de alto riesgo<sup>9,29-33</sup>.

La endoscopia inicial debe realizarse tan pronto como sea posible. En pacientes con hemorragia grave se puede realizar cuando se consiga su estabilidad hemodinámica. Si no es posible y persiste la hipovolemia grave, debemos valorar la indicación de cirugía urgente con una eventual endoscopia peroperatoria. En el resto de pacientes, la mayoría de autores coinciden en que la endoscopia debería realizarse dentro de las 12 h siguientes al ingreso por hemorragia digestiva, y nunca después de las 24 h, porque disminuye notablemente el rendimiento diagnóstico<sup>26,29-32</sup>. De forma ideal, la endoscopia precoz sería aquella realizada dentro de las 6 h siguientes al ingreso. En algunas situaciones muy concretas debe valorarse el posible riesgo que supone la realización de la endoscopia, como ocurre en los pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, en aquellos con insuficiencia respiratoria grave y los se han sometido a cirugía de forma reciente. Cualquiera que sea la situación, la endoscopia en un paciente con hemorragia digestiva deberá realizarse en un lugar acondicionado para ello, que disponga del material necesario para realizar terapia hemostática, y que permita la adecuada monitorización del paciente (PA, FC, SatO<sub>2</sub>). Será importante una correcta descripción de las lesiones y la presencia de signos de hemorragia reciente, para lo cual puede ser de utilidad la clasificación de Forrest para la úlcera péptica (tabla III).

Un aspecto de gran importancia es la posibilidad de aplicar tratamiento hemostático durante la endoscopia diagnóstica. La terapia endoscópica ha demostrado ser altamente eficaz en úlceras de alto riesgo, como aquellas con hemorragia activa, vaso visible no sangrante y coágulo adherido sobre la lesión<sup>1,4,34-37</sup>. En estas situaciones, el tratamiento endoscópico es el de primera elección.

En general, no es necesario realizar controles endoscópicos posteriores de la lesión porque ello no mejora el pronóstico ni la incidencia de recidiva<sup>38,39</sup>. Sólo es necesario repetir la endoscopia en caso de recidiva o para obtener biopsias de úlceras gástricas o esofágicas.

#### PRONÓSTICO. ESTRATIFICACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

La mortalidad asociada a la hemorragia digestiva alta se sitúa alrededor del 10%, concentrándose en aquellos pacientes de edad avanzada con enfermedades asociadas<sup>8,9</sup>. El principal factor pronóstico de mortalidad es la recidiva precoz de la hemorragia, que ocurre en el 20% de los pacientes<sup>1,4</sup>. La mayoría de los factores pronósticos independientes identificados son válidos, tanto para la mortalidad como para la recidiva (tabla IV).

TABLA IV. Principales factores pronósticos de mala evolución (mortalidad y recidiva) en la hemorragia digestiva alta

Factores clínicos	Factores endoscópicos
Edad > 60 años Presencia de enfermedades asociadas: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, alteraciones neurológicas, neoplasias y anticoagulación Shock hipovolémico	Tipo de lesión sangrante Localización de la úlcera: parte alta de la pequeña curvatura gástrica, cara posterior del bulbo duodenal Tamaño de la úlcera > 2 cm Signos endoscópicos de hemorragia reciente (tabla V)

### Factores pronósticos en la hemorragia digestiva alta

Se han identificado diferentes factores clínicos con valor pronóstico:

– Edad. En los pacientes con edad > 60 años se concentra una mayor incidencia de recidiva hemorrágica y una mayor mortalidad (que puede llegar al 39%)<sup>2,6-9,40</sup>.

– Presencia de enfermedades asociadas. Los pacientes que presentan alguna de las enfermedades que se enumeran en la tabla IV tienen una mayor incidencia de recidiva y peor pronóstico<sup>2,6,8,9,33,40,41</sup>.

– Shock hipovolémico. Aquellos pacientes con mayor gravedad de la hemorragia, manifestada a su inicio con shock hipovolémico, tienen peor pronóstico<sup>2,5-9,33,41</sup>. También se ha sugerido que un valor de hemoglobina al ingreso inferior a 10 g/dl es un factor de mal pronóstico<sup>7</sup>.

– Recidiva precoz de la hemorragia. Es el principal factor pronóstico de mortalidad<sup>1,8,9</sup>. Esto explica el gran interés en identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de recidiva, porque si reducimos la incidencia de recidiva podríamos disminuir la mortalidad.

Gracias a la endoscopia diagnóstica podemos identificar factores endoscópicos con valor pronóstico:

– Tipo de lesión sangrante. Es bien conocido que la lesión de Mallory-Weiss o las erosiones gástricas tienen una baja incidencia de recidiva. Contrariamente, la recidiva en la hemorragia digestiva alta suele concentrarse en los pacientes con úlceras pépticas<sup>1,8,9</sup>.

– Localización de la úlcera. Las úlceras de determinadas localizaciones tienen peor pronóstico por su mayor tendencia a recidivar, como ocurre en aquellas localizadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica o en la cara posterior del bulbo duodenal<sup>42-44</sup>. Esto puede deberse a la presencia de grandes vasos arteriales en esa zona.

– Tamaño de la úlcera. Las úlceras de tamaño superior a 2 cm tienen mayor riesgo de recidiva. Además, se ha demostrado que el tamaño > 2 cm es un factor predictivo independiente de fracaso del tratamiento endoscópico<sup>42,45-47</sup>.

– Signos endoscópicos de hemorragia reciente. Es el principal factor pronóstico de recidiva de la hemorragia<sup>2,5,8,9,33,41</sup>. Las lesiones ulcerosas se clasifican según su aspecto endoscópico de acuerdo con la clasificación de Forrest, tal como se recoge en la tabla III. El significado de cada tipo es muy diferente ya que se asocia a un riesgo de recidiva distinto (tabla V)<sup>1</sup>. Así, la úlcera limpia o con restos de hematina tiene una probabilidad muy baja de recidiva, mientras que ésta es del 43% en el vaso visible no sangrante y del 55% cuando encontramos una hemorragia activa. La importancia pronóstica del coágulo adherido ha sido muy controvertida, pero estudios recientes confirman

TABLA V. Incidencia de recidiva hemorrágica en la úlcera péptica gastroduodenal según el signo endoscópico de hemorragia reciente

Signo de hemorragia reciente	Recidiva hemorrágica
Úlcera limpia	2% (0-5)
Úlcera con restos de hematina	7% (5-10)
Úlcera con coágulo adherido	22% (14-37)
Vaso visible no sangrante	43% (35-55)
Hemorragia activa	55% (17-100)

que se trata de un estigma de elevado riesgo de recidiva que se puede beneficiar de la terapia endoscópica<sup>35,36</sup>.

El riesgo de cada paciente en concreto depende de la combinación de las diferentes variables con valor pronóstico<sup>8,9</sup>. Es evidente que un individuo joven sin enfermedades asociadas y con una úlcera limpia tiene un pronóstico excelente con una probabilidad de recidiva o mortalidad muy bajas<sup>8,9</sup>. Contrariamente, un paciente anciano con varias enfermedades asociadas y una lesión con estigmas de hemorragia reciente tiene un riesgo muy elevado de recidiva y mortalidad. Entre estos extremos se encuentra un gran número de pacientes, para los cuales deberíamos poder estimar su riesgo al ingreso.

La estimación del riesgo al ingreso tiene una gran importancia, porque podemos adecuar la asistencia que reciben los pacientes y la estancia hospitalaria<sup>8,9</sup>. Así, podremos dar el alta precozmente a un paciente con riesgo muy bajo, mientras que podemos considerar necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos de un paciente de riesgo alto.

### Estratificación en grupos de riesgo

Para estimar el riesgo de un paciente cuando ingresa por hemorragia digestiva alta podemos hacerlo mediante la evaluación de determinadas variables con valor pronóstico conocido<sup>48</sup>, o con la utilización de índices numéricos pronósticos<sup>8,9,33,41,49</sup>.

De todos los índices numéricos pronósticos, el propuesto por Rockall es el más conocido y utilizado<sup>8,9</sup>. El índice se confeccionó a partir de los resultados de un estudio prospectivo con 4.200 pacientes ingresados por hemorragia digestiva alta, y se validó prospectivamente por los mismos autores en una serie de 1.600 pacientes en los que se observó una buena correlación con la recidiva de la hemorragia y la mortalidad<sup>8,9</sup>. Este índice ha sido validado por otros autores, que han confirmado la buena correlación entre la puntuación obtenida o el grupo de riesgo, principalmente con la mortalidad, pero

**TABLA VI. Cálculo del índice pronóstico de Rockall. Clasificación en grupos de riesgo**

Variable	Puntuación
Edad (años)	
< 60	0
60-79	1
≥ 80	2
Estado circulatorio	
Sin shock (PAS ≥ 100 mmHg; FC < 100 lat/min)	0
Taquicardia (PAS ≥ 100 mmHg; FC ≥ 100 lat/min)	1
Hipotensión (PAS < 100 mmHg)	2
Enfermedades asociadas	
Ninguna enfermedad	0
Cardiopatía isquémica, ICC, otras (véase tabla IV)	2
IRC, CH, neoplasia	3
Diagnóstico	
Mallory-Weiss. Sin lesiones. Sin signos HR	0
Todos los otros diagnósticos	1
Neoplasia EGD	2
Signos de hemorragia reciente	
Sin estigmas. Hematina	0
Sangre fresca en estómago, hemorragia activa, VVNS, coágulo	2

ICC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; CH: cirrosis; HR: hemorragia reciente; EGD: esofagogastroduodenal; VVNS: vaso visible no sangrante.

Riesgo bajo, ≤ 2 puntos\*; intermedio, 3-4; alto, ≥ 5.

\*Serán de riesgo intermedio aquellos pacientes en los que la endoscopia no identifica ninguna lesión, pero el estómago está lleno de sangre fresca o el hematocrito es < 30%, o han presentado hipotensión (PAS < 100 mmHg).

**TABLA VII. Actuación en función del grupo de riesgo**

Riesgo bajo
No es necesario el ayuno
No hay que recolocar la sonda nasogástrica
Tratamiento erradicador por vía oral
Considerar el alta antes de 24 h
Riesgo intermedio/alto
Monitorizar constantes vitales
Valorar si precisa presión venosa central y control de diuresis
Sonda nasogástrica: aconsejable en pacientes con signos endoscópicos de alto riesgo
Ayuno o dieta líquida durante 24 h
Alta a partir de 3-4 días

también con la recidiva hemorrágica<sup>3,50-52</sup>. Un inconveniente del índice de Rockall es que procede de una época en la que no se utilizaba de forma habitual la terapia endoscópica. Ésta sería la explicación de las diferencias halladas entre un reciente estudio<sup>51</sup> y el original publicado por Rockall. Si bien existe una aceptable correlación con la recidiva y la mortalidad, ésta no es tan buena como la encontrada por Rockall ni la incidencia de recidiva y mortalidad son tan elevadas. La ventaja principal de este índice es que permite diferenciar claramente a dos grupos de pacientes: unos con riesgo muy bajo, que presentan una incidencia de recidiva inferior al 5% y una mortalidad del 0,1%, para los cuales se sugiere el alta precoz y tratamiento ambulatorio; por otro lado, tenemos los pacientes de riesgo alto, que presentan un riesgo de recidiva superior al 25% y una mortalidad del 17%, para los que deberemos adecuar la asistencia para evitar complicaciones.

El índice pronóstico de Rockall es fácil de calcular en la práctica clínica diaria, y para ello deberemos evaluar 5 variables que se obtienen fácilmente al ingreso del paciente<sup>8,9</sup>. Como se refleja en la tabla VI, las variables uti-

lizadas para su cálculo son: edad, situación hemodinámica, enfermedades asociadas, lesión responsable de la hemorragia y signos de hemorragia reciente. La puntuación final, o índice de Rockall, se obtiene de la suma de la puntuación adjudicada a cada variable, y su valor oscila entre 0 y 11. De acuerdo con la puntuación obtenida, se pueden clasificar los pacientes en tres grupos de riesgo:

– Riesgo bajo: aquellos con puntuación ≤ 2.

– Riesgo intermedio: puntuación de 3-4.

– Riesgo alto: puntuación de 5 a 11.

Para evitar infravalorar el riesgo de pacientes con hemorragia grave, fundamentalmente aquellos con lesiones de tipo vascular difíciles de diagnosticar por endoscopia, se tendrá en cuenta que pasarán de riesgo bajo a intermedio aquellos en los que la endoscopia no identifica ninguna lesión, pero se observa sangre fresca en el estómago, el hematocrito es < 30% o han presentado hipotensión (PAS < 100 mmHg).

Se recomienda la utilización del índice pronóstico de Rockall para estimar el riesgo de los pacientes al ingreso, debido a su facilidad de aplicación en la práctica diaria y a la buena correlación que ha demostrado en numerosos estudios con la recidiva hemorrágica y la mortalidad<sup>3,8,9,52</sup>.

#### Actuación según el grupo de riesgo (tabla VII)

La estimación del riesgo de un paciente a su ingreso permite adecuar la asistencia que reciba y la estancia hospitalaria. En los pacientes de bajo riesgo se puede considerar el alta hospitalaria precoz<sup>9,33,41,48</sup> o incluso el tratamiento domiciliario<sup>9,53-55</sup>, sin que ello ocasione un aumento de la incidencia de recidiva ni tampoco de la mortalidad. Hay et al<sup>33</sup> consiguen reducir la estancia hospitalaria en 1,7 días, mediante la aplicación de una guía clínica basada en la estimación del riesgo con un índice pronóstico, sin empeorar la recidiva ni la mortalidad. Moreno et al<sup>48</sup> reducen la estancia media en 3 días, sin empeorar la morbilidad. En un estudio prospectivo realizado en nuestro país<sup>55</sup>, se incluyeron pacientes con hemorragia digestiva alta con riesgo bajo, que fueron aleatorizados para realizar tratamiento hospitalario o en el domicilio. No se observó recidiva en ninguno de los pacientes domiciliarios y la mortalidad fue nula en ambos grupos de tratamiento. Mientras que el grupo hospitalizado tuvo una estancia media superior a 6 días, el otro grupo de pacientes fue dado de alta el mismo día en que acudió al hospital. Estos resultados ponen de manifiesto la posibilidad de reducir el coste de la asistencia de la hemorragia digestiva alta mediante la reducción de la estancia hospitalaria de pacientes seleccionados, sin que esto condicione una mayor morbilidad. Por otra parte, la identificación de aquellos pacientes de mayor riesgo puede permitir adecuar la asistencia para prevenir complicaciones, e incluso valorar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

En la tabla VII se resume la actuación recomendada de acuerdo con el grupo de riesgo.

**TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO (tabla VIII)**

El desarrollo y la amplia difusión de la terapia endoscópica ha sido el avance más importante de los últimos años en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica gastroduodenal<sup>1</sup>. El objetivo fundamental del tratamiento endoscópico es conseguir la hemostasia y prevenir la recidiva. Tal como demuestra un reciente metaanálisis<sup>10</sup>, las diferentes técnicas endoscópicas hemostáticas son altamente eficaces; consiguen reducir la incidencia de recidiva hemorrágica de las lesiones de alto riesgo hasta el 15-20% actual, y, asimismo, disminuyen de forma notable la necesidad de tratamiento quirúrgico (inferior al 5%) y la mortalidad.

Para poder realizar la endoscopia terapéutica es imprescindible disponer de una infraestructura que permita realizar la técnica con seguridad (personal entrenado y material apropiado), la posibilidad de tratamiento adecuado en caso de inducción inesperada de la hemorragia (catéter venoso grueso para reponer la volemia, sangre en reserva, posibilidad de monitorización), y disponibilidad de cirugía urgente.

**Indicaciones**

1. El tratamiento endoscópico es el de primera elección en la úlcera péptica gástrica o duodenal que presente los siguientes estigmas de hemorragia reciente en la endoscopia diagnóstica:

- Hemorragia activa en forma de chorro o babeo<sup>1,4,10,34</sup>.
- Vaso visible no sangrante<sup>1,10,56-59</sup>.
- Coágulo adherido, que no se desprende con los lavados<sup>35,36</sup>.

2. En las siguientes lesiones no se ha demostrado en ensayos controlados la eficacia del tratamiento endoscópico, pero existen evidencias suficientes para aplicarlo si encontramos estigmas de hemorragia reciente: úlcera esofágica, esofagitis, enfermedad de Dieulafoy<sup>60-62</sup> y angiodisplasia. En el caso del Mallory-Weiss, se ha publicado recientemente un estudio que demuestra un claro efecto beneficioso del tratamiento endoscópico en las lesiones con estigmas de hemorragia reciente<sup>63</sup>.

3. En los pacientes con neoplasia esofágica o gástrica con hemorragia activa, el tratamiento endoscópico debería individualizarse según el pronóstico de la enfermedad de base.

**Técnica hemostática**

La hemostasia puede obtenerse mediante la aplicación de cualquiera de las técnicas que se describen a continuación o mediante una combinación de ellas.

*Técnicas de inyección*

Se consigue la hemostasia mediante la inyección de sustancias hemostáticas en la base de la úlcera, como pueden ser: adrenalina, polidocanol, alcohol, suero salino o trombina<sup>4,10,34,64</sup>. La inyección de estas sustancias puede ocasionar compresión sobre el vaso, vasoconstricción y trombosis venosa o arterial. La técnica más utilizada es la inyección

TABLA VIII. **Tratamiento endoscópico**

Indicaciones
Úlcera péptica con:
Hemorragia activa
Vaso visible no sangrante
Coágulo adherido
En presencia de estos signos de hemorragia reciente, puede aplicarse
tratamiento endoscópico a: úlcera esofágica, esofagitis, Dieulafoy, Mallory-Weiss y angiodisplasia
Técnica hemostática
Inyectar 5 a 20 ml de adrenalina al 1/10.000 + 5-10 ml de polidocanol al 1% (opcional)
Se pueden utilizar métodos térmicos o mecánicos (clips hemostáticos)
Controles endoscópicos
No es necesario control endoscópico rutinario de lesiones tratadas
Sólo es necesario en caso de recidiva o para obtener biopsias (se deben hacer siempre en la úlcera gástrica y esofágica para descartar neoplasia)

de adrenalina sola o asociada a polidocanol<sup>4,10,34,59,65-67</sup>, aunque no está claro que la asociación sea más eficaz que la adrenalina sola<sup>68-70</sup>. Generalmente, se inyectan de 5 a 20 ml de adrenalina diluida al 1/10.000 y 5-10 ml de polidocanol al 1%<sup>71</sup>. Este tratamiento reduce de forma significativa la incidencia de recidiva, la necesidad de cirugía y la transfusión, y también puede disminuir la mortalidad<sup>10</sup>.

Actualmente es el método más utilizado porque a su elevada eficacia se añade las ventajas de la facilidad de aplicación y de requerir un equipamiento de bajo coste.

*Electrocoagulación y termocoagulación*

Ambas técnicas consiguen la coagulación tisular mediante la aplicación de calor. La electrocoagulación monopolar se utiliza poco debido a la dificultad para controlar la profundidad de la coagulación, lo que puede dar lugar a complicaciones. Esta desventaja queda resuelta con la utilización de la electrocoagulación multipolar, que ocasiona una coagulación más superficial, lo que debería disminuir el riesgo de perforación<sup>56</sup>.

La termocoagulación se basa en la aplicación directa de calor sobre la lesión mediante una sonda térmica. En un estudio realizado por Llach et al<sup>4</sup> se demuestra que la eficacia de la termocoagulación es similar a la de la inyección en la incidencia de recidiva (inyección, 20%; termocoagulación, 23%), la necesidad de tratamiento quirúrgico (4 frente al 4%) y la mortalidad (2 frente al 2%). También se ha investigado su asociación con la inyección de adrenalina frente a la inyección de adrenalina sola, sin observar diferencias significativas entre ambas pautas de tratamiento<sup>70</sup>.

Los diferentes estudios controlados que han evaluado la eficacia de ambas técnicas demuestran una reducción significativa de la recidiva y la necesidad de cirugía en úlceras gastroduodenales de alto riesgo<sup>4,10,58,72</sup>.

*Técnicas mecánicas*

En el tratamiento de la hemorragia digestiva alta ha demostrado ser eficaz la utilización de clips hemostáticos<sup>73,74</sup> y la aplicación de bandas elásticas<sup>75,76</sup>. Las ban-

das elásticas se han utilizado con éxito para el tratamiento de lesiones de Mallory-Weiss<sup>75</sup>, malformaciones vasculares<sup>76</sup>, enfermedad de Dieulafoy<sup>60,61,76</sup> y en algunos casos de úlceras<sup>76</sup>. La eficacia del tratamiento con clips hemostáticos en la úlcera péptica no está bien contrastada, pero ya se han publicado estudios que sugieren una mayor eficacia del tratamiento, sobre todo en lesiones con hemorragia activa tipo Forrest Ia<sup>73</sup>.

#### *Fotocoagulación con láser*

Los diferentes estudios publicados han utilizado el láser de argón o el láser Nd-YAG para conseguir la coagulación tisular<sup>77-79</sup>. La eficacia es elevada, con reducción de la recidiva, la cirugía y la mortalidad<sup>10</sup>. No obstante, este tratamiento plantea importantes inconvenientes que limitan su utilización. Es necesaria una gran experiencia en su utilización para evitar el riesgo de complicaciones, como la perforación. Por otro lado, el equipamiento necesario tiene un coste elevado y sus características impiden que pueda ser trasladado. Por estos motivos, no se puede considerar una técnica de primera elección.

#### **Frecuencia del tratamiento**

Estudios recientes<sup>38,39</sup> indican que la revisión endoscópica sistemática no es necesaria en pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica que han recibido tratamiento endoscópico. No obstante, algunos autores han sugerido la posible utilidad del retratamiento precoz en aquellas lesiones con elevado riesgo de fracaso de un primer tratamiento endoscópico<sup>64</sup>.

#### **Factores de riesgo de fracaso del tratamiento endoscópico**

En diferentes estudios se han evaluado los posibles factores con valor predictivo independiente de fracaso del tratamiento endoscópico. Todos ellos coinciden en la mayoría de los factores de mal pronóstico, que serían los siguientes:

- Presentación de shock hipovolémico<sup>45-47</sup>.
- Presencia de enfermedades asociadas graves<sup>42,43</sup>.
- Localización de la úlcera: tienen peor pronóstico las localizadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica<sup>46</sup> y las de la cara posterior de bulbo duodenal<sup>42-45</sup>.
- Tamaño de la úlcera superior a 2 cm<sup>42,45-47,80</sup>.
- Hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica<sup>46,47</sup>.

La presencia de alguno de estos factores predictivos de fracaso del tratamiento endoscópico puede condicionar la actitud ante el paciente, de manera que puede valorarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en infusión continua intravenosa, o la posibilidad de retratamiento endoscópico precoz, o incluso la indicación quirúrgica ante una primera recidiva de la hemorragia.

#### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Los fármacos antisecretores se utilizan habitualmente en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica, aunque los numerosos ensayos clínicos publicados hasta la actualidad no hayan podido demostrar su efecto beneficioso. La mayoría de estudios publicados han incluido un número insuficiente de pacientes para obtener conclusiones válidas, y su heterogeneidad los hace difícilmente comparables. No obstante, algunos estudios más recientes sugieren que la inhibición intensa de la secreción ácida gástrica, mediante la utilización de inhibidores de la bomba de protones, podría tener un efecto beneficioso en pacientes seleccionados.

#### **Base racional del tratamiento farmacológico**

La hemorragia que aparece como complicación de una úlcera péptica se produce cuando la úlcera alcanza una estructura vascular. Ello pone en marcha una serie de mecanismos hemostáticos destinados a detener la hemorragia de forma inmediata y permanente. Existen numerosas evidencias que indican que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante<sup>81</sup> y aceleran el proceso de fibrinólisis<sup>82</sup>. A un valor de pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un pH  $\leq 5$  estos procesos hemostáticos están completamente abolidos<sup>81,82</sup>. El empleo de fármacos antisecretores se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal, a un valor superior a 6 de forma sostenida) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión<sup>81,82</sup>. Ello puede conseguirse mediante la administración de antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones. Se han propuesto otros fármacos con efecto antisecretor, como la somatostatina y análogos, pero los estudios disponibles ofrecen resultados contradictorios.

#### **Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>**

Los anti-H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) se utilizan ampliamente en el tratamiento de los pacientes con hemorragia digestiva alta, aunque los numerosos estudios realizados no hayan conseguido demostrar ningún efecto beneficioso sobre la recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía o la mortalidad. Esta falta de eficacia podría deberse, al menos en parte, a ciertos inconvenientes que presentan estos fármacos<sup>83</sup>. Administrados por vía intravenosa, causan un aumento discreto y fluctuante del pH intragástrico (valores de 4 o ligeramente superiores durante el 65% del período de tratamiento)<sup>84</sup>. Además, se desarrolla rápidamente un fenómeno de tolerancia farmacológica que ocasiona una disminución de su potencia antisecretora a partir del tercer día de tratamiento<sup>84</sup>.

Se han publicado numerosos estudios dirigidos a evaluar el posible efecto beneficioso de los anti-H<sub>2</sub> en el trata-

miento de la hemorragia digestiva alta. La mayoría no permiten obtener conclusiones válidas por el escaso número de pacientes incluidos, y entre ellos son difícilmente comparables por su heterogeneidad. El estudio con mayor número de pacientes incluidos, publicado por Barer et al<sup>85</sup>, tampoco consiguió demostrar un efecto beneficioso de la cimetidina en pacientes con hemorragia digestiva alta de diferente etiología. Por otra parte, Collins y Langman<sup>86</sup> publicaron en 1985 los resultados de un metaanálisis de 27 estudios aleatorios, con un total de 2.670 pacientes incluidos, en los cuales se había investigado la utilidad de los anti-H<sub>2</sub> en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta de diferentes etiologías. Este estudio no observó ningún efecto beneficioso del tratamiento con anti-H<sub>2</sub> en la evolución de la hemorragia digestiva. Estos autores concluyen que la eficacia de estos fármacos para conseguir la hemostasia de una úlcera sangrante no está probada y su utilidad para prevenir la recidiva hemorrágica es controvertida<sup>86</sup>.

Finalmente, Walt et al<sup>87</sup> realizaron un estudio clínico que intentaba dar respuesta a los interrogantes que planteaba el tratamiento con anti-H<sub>2</sub>. Un total de 1.005 pacientes, con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica, se aleatorizaron para recibir tratamiento con placebo o famotidina a dosis elevadas (bolo i.v. de 10 mg, seguido de perfusión continua de 3,2 mg/h). A pesar de utilizar famotidina por i.v. y a dosis elevadas, no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Por tanto, los antagonistas H<sub>2</sub>, incluso a dosis elevadas, no parecen eficaces en la prevención de la recidiva hemorrágica<sup>1,86,87</sup>. La instauración de tratamiento con anti-H<sub>2</sub> al ingreso de un paciente con hemorragia por úlcera péptica gastroduodenal tiene como única finalidad el inicio del tratamiento de cicatrización<sup>1</sup>.

### Inhibidores de la bomba de protones

La aparición de los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol), con una mayor capacidad antisecretora, ha abierto nuevas expectativas en el tratamiento farmacológico de la hemorragia por úlcera péptica gastroduodenal. Tras su administración oral o intravenosa, el fármaco se une de forma irreversible a las bombas de protones que están activas en ese momento en las células parietales gástricas. Teniendo en cuenta que las bombas de protones se activan continuamente y que la vida media plasmática de estos fármacos es corta, será necesario mantener una administración continuada del fármaco si queremos conseguir un aumento notable y sostenido del pH intragástrico.

Si tenemos en cuenta la base para el empleo de los fármacos en el tratamiento de la hemorragia digestiva, deberemos conseguir un aumento rápido y mantenido del pH gástrico a valores superiores a 6. En este sentido, la administración i.v. de bolos repetidos de un inhibidor de la bomba de protones ocasiona aumentos variables y oscilantes de pH que difícilmente alcanza valores superiores a

4<sup>88-90</sup>, aunque los mejores resultados se obtienen con el bolo de 80 mg<sup>14</sup>. Numerosos estudios han confirmado que, tanto el omeprazol<sup>91-93</sup> como el pantoprazol<sup>94</sup>, administrados en forma de un bolo i.v. de 80 mg seguido de una infusión continua de 8 mg/h, consiguen un pH > 6 durante más del 90% del tiempo de administración.

Recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios controlados y aleatorios, que comparaban la administración de omeprazol con el placebo en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica gastroduodenal, con un resultado contradictorio. Un primer estudio, realizado en Inglaterra por Daneshmend et al<sup>95</sup>, comparó la administración a doble ciego de omeprazol o placebo en una serie de 503 pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal. El omeprazol se administró por vía intravenosa durante las primeras 24 h y por vía oral los 3 días siguientes. La incidencia de recidiva hemorrágica fue similar en ambos grupos de tratamiento (omeprazol, 24%; placebo, 23%). Tampoco se observaron diferencias en las necesidades de cirugía, transfusión o mortalidad. Por otro lado, Khuroo et al<sup>96</sup> realizaron en la India un estudio controlado, aleatorio y a doble ciego que incluyó 220 pacientes con hemorragia por úlcera péptica con alto riesgo de recidiva hemorrágica (hemorragia activa, vaso visible no sangrante y coágulo adherido). Los pacientes se aleatorizaron a recibir omeprazol por vía oral a la dosis de 40 mg/12 h durante 5 días o placebo. El grupo tratado con omeprazol presentó una clara y significativa reducción de la persistencia o recidiva de la hemorragia (11% en comparación con el grupo placebo (36%). Esto se asoció a una reducción de la necesidad de cirugía y a menor mortalidad. El efecto beneficioso del omeprazol sobre la recidiva se consiguió a expensas de los pacientes con vaso visible no sangrante (omeprazol, 11,8%; placebo, 55,6%; p < 0,02) o coágulo adherido (0 frente al 21,3%, respectivamente; p < 0,01). En los pacientes con hemorragia activa en forma de chorro (omeprazol, 73%; placebo, 93%) o babeo (11 frente al 19%) no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. La diferente eficacia del omeprazol en estos estudios puede deberse al tipo de pacientes incluidos, el tratamiento alternativo recibido y a la forma de administración del omeprazol. El estudio de Khuroo et al<sup>96</sup> sugiere que el omeprazol puede ser una alternativa a la terapéutica endoscópica cuando ésta no se halla disponible, está contraindicada o ha fracasado.

En esta misma línea, un estudio escandinavo<sup>97</sup> ha evaluado la eficacia clínica del omeprazol frente al placebo en una serie de 333 pacientes de edad avanzada (≥ 60 años). El omeprazol se administró durante 3 días en forma de una infusión continua i.v. de 8 mg/h, tras la administración de un bolo i.v. de 80 mg. Tanto la incidencia de recidiva hemorrágica como la necesidad de cirugía fueron significativamente inferiores en el grupo omeprazol, sin diferencias en la mortalidad.

Por otro lado, se ha evaluado la posible utilidad del tratamiento complementario con IBP tras la terapia endoscópica en úlceras pépticas de alto riesgo<sup>98-100</sup>. El estudio realizado por Villanueva et al<sup>98</sup> incluyó a 86 pacientes con hemorragia activa en forma de chorro o babeo que, tras el tratamien-

to endoscópico hemostático, fueron aleatorizados a recibir omeprazol intravenoso (n = 45) a dosis de 80 mg seguido de 40 mg/8 h durante 4 días, o ranitidina (n = 41) a dosis de 50 mg/6 h i.v. durante 24 h y posteriormente por vía oral. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la recidiva, la cirugía o la mortalidad. El estudio publicado por un grupo escandinavo<sup>99</sup> incluyó el mayor número de pacientes (n = 265) con hemorragia digestiva por úlcera péptica de alto riesgo. Tras conseguir la hemostasia con el tratamiento endoscópico, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo (n = 135) o una perfusión i.v. continua de omeprazol (n = 130) a dosis de 8 mg/h tras un bolo inicial de 80 mg. El tratamiento se administró durante 3 días, tras lo cual todos recibieron 20 mg de omeprazol al día por vía oral. En el grupo omeprazol se observó una disminución significativa de la incidencia de recidiva y de la necesidad de cirugía, pero sin diferencias en la mortalidad (7,7 frente a 8,1%). Por último, el estudio de Lin et al<sup>100</sup> incluyó únicamente a 100 pacientes con hemorragia activa o vaso visible no sangrante, que fueron aleatorizados a recibir durante los 3 días del estudio cimetidina i.v. (n = 50) o una perfusión continua i.v. de omeprazol (160 mg/día) tras un bolo inicial de 40 mg. La incidencia de recidiva hemorrágica fue significativamente inferior en el grupo tratado con omeprazol, pero no hubo diferencias en la necesidad de cirugía, transfusión o mortalidad.

La prueba más sólida de la eficacia del tratamiento complementario con IBP, tras la terapia endoscópica de la hemorragia por úlcera gastroduodenal, la constituye un estudio publicado recientemente por Lau et al<sup>101</sup>. Se incluyeron 240 pacientes con hemorragia activa o vaso visible no sangrante que, tras conseguir la hemostasia mediante inyección de adrenalina asociada a termocoagulación, fueron aleatorizados a recibir omeprazol o placebo a doble ciego. El omeprazol se administró en forma de bolo inicial de 80 mg, seguido de infusión i.v. continua de 8 mg/h, durante 3 días. Se observó una menor incidencia de recidiva hemorrágica en el grupo tratado con omeprazol (4,2 frente al 20%; p < 0,001), lo que se asoció a una menor necesidad de transfusión y de cirugía, así como a una menor mortalidad que no alcanzó la significación estadística. Por tanto, este estudio sugiere que el omeprazol, administrado a dosis elevadas por vía intravenosa, puede reducir la incidencia de recidiva hemorrágica tras el tratamiento endoscópico hemostático de úlceras pépticas de alto riesgo de recidiva. Aunque son necesarios más estudios que confirmen estos resultados, parece aconsejable la utilización de omeprazol o pantoprazol, a dosis altas por vía intravenosa en aquellos pacientes con un riesgo elevado de fracaso del tratamiento endoscópico (shock hipovolémico, úlcera localizada en cara posterior de bulbo duodenal o parte alta pequeña curvatura gástrica, úlcera de tamaño > 2 cm, hemorragia activa Forrest Ia).

### Somatostatina y análogos

La somatostatina se ha utilizado en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica por su acción

antisecretora y vasoconstrictora de la circulación esplácica<sup>102</sup>. Debido a su corta vida media, la somatostatina se administra en infusión continua i.v. a la dosis de 250 µg/h tras la administración de un bolo de 250 µg.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis<sup>103</sup> de estudios controlados y aleatorios que comparaban la somatostatina o la octreótida con el placebo o los anti-H<sub>2</sub> en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal. En este estudio se demuestra un claro y significativo efecto beneficioso de la somatostatina al disminuir la incidencia de persistencia o recidiva de la hemorragia y reducir la necesidad de cirugía. Algunos estudios han demostrado un efecto beneficioso de la somatostatina, ya sea por conseguir el control de la hemorragia<sup>104-110</sup> o por reducir las necesidades de cirugía<sup>107,111</sup> y transfusión<sup>105,108,110</sup>. No obstante, la mayoría de ellos se caracterizan por incluir un número reducido de pacientes, lo que dificulta la obtención de conclusiones válidas<sup>104-108,110</sup>. Otros estudios, con un número adecuado de pacientes, no han demostrado diferencias entre la somatostatina y el placebo o los anti-H<sub>2</sub><sup>112-114</sup>. En este sentido, Somerville et al<sup>112</sup> publicaron en 1985 el estudio que ha incluido un mayor número de pacientes evaluables (534 pacientes), de los cuales 265 recibieron somatostatina y 269 recibieron placebo. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la incidencia de recidiva hemorrágica entre el grupo que recibió somatostatina y el grupo placebo (23 frente al 30%). Saperas et al<sup>114</sup> tampoco observaron diferencias significativas en la incidencia de recidiva hemorrágica entre un grupo de pacientes tratados con somatostatina y otro tratado con cimetidina.

Por tanto, la utilidad de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia por úlcera péptica gastroduodenal es muy controvertido. Antes de recomendar su utilización, deberíamos disponer de estudios clínicos controlados y aleatorios que incluyan un número suficiente de pacientes para obtener conclusiones válidas.

### TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA O RECIDIVA DE LA HEMORRAGIA

No hay una definición clara de recidiva o persistencia de la hemorragia digestiva alta y se observa una cierta heterogeneidad de criterios en los diferentes estudios clínicos publicados. Se puede definir la persistencia o recidiva de la hemorragia digestiva alta, como la presencia de hematemesis o de signos de actividad hemorrágica (aspirado gástrico hemático y/o melenas) asociados a signos de hipovolemia (PAS < 100 mmHg y/o FC > 100 lat/min) y/o anemia (descenso de la hemoglobina > 2 g/l) en un período inferior a 12 h.

### Tratamiento

Ante un paciente con recidiva de la hemorragia, la primera cuestión que se nos plantea es si debemos indicar ya la cirugía o podemos intentar un nuevo tratamiento

endoscópico, y si ello comportará unos peores resultados. En este sentido, Lau et al<sup>15</sup> han publicado un estudio que incluyó a 92 pacientes con recidiva de la hemorragia por úlcera péptica gastroduodenal, los cuales se aleatorizaron para recibir retratamiento endoscópico (n = 48) o cirugía (n = 44). El control definitivo de la hemorragia se consiguió en el 73% de los pacientes tratados con endoscopia y en el 93% de los tratados con cirugía. Por tanto, un 27% de los pacientes tratados con endoscopia tras la recidiva requirieron una intervención quirúrgica para conseguir el control de la hemorragia. Los requerimientos transfusionales (8 frente a 7 U, respectivamente) y la mortalidad (10 frente al 18%) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Por el contrario, las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron significativamente superiores en el grupo cirugía (13 frente al 36%; p = 0,03). Estos resultados sugieren que, tras la recidiva de la hemorragia por úlcera péptica, es correcto realizar un nuevo tratamiento endoscópico que conseguirá el control en la mayoría de pacientes, sin que ello empeore el pronóstico. Ante un segundo fallo del tratamiento endoscópico, deberemos indicar la cirugía.

Por tanto, tal como se representa en el algoritmo de la figura 1, el tratamiento recomendado para la recidiva hemorrágica es:

1. El tratamiento endoscópico será de primera elección en el paciente que presenta recidiva de la hemorragia, tanto si había estado tratado inicialmente como si no.
2. No se recomienda hacer más de dos tratamientos endoscópicos en el mismo episodio de hemorragia.
3. La cirugía urgente, como tratamiento de la recidiva de la hemorragia, estará indicada en las siguientes situaciones:
  - Recidiva hemorrágica asociada a hipovolemia grave (PAS < 100 mmHg y FC > 100 lat/min) mantenida a pesar de una reposición adecuada de la volemia.
  - Valorar la indicación de cirugía si la úlcera tiene alguno de los factores predictivos de fracaso del tratamiento endoscópico<sup>16</sup>.
  - Recidiva después de un segundo tratamiento endoscópico.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (tabla IX)

Actualmente conseguimos la curación de la casi totalidad de las úlceras pépticas y la prevención de la recurrencia mediante el tratamiento antisecretores con IBP y la erradicación de *Helicobacter pylori*. En esta época, la indicación de tratamiento quirúrgico, en la úlcera péptica complicada con hemorragia, se ha visto reducida a un pequeño porcentaje de estos pacientes, que suele ser inferior al 5%<sup>4</sup>. En estos casos, el objetivo principal de la cirugía es conseguir el control de la hemorragia, ya que para la cicatrización y la prevención de la recurrencia disponemos de un tratamiento farmacológico muy eficaz. Por este motivo, la cirugía en estos pacientes cada vez es más conservadora y limitada a conseguir la hemostasia.

TABLA IX. Tratamiento quirúrgico

Indicaciones
Hemorragia masiva
Hemorragia arterial activa que no se controla con el tratamiento endoscópico
Fracaso del tratamiento endoscópico (véase fig. 1)
Tipo de tratamiento
Úlcera gástrica: resección en «cuña» de la lesión o sutura simple. En algunos casos puede ser necesario realizar gastrectomía parcial más gastroenteroanastomosis en Y de Roux
Neoplasia gástrica: gastrectomía parcial o total más reconstrucción en Y de Roux
Úlcera duodenal: sutura del úlcus. Si se realiza piloroplastia es necesario practicar una vagotomía troncular. Se puede ligar la arteria gastroduodenal
Angiodisplasia gástrica y lesión de Dieulafoy: sutura simple o resección en «cuña»

### Indicaciones de la cirugía

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes con hemorragia digestiva alta son las siguientes:

1. Hemorragia masiva.
2. Hemorragia arterial activa que no se controla con el tratamiento endoscópico.
3. Fracaso del tratamiento endoscópico.

### Tipo de tratamiento

El tipo de tratamiento dependerá de la lesión responsable de la hemorragia y de su localización:

– *Úlcera gástrica*. Se realizará la sutura simple o una resección en «cuña» de la lesión con posterior sutura del defecto gástrico. En algunos casos puede ser necesario realizar una gastrectomía parcial con reconstrucción del tránsito intestinal mediante una gastroenteroanastomosis en Y de Roux.

Siempre se realizará una biopsia peroperatoria de la úlcera, si no se había realizado con anterioridad.

– *Neoplasia gástrica*. Durante la intervención deberemos realizar el estudio macroscópico de extensión tumoral. Dependiendo del grado de afección y de la localización de la neoplasia, se realizará una gastrectomía parcial o total, y una reconstrucción del tránsito intestinal con una gastroenteroanastomosis o esofagoenteroanastomosis en Y de Roux.

– *Úlcera duodenal*. Tras realizar una pilorotomía o duodenotomía, se sutura la úlcera. El cierre del duodeno se realizará de forma longitudinal o bien con una piloroplastia, dependiendo de la localización de la lesión y las condiciones locales (fibrosis o estenosis del duodeno, tumefacción causada por el tratamiento endoscópico). Cuando se realiza piloroplastia, es necesario asociar una vagotomía troncular.

Si existen dudas sobre la eficacia de la hemostasia, se puede realizar la ligadura de la arteria gastroduodenal.

– *Angiodisplasia gástrica y lesión de Dieulafoy*. Al tratarse de lesiones vasculares que no protruyen al exterior de la pared gástrica, puede ser de gran utilidad la localización de la lesión mediante endoscopia peroperatoria, la cual puede indicar la localización exacta de la lesión, y

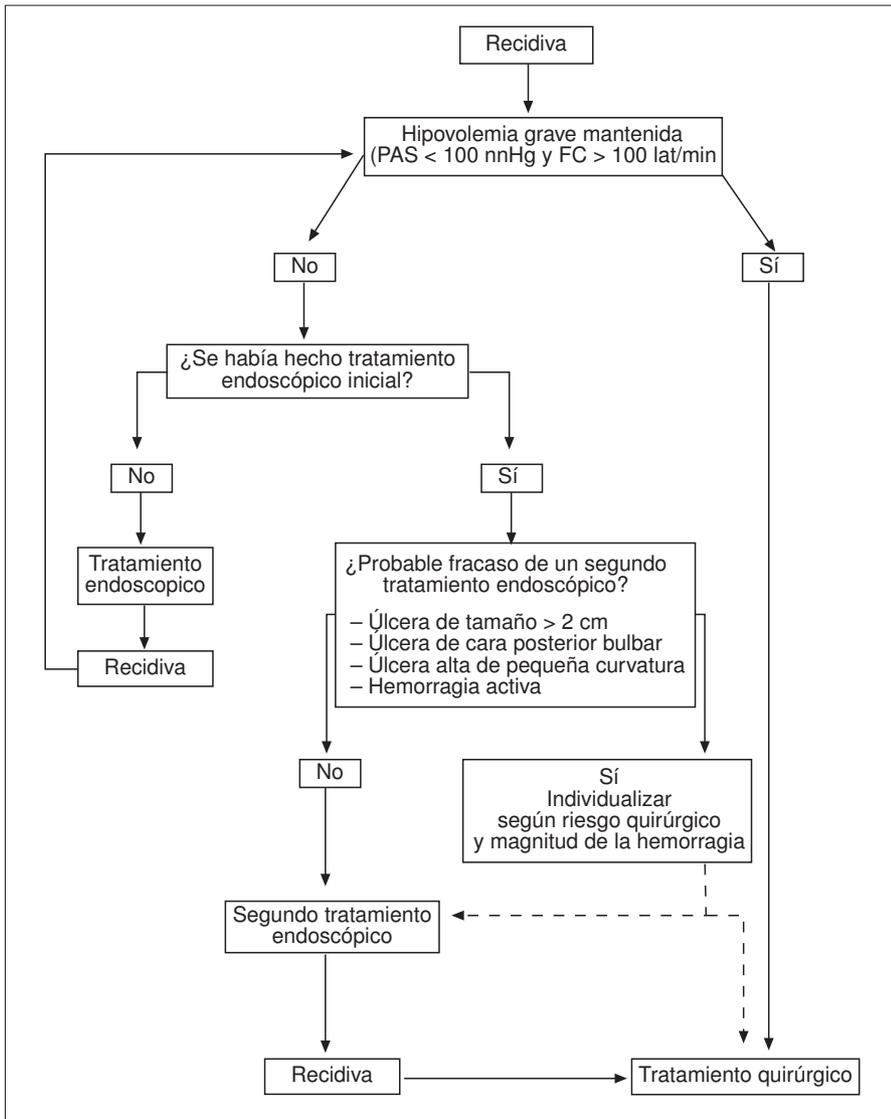


Fig. 1. Algoritmo para el tratamiento de la persistencia o recidiva de la hemorragia.

permitir el tratamiento con resección en «cuña» o gastrectomía parcial.

### TRATAMIENTO DE CICATRIZACIÓN Y PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA ULCEROSA

Una vez conseguido el control de la hemorragia, deberemos iniciar cuanto antes el tratamiento de cicatrización de la lesión ulcerosa. Este tratamiento debe ser altamente eficaz para prevenir la recidiva a largo plazo, tanto de la lesión ulcerosa como de la hemorragia.

#### Tratamiento de cicatrización

Para conseguir la cicatrización de la úlcera péptica gástrica o duodenal disponemos de fármacos altamente eficaces, como los antagonistas de los receptores  $H_2$  y los IBP. No obstante, los estudios comparativos entre ambos tratamien-

tos sugieren que los IBP son más eficaces, consiguiendo la cicatrización en mayor número de pacientes y en menor espacio de tiempo<sup>117-119</sup>. En la úlcera duodenal, la cicatrización a las 4 semanas de tratamiento se consigue en casi el 100% de casos tratados con un IBP, y en alrededor del 80% de los que reciben un anti- $H_2$ . Para la úlcera gástrica, se tarda más en conseguir la cicatrización, por lo que conseguimos un 90% de curación a las 8 semanas de tratamiento con un IBP, y del 80% con un anti- $H_2$ . Estos resultados con los IBP se consiguen con la dosis habitual una vez al día, ya que ha demostrado ser tan eficaz como la dosis doble<sup>117-119</sup>. Por tanto, el tratamiento de cicatrización aconsejado actualmente para la úlcera péptica es de un IBP cada 24 h durante 4 semanas, para la úlcera duodenal, y durante 8 semanas en la úlcera gástrica.

En pacientes con hemorragia por esofagitis grave, el tratamiento de elección son los IBP a dosis altas durante al menos 2 meses, y continuar con tratamiento de mantenimiento de duración variable.

### Tratamiento de la úlcera asociada a infección por *Helicobacter pylori* (tabla X)

La prevalencia de infección por *H. pylori* en la hemorragia por úlcera duodenal o gástrica es muy elevada en nuestro medio. En la úlcera duodenal y la duodenitis erosiva, la prevalencia es superior al 95%<sup>120,121</sup>, mientras que en la úlcera gástrica se sitúa en el 85%<sup>120,122</sup>. Por este motivo, se ha sugerido que se podría realizar tratamiento erradicador sin necesidad de comprobar la presencia de *H. pylori*, al menos en las úlceras duodenales<sup>123,124</sup>.

Numerosos estudios han demostrado que la erradicación de *H. pylori* previene a largo plazo, tanto la recidiva ulcerosa como la recidiva de la hemorragia digestiva<sup>121,125-129</sup>. Algunos estudios recientes demuestran que la recidiva a largo plazo es inexistente en los pacientes erradicados, mientras que ocurre en el 25-35% de los no erradicados<sup>121,126</sup>. Recientemente, un metaanálisis publicado por Gisbert et al<sup>121</sup> confirma el claro efecto beneficioso de la erradicación para prevenir la recidiva hemorrágica.

El tratamiento aconsejado en nuestro medio para erradicar *H. pylori* es la siguiente combinación<sup>130-132</sup>: IBP/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h, durante 7 días. En caso de pacientes alérgicos a la penicilina, se sustituye la amoxicilina por metronidazol 500 mg/12 h. Con esta pauta se consigue la erradicación en aproximadamente el 85% de casos. En caso de fracaso del tratamiento erradicador, se utilizará un tratamiento de segunda línea que constará de 4 fármacos<sup>133</sup>: IBP/12 h + metronidazol 500 mg/8 h + tetraciclina 500 mg/6 h + subcitratado de bismuto 120 mg/6 h, durante 7 días.

Para mejorar el cumplimiento del tratamiento en la pauta cuádruple se ha propuesto reducir la dosificación de tetraciclina y subcitratado de bismuto, manteniendo una eficacia similar, por lo que la pauta recomendada sería<sup>134,135</sup>: IBP/12 h + metronidazol 500 mg/8 h + tetraciclina 500 mg/8 h + subcitratado de bismuto 120 mg/8 h, durante 7 días.

La erradicación de *H. pylori* deberá comprobarse siempre, al menos al cabo de 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento antibiótico, o 2 semanas después de finalizar el tratamiento antisecreto<sup>136</sup>. El diagnóstico de *H. pylori* puede ser falsamente negativo hasta en un 30% de los casos, si se realiza mientras el paciente sigue un tratamiento antisecreto<sup>137-139</sup>. El método diagnóstico de elección es la prueba de aliento de urea marcada con C<sup>13</sup>, la cual ofrece una sensibilidad del 90-100% y una especificidad superior al 95%<sup>137</sup>. Si hay que realizar una nueva endoscopia para el control de la cicatrización de una úlcera gástrica, podemos confirmar la erradicación mediante histología.

### Tratamiento de la úlcera asociada a antiinflamatorios no esteroideos

En nuestro medio, más del 95% de las úlceras pépticas gastroduodenales están asociadas a ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS), *H. pylori* o ambos. La primera medida que debe-

TABLA X. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

<p>Tratamiento de primera elección          IBP a dosis habitual /12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h, durante 7 días. En caso de alergia a la penicilina, metronidazol 500 mg/12 h          Confirmar el éxito del tratamiento con la prueba de aliento con urea marcado con <sup>13</sup>C, al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento erradicador y antisecreto. Cuando se requiere una segunda endoscopia (úlcera gástrica) se puede evaluar la curación mediante estudio histológico.          Fracaso del tratamiento erradicador: tratamiento de segunda línea con IBP/12 h, tetraciclina 500 mg/8 h, metronidazol 500 mg/8 h y subcitratado de bismuto 120 mg/8 h durante 7 días</p>
--

ríamos tomar ante un paciente que presenta una hemorragia digestiva asociada a AINE es suspender el fármaco gastrolesivo si es posible. En aquellos pacientes que no podamos suspender el tratamiento con AINE, es posible conseguir la cicatrización de la úlcera, aunque ello requerirá más tiempo del habitual. Estudios recientes con pacientes diagnosticados de úlcera gastroduodenal asociada a AINE, y que mantenían el tratamiento con este fármaco, el omeprazol fue significativamente superior al placebo y a la ranitidina para conseguir la cicatrización de las úlceras, de manera que a las 8 semanas de tratamiento se había conseguido en el 85% de casos, tanto con 20 mg como con 40 mg de omeprazol al día<sup>140-141</sup>.

Una vez conseguida la cicatrización de la úlcera, nuevamente el tratamiento con omeprazol ha demostrado ser significativamente superior al placebo, la ranitidina y el misoprostol para prevenir la recidiva ulcerosa a largo plazo en pacientes que mantienen la ingesta de AINE a dosis terapéuticas. En un primer estudio<sup>140</sup>, en el que se comparó el omeprazol con el placebo, a los 6 meses de seguimiento se mantenían libres de recidiva ulcerosa el 61% de los tratados con omeprazol frente al 27% de los que recibían placebo. En otro estudio<sup>141</sup>, en el que se comparó el omeprazol con ranitidina para prevenir la recidiva ulcerosa tras conseguir la cicatrización, se mantenían libres de recidiva a los 6 meses de seguimiento el 72% de casos tratados con omeprazol y el 59% de los tratados con ranitidina. Por tanto, el tratamiento con IBP es el de elección, tanto para cicatrizar úlceras pépticas gastroduodenales mientras se mantiene el tratamiento con AINE, como para prevenir la recidiva ulcerosa a largo plazo en pacientes que siguen tratamiento continuado con AINE. No obstante, en estos pacientes siempre deberíamos intentar abandonar el tratamiento con AINE si es posible, y si deben continuar con el mismo hacerlo a la menor dosis que sea clínicamente eficaz.

### Recomendaciones

A partir de la evidencia disponible en la actualidad, podemos establecer las siguientes recomendaciones (tabla XI):  
 I. Tratamiento de erradicación a todos los pacientes con úlcera duodenal o gástrica, erosiones duodenales o gástricas.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de *H. pylori* en nuestro medio en la hemorragia digestiva por úlcera duo-

TABLA XI. Tratamiento de cicatrización y prevención de la recidiva ulcerosa

<p>Tratamiento erradicador empírico a todos los pacientes con úlcera o erosiones gastroduodenales</p> <p>Mantener IBP durante 4 semanas en la úlcera duodenal, y 8 semanas en la gástrica</p> <p>Si requiere antiinflamatorios no esteroideos de manera continuada, terapia combinada con IBP, o alternativamente un coxib</p>
--

denal (> 95%)<sup>120</sup> o úlcera gástrica (85%)<sup>120,122</sup>, y el elevado porcentaje de falsos negativos (35%) que tiene la prueba de la ureasa cuando hay sangre en el estómago<sup>142,143</sup>, parece correcto aconsejar que se administre tratamiento erradicador a todos los pacientes, sin necesidad de comprobar la presencia de *H. pylori*. Además, algunos estudios recientes demuestran que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de úlcera gastroduodenal en pacientes que siguen tratamiento continuado con AINE<sup>144,145</sup>. No obstante, teniendo en cuenta que la prevalencia de la infección por *H. pylori* está disminuyendo en otros países, como Estados Unidos, y que esto podría ocurrir dentro de unos años en nuestro medio, habrá que reevaluar esta recomendación en un futuro.

2. Tratamiento de cicatrización con un IBP a la dosis habitual durante 4 semanas en la úlcera duodenal, y durante 8 semanas en la úlcera gástrica.

Debido al riesgo de una nueva hemorragia, se aconseja mantener el tratamiento antisecretores hasta que se compruebe la erradicación y/o la cicatrización de la úlcera<sup>146</sup>.

3. Terapia combinada con IBP en los pacientes que sigan un tratamiento continuado con AINE<sup>140,141</sup>. Valorar la posibilidad de tratamiento con los nuevos antiinflamatorios selectivos de COX2, como son el celecoxib y el rofecoxib, con menor capacidad gastrolesiva<sup>147,148</sup>.

En estos pacientes, no sólo deberemos mantener un tratamiento con IBP, sino que será importante confirmar la erradicación de *H. pylori*.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al laboratorio Almirall Prodesfarma el soporte recibido para la divulgación de estas recomendaciones en la comunidad científica nacional.

## LISTADO DE REVISORES EXTERNOS

Dr. Doroteo Acero. Hospital de Girona Doctor Josep Trueta (Girona).  
 Dra. Montserrat Andreu. Hospital del Mar (Barcelona).  
 Dr. Pere Humbert. Hospital de Barcelona (Barcelona).  
 Dr. Fermín Mearin. Centro Médico Teknon (Barcelona).  
 Dr. Michel Papo. Hospital Joan XXIII (Tarragona).  
 Dr. Josep M. Piqué. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona).  
 Dr. Eduard Targarona. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).  
 Dr. Josep M. Viver. Hospital Mútua de Terrassa (Barcelona).

## BIBLIOGRAFÍA

- Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
- 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.
- Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EAJ, Bartelsman JFWM, Meulen JHP, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999;44: 331-5.
- Llach J, Bordas JM, Salmerón JM, Panés J, García Pagán JC, Feu F, et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1996;43:117-20.
- Bornman PC, Theodorou NA, Suttleworth RD, Essel HP, Marks IN. Importance of hypovolemic shock and endoscopic signs in predicting recurrent haemorrhage from peptic ulceration: a prospective evaluation. *BMJ* 1985;291:245-7.
- Bordley DR, Mushlin AI, Dolan JG, Richardson WS, Barry M, Polio J, et al. Early clinical signs identify low-risk patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. *JAMA* 1985; 253:3282-5.
- De Dombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malicia G, Kotwal MR, Morgan AG. Prognostic factors in upper GI bleeding. *Endoscopy* 1986;18(Suppl 2):6-10.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC, for the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347:1138-40.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-48.
- Pardo A, Durández R, Hernández M, Pizarro A, Hombrados M, Jiménez A, et al. Impact of physician specialty on the cost of nonvariceal upper GI bleeding care. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1535-42.
- Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.
- Herbert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial on transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
- Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991;110:529-36.
- Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on haemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 1993;22:155-63.
- Duggan JM. Haematemeses patients should be managed in special units. *Med J Aust* 1986;44:247-50.
- Rofe SB, Duggan JM, Smith ER, Thrusby CJ. Conservative treatment of gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1981;26:481-4.
- Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:783-5.
- Dawson RB. Preservation of red cells for transfusion. *Hum Pathol* 1983;14:213-7.
- Houbiers JGA, Brand A, Van de Watering LMG, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:573-7.
- Elizalde JJ, Clemente J, Marin JL, Panes J, Aragon B, Mas A, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997;37:573-6.
- Laine L, Cohen H, Bordead J, Cantor D, Garcia F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed re-feeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;102: 314-6.
- De Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Ripault MP, Borderie C, Silvain C, et al. When should patients with bleeding peptic ulcer resume oral intake? A randomized controlled study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:282-5.
- Chak A, Cooper GS, Lloyd LE, Kolz CS, Barnhart BA, Wong RCK. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;53:6-13.

25. Hsu P, Lai K, Lin X, Yang YF, Lin M, Shin JS, et al. When to discharge patients with bleeding peptic ulcers: a prospective study of residual risk of bleeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:382-7.
26. Campo R, Brullet E, Calvet X, et al. Safety of outpatient management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary results of a randomized study. *Gastrointest Endosc* 1998;47:AB81.
27. Lai K, Hui W, Wong B, Cing C, Lam S. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998;45:26-30.
28. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-21.
29. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755-61.
30. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:267-71.
31. Cooper GS, Chak A, Connors AF, Harper DL, Rosenthal GE. The effectiveness of early endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage. *Med Care* 1998;36:462-74.
32. Cooper GS, Chak A, Way L, Hammar P, Harper D, Rosenthal G. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc* 1999;49:145-52.
33. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt GA. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997;278:2152-6.
34. Panés J, Viver J, Formé M, García-Olivares E, Marco C, Garrau J. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1987;2:1292-4.
35. Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-13.
36. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1-6.
37. Palmer KR, Choudari CP. Endoscopic intervention in bleeding peptic ulcer. *Gut* 1995;37:161-4.
38. Villanueva C, Balanzó J, Torras X, Soriano G, Sainz S, Vilarde F. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:34-9.
39. Elizalde JI, Llach J, Bordas JM, Bataller R, Mondelo F, Panés J, et al. Valor del control endoscópico tras la escleroterapia por lesión péptica gastroduodenal. *Gastroenterol Hepatol* 1994;17:11-3.
40. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1842-9.
41. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt GA. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline – Determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996;100:313-22.
42. Villanueva C, Balanzó J, Espinós JC, Domènech JM, Sáinz S, Call J, et al. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci* 1993;38:2062-70.
43. Saeed ZA, Ramírez FC, Hepps KS, Cole RA, Graham DY. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1995;41:561-5.
44. Park KG, Steele RJ, Mollison J, Crofts TJ. Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1994;81:1465-8.
45. Brullet E, Calvet X, Campo R, Rue M, Catot L, Donoso L. Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996;43:111-6.
46. Brullet E, Campo R, Calvet X, Coroleu D, Rivero E, Simo Deu J. Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut* 1996;39:155-8.
47. Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 2002;50:322-5.
48. Moreno P, Jaurrieta E, Aranda H, Fabregat J, Farran L, Biondo S, et al. Efficacy and safety of an early discharge protocol in low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 1998;105:176-81.
49. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
50. Phang TS, Vornik V, Stubbs R. Risk assessment in upper gastrointestinal haemorrhage: implications for resource utilisation. *N Z Med J* 2000;113:33-333.
51. Church NI, Palmer KR. Relevance of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1149-52.
52. Feu F, Mata A, Peñalva M, Blasco A, Piqué JM. Application of a clinical guideline for upper gastrointestinal bleeding using Rockall score shortens hospital stay without affecting mortality. *Gastroenterology* 2002;122:A477.
53. Longstreth GF, Feitelberg SB. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-22.
54. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
55. Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of peptic ulcers with nonbleeding visible vessels. *Ann Intern Med* 1989;110:510-4.
56. Lin HJ, Lee FY, Kang WM, Tsai YT, Lee SD, Lee CH. A controlled study of therapeutic endoscopy for peptic ulcer with non-bleeding visible vessel. *Gastrointest Endosc* 1990;36:241-6.
57. Jaramillo JL, Carmona C, Gálvez C, De la Mata M, Miño G. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non-bleeding visible vessel. A controlled, randomised study. *Gut* 1993;34:1502-6.
58. Rutgeerts P, Gevers AM, Hiele M, Broeckaert L, Vantrappen G. Endoscopic injection therapy to prevent rebleeding from peptic ulcers with a protruding vessel: a controlled comparative trial. *Gut* 1993;34:348-50.
59. Parra-Blanco A, Takahashi H, Méndez Jerez PV, Kojima T, Aksoz K, Kirihara K, et al. Endoscopic management of Dieulafoy lesions of the stomach: a case study of 26 patients. *Endoscopy* 1997;29:834-9.
60. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000;52:721-4.
61. Kasapidis P, Georgopoulos P, Delis V, Balatsos V, Konstantinidis A, Skandalis N. Endoscopic management and long-term follow-up of Dieulafoy's lesions in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002;55:527-31.
62. Llach J, Elizalde JI, Guevara MC, Pellise M, Castellot A, Gines A, et al. Endoscopic injection therapy in bleeding Mallory-Weiss syndrome: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001;54:679-81.
63. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997;350:692-6.
64. Balanzó J, Sainz S, Such J, Espinós JC, Guarner C, Cussó X, Monés J, Vilarde F. Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospective randomized trial. *Endoscopy* 1988;20:289-91.
65. Chung SCS, Leung JWC, Steele RJC, Crofts TJ, Li AKC. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomized trial. *BMJ* 1988;296:1631-3.

67. Oxner RBG, Simmonds NJ, Gertner DJ, Nightingale JMD, Burnham WR. Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet* 1992;339:966-8.
68. Lin HJ, Perng CL, Lee SD. Is sclerosant injection mandatory after an epinephrine injection for arrest of peptic ulcer hemorrhage? A prospective, randomized, comparative study. *Gut* 1993;34:1182-5.
69. Kubba AK, Palmer KR. Role of endoscopic injection therapy in the treatment of bleeding ulcer. *Br J Surg* 1996;83:461-8.
70. Chung SC, Lau JL, Sung JJ. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heater probe treatment for actively bleeding peptic ulcers. *BMJ* 1997;314:1307-17.
71. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55:615-9.
72. Lin HJ, Lee FY, Kang WM, Tsai YT, Lee SD, Lee CH. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage: a prospective, randomised controlled trial. *Gut* 1990;31:753-7.
73. Chung IK, Ham JS, Kim HS. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-8.
74. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:147-51.
75. Abi-Hanna D, Williams SJ, Gillespie PA, Bourke MJ. Endoscopic band ligation for nonvariceal non ulcer gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1998;48:510-4.
76. Wong RM, Ota S, Katoh A, Yamanchi A, Arai K, Yaneko K, et al. Endoscopic ligation for non-variceal esophageal upper gastrointestinal hemorrhage. *Endoscopy* 1998;30:774-7.
77. Rutgeerts P, Vantrappen G, Broekaert L, Coremans G, Janssens J, Hiele M. Comparison of endoscopic polidocanol injection and YAG laser therapy for bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1989;1:1164-7.
78. Krejs GJ, Little KH, Westergaard H, Hamilton JK, Spady DK, Polter DE. Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic ulcer bleeding. *N Engl J Med* 1987;316:1618-21.
79. Swain CP, Kirkham JS, Salmon PR, Brown SG, Northfield TC. Controlled trial of Nd-YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986;2:1113-6.
80. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR. Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1968-72.
81. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
82. 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.
83. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1565-84.
84. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60-4.
85. Barer D, Ogilvie A, Henry D, Drontfield M, Coggon D, French S, et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1983;308:1571-5.
86. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H<sub>2</sub> antagonist in acute upper gastrointestinal bleeding: implications of randomized trials. *N Engl J Med* 1985;313:660-6.
87. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman, MJ. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992;340:1058-62.
88. Walt RP, Reynolds JR, Langman MJ, Smart HL, Kitchingman G, Somerville KW, et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH. *Gut* 1985;25:902-6.
89. Andersen J, Strom M, Naesdal J, Leire K, Walan A. Intravenous omeprazole: effect of a loading dose on 24-hour intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:65-72.
90. Baak LC, Biemond I, Jansen JB, Lamers CB. Repeated intravenous bolus injections of omeprazole: effects on 24-hour intragastric pH, serum gastrin, and serum pepsinogen A and C. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:737-46.
91. Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1997;40:36-41.
92. Hasselgren G, Keelan M, Kirdeikis P, Lee L, Rohss K, Sinclair P, et al. Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric pH-metry study with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:601-6.
93. 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.
94. 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;69:225-31.
95. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, Logan RF, Long RG, Walt RP. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304:143-7.
96. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
97. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:328-33.
98. Villanueva C, Balanzó J, Torras X, Sáinz S, Soriano G, González D, et al. Omeprazole versus ranitidine as adjuvant therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study. *Endoscopy* 1995;27:308-12.
99. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320-7.
100. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;158: 54-8.
101. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
102. Zuckerman G, Welch R, Douglas A, Troxell R, Cohen S, Lorber S, et al. Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding. *Am J Med* 1984;76:361-7.
103. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H<sub>2</sub> antagonists and placebo in the management of acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-71.
104. Kayasseh L, Gyr K, Keller U, Stalder GA, Wall M. Somatostatin and cimetidine in peptic-ulcer hemorrhage. *Lancet* 1980;1:844-6.
105. Basile M, Celi S, Parisi A, Castiglione N, Parisi S. Somatostatin in the treatment of severe gastrointestinal bleeding from peptic origin. A multicentric controlled trial. *Ital J Surg Sci* 1984;14:31-5.
106. Coraggio F, Scarpato P, Spina M, Lombardi S. Somatostatin and ranitidine in the control of iatrogenic haemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *BMJ* 1984;289:224.
107. Antonioli A, Gandolfo M, Rigo GP, Bianchi Porro G, Cheli R, Brancato F, et al. Somatostatin and cimetidine in the control of acute upper gastrointestinal bleeding. A controlled multicenter study. *Hepatogastroenterology* 1986;33:71-4.
108. Torres AJ, Landa I, Hernández F, Jover JM, Suárez A, Arias J, et al. Somatostatin in the treatment of severe upper gastrointestinal bleeding: a multicentre controlled trial. *Br J Surg* 1986;73:786-9.
109. Coraggio F, Bertini G, Catalano A, Scarpato P, Gualderi L. Clinical, controlled trial of somatostatin with ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Digestion* 1989;43:190-5.

110. Tulassay Z, Gupta R, Papp J, Bodnar A. Somatostatin *versus* cimetidine in the treatment of actively bleeding duodenal ulcer: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1989;84:6-9.
111. Magnusson I, Ihre T, Johansson C, Seligson U, Törngren S, Uvnas-Moberg K. Randomised double blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1985;26:221-6.
112. Somerville KW, Henry DA, Davies JG, Hine KR, Hawkey CJ, Langman MJ. Somatostatin in treatment of haematemesis and melaena. *Lancet* 1985;1:130-2.
113. Basso N, Bagarani M, Bracci F, Cucchiara G, Gizzonio D, Grassini G, et al. Ranitidine and somatostatin. Their effects on bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1986;121:833-5.
114. Saperas E, Piqué JM, Pérez-Ayuso R, Fuster F, Terés J, Bordas JM, et al. Somatostatin compared with cimetidine in the treatment of bleeding peptic ulcer without visible vessel. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:153-9.
115. Lau JYW, Sung JY, Lam YH, Chan ACW, Ng EKW, Lee DWH, Chan FKL, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
116. Monig SP, Lubke T, Baldus SE, Schafer H, Holscher AH. Early elective surgery for bleeding ulcer in the posterior duodenal bulb. Own results and review of the literature. *Hepato-gastroenterology* 2002;49:416-8.
117. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CBHW, Piper DW, Rutgersson K, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
118. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K, Daly M, Hinchliffe RF, Jonson E, et al. A comparison of two different doses of omeprazole *versus* ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:408-13.
119. Bader JP, Delchier JC. Clinical efficacy of pantoprazole compared with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(Suppl 1):47-52.
120. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59-69.
121. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, De la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal: prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. *Med Clin (Barc)* 1999;112: 161-5.
122. Ng TM, Fock KM, Khor JL, Teo EK, Sim CS, Tan AL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 203-9.
123. García-Altés A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1631-8.
124. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995;123:260-8.
125. Graham DY, Hepps KS, Ramírez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28: 939-42.
126. Rokkas T, Karamaris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995;41:1-4.
127. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1998;3:925-7.
128. Sung JY, Leung WK, Suen R, Leung VKS, Chan FKL, Ling TKW, Lau JYW, et al. One-week antibiotics *versus* maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:2524-8.
129. Pellicano R, Pierre S, Leone N, Repici A, De Angelis C, Rizzi R. The effect of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:222-4.
130. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López T, Roqué M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-28.
131. Calvet X, Gené E, López T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1067-76.
132. Vallvé M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single *versus* double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149-56.
133. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, Kwon DH, et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study.
134. Calvet X, García N, Gené E, Campo R, Brullet E, Sanfeliu I. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1061-5.
135. Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Titó L, Andreu V, Bory F, Guirao R (Gresca). One-week triple *versus* quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1261-7.
136. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244-52.
137. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, Hang JB, Ragnhildstveit E, Berge T, et al. Accuracy of seven different test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H2-receptor antagonist on test results. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:364-9.
138. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the <sup>14</sup>C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996;91:89-92.
139. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, Del Valle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the <sup>14</sup>C-urea breath test by a pH-dependant mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997;92:446-50.
140. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al (ASTRONAUT). A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
141. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al (OMNIUM). Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
142. Leung WK, Sung JY, Siu KKL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1914-8.
143. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-70.
144. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344: 967-73.
145. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:9-13.
146. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000;114:185-95.
147. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343: 1520-8.
148. Hawkey CJ. Gastrointestinal safety of COX-2 specific inhibitors. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:921-36.