



## REVISIÓN

# Manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa: documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia



Pilar García-Iglesias<sup>a,\*</sup>, Josep-Maria Botargues<sup>b</sup>, Faust Feu Caballé<sup>c</sup>,  
Càndid Villanueva Sánchez<sup>d</sup>, Xavier Calvet Calvo<sup>a,e,f</sup>, Enric Brullet Benedi<sup>a,e</sup>,  
Gabriel Cánovas Moreno<sup>g</sup>, Esther Fort Martorell<sup>h</sup>, Marta Gallach Montero<sup>a,e</sup>,  
Emili Gené Tous<sup>e,f,i</sup>, José-Manuel Hidalgo Rosas<sup>g</sup>, Amelia Lago Maciá<sup>j</sup>,  
Ana Nieto Rodríguez<sup>k</sup>, Michel Papo Berger<sup>l</sup>, Montserrat Planella de Rubinat<sup>m</sup>,  
Joan Saló Rich<sup>n</sup> y Rafel Campo Fernández de los Ríos<sup>a,e,f</sup>

<sup>a</sup> Servei de Digestiu, Hospital de Sabadell-Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servei de Digestiu, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>f</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España

<sup>g</sup> Servei de Cirurgia, Hospital de Sabadell-Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servei de Digestiu, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

<sup>i</sup> Servei d'Urgències, Hospital de Sabadell-Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servei de Digestiu, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España

<sup>k</sup> Servei d'Urgències, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

<sup>l</sup> Servei de Digestiu, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

<sup>m</sup> Servei de Digestiu, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>n</sup> Servei de Digestiu, Hospital de Vic, Vic, Barcelona, España

Recibido el 11 de septiembre de 2016; aceptado el 25 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 18 de enero de 2017

### PALABRAS CLAVE

Hemorragia digestiva  
alta;  
Hemorragia digestiva;  
Endoscopia;  
Consenso

**Resumen** En los últimos años se han producido avances en el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa que han permitido disminuir la recidiva hemorrágica y la mortalidad. El presente documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia es una actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pgarciai@tauli.cat](mailto:pgarciai@tauli.cat) (P. García-Iglesias).

**KEYWORDS**

Upper gastrointestinal bleeding;  
Gastrointestinal bleeding;  
Endoscopy;  
Guidelines

## Management of non variceal upper gastrointestinal bleeding: position statement of the Catalan Society of Gastroenterology

**Abstract** In recent years there have been advances in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding that have helped reduce rebleeding and mortality. This document positioning of the Catalan Society of Digestologia is an update of evidence-based recommendations on management of gastrointestinal bleeding peptic ulcer.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La hemorragia digestiva alta no varicosa (HDA) y en especial, la hemorragia por úlcera péptica es uno de los motivos más frecuentes de hospitalización en patología digestiva, y representa una importante carga económica y asistencial. En los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de esta urgencia gastroenterológica que han permitido disminuir la recidiva hemorrágica y la mortalidad<sup>1,2</sup>.

El presente documento de posicionamiento es una actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. Desde la Societat Catalana de Digestologia se invitó a los autores listados a participar en la redacción y posterior revisión del documento sobre el manejo de la HDA. Dos gastroenterólogos (RCF y PGI) actuaron de coordinadores. Entre los autores se incluyeron gastroenterólogos/endoscopistas/médicos de urgencia y cirujanos. Se redactaron preguntas clave/recomendaciones que se revisaron y aprobaron por los participantes. El equipo coordinador formó cuatro subgrupos de trabajo (medidas iniciales, tratamiento endoscópico, manejo hospitalario y seguimiento tras el alta hospitalaria) cada uno con su propio coordinador. Se dividieron las preguntas clave/recomendaciones entre estos cuatro subgrupos de trabajo para su redacción. Las recomendaciones se presentan de forma cronológica, de acuerdo a cómo se aplican en la práctica clínica, incluyendo el grado de evidencia según la clasificación GRADE (grado de recomendación (GR) fuerte o débil; calidad de la evidencia (CE) alta, moderada, baja o muy baja)<sup>3</sup>. Finalmente el manuscrito fue revisado y aceptado por todos los autores y publicado en la página web de la Societat Catalana de Digestologia como Document de Posicionament.

## Medidas iniciales

La mayoría de los pacientes mueren por causas no relacionadas con la hemorragia. La descompensación cardiopulmonar representa el 37% de las causas de mortalidad no relacionada con la hemorragia<sup>4,5</sup>. Por eso una rápida y apropiada resucitación inicial debe preceder cualquier medida diagnóstica (GR: fuerte, CE: moderada).

Las medidas a realizar inmediatamente después del ingreso se resumen en la [tabla 1](#) y [figura 1](#).

**Tabla 1** Medidas iniciales en la HDA

Actuaciones iniciales	Anamnesis, confirmar HDA y evaluación hemodinámica Poner 2 vías periféricas gruesas Reserva de 2 concentrados de hemáties Analítica con pruebas de coagulación Tacto rectal/no SNG Reposición de la volemia Dieta absoluta Estratificar el riesgo de la HDA Valorar saturación de O <sub>2</sub> Estado de conciencia para valorar IOT
Transfusión	Hb ≤ 7 g/dl, sin patología cardiovascular (mantener Hb entre 7 y 9 g/l) Hb ≤ 10 g/dl y patología cardiovascular (mantener Hb entre 9 y 10 g/dl)
Coagulación	INR supratrapéutico: corrección INR en el rango terapéutico: no hay evidencia; individualizar, pero no retrasar la gastroscopia: - Hemorragia no activa: vitamina K 20 mg iv - Hemorragia activa: vitamina K iv y concentrados de factores protrombóticos Dabigatrán y rivaroxaban. Suspender tratamiento. En hemorragia grave valorar infusión de concentrado de factores protrombóticos

## Evaluación inicial

La anamnesis inicial debe incluir la valoración de:

- Forma de presentación de la hemorragia: «poso de café» o hematemesis, asociado o no a melenas.
- Repercusión hemodinámica y gravedad: hematemesis masiva, sudoración, pérdida de conciencia (síncope o lipotimia).
- Comorbilidad: teniendo en cuenta los antecedentes o datos clínicos sugestivos de hepatopatía (los pacientes con hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas requieren un manejo diferente) y los antecedentes de patología cardiovascular.
- Interrogar sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y de antiagregantes o anticoagulantes

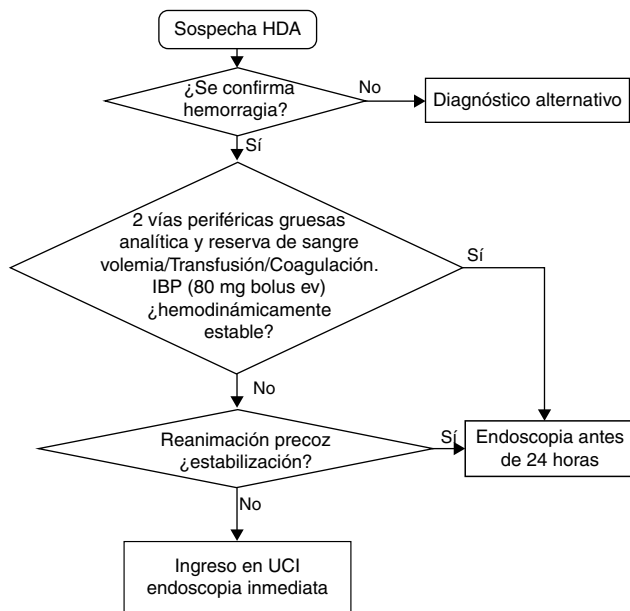


Figura 1 Tratamiento inicial de la HDA.

incluyendo los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxaban.

La exploración física inicial debe incluir:

- a. Confirmar la hemorragia:
  1. Tacto rectal (si hay dudas).
  2. Sonda nasogástrica (SNG) raramente modifica el manejo y es muy molesta para el paciente. Se debe utilizar de manera muy restringida. La colocación de la SNG en pacientes con sospecha de HDA no tiene capacidad de predecir la necesidad de tratamiento endoscópico, no tiene impacto en los resultados, no cambia actitudes clínicas y por último puede asociarse a complicaciones<sup>6</sup>. Por todos estos motivos, no se debe usar rutinariamente a pesar de que algún paciente muy seleccionado podría beneficiarse de su colocación. En caso de que se decida colocarla, tendremos que registrar en la historia clínica del paciente el resultado obtenido del aspirado como indicador de calidad en el manejo de los pacientes con HDA (GR: fuerte, CE: moderada). La SNG debe retirarse después de evaluar el aspecto del aspirado gástrico. No se recomiendan los lavados con suero frío y no hay evidencia clara de que el lavado gástrico a través de la SNG mejore la rentabilidad diagnóstica o terapéutica de la endoscopia<sup>7-9</sup> (GR: fuerte, CE: baja).
- b. Evaluar el estado hemodinámico: tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, así como signos de hipoperfusión periférica. La gravedad de la hemorragia se establece de acuerdo a estos datos. La saturación de oxígeno y nivel de conciencia son también de utilidad en la evaluación inicial del paciente con HDA.
- c. Descartar cirrosis hepática (valorar estigmas de hepatopatía crónica y la presencia de encefalopatía y/o ascitis).

Tabla 2 Escala de Glasgow-Blatchford

Variable	Marcador de riesgo en la admisión	Puntuación
Urea sérica mmol/l	<6,5	0
	6,5 -7,9	2
	8-9,9	3
	10-24,9	4
Hemoglobina g/dl (hombres)	≥25	6
	≥13	0
	≥12 < 13	1
Hemoglobina g/dl (mujeres)	≥10 < 12	3
	<10	6
	≥12	0
Presión arterial sistólica (mmHg)	≥10 < 12	1
	<10	6
	>110	0
Otros marcadores	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
Frecuencia cardíaca	≥ 100 bpm	1
	Presentación con melenas	1
	Presentación con síncope	2
	Enfermedad hepática	2
Insuficiencia cardíaca	2	

El punto de corte para pacientes de bajo riesgo se ha situado entre 0 y 3 puntos, en función del estudio.

Después de esta evaluación inicial y una vez se ha iniciado la estabilización hemodinámica del paciente se recomienda completar la anamnesis y la exploración física.

Se recomienda el uso de clasificaciones validadas para estratificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo. La estratificación del riesgo puede ayudar en decisiones como el momento de la endoscopia y el alta hospitalaria (GR: fuerte, CE: moderada). En este sentido, se recomienda el uso de la puntuación de Glasgow-Blatchford para la estratificación del riesgo preendoscópico (tabla 2). Los pacientes con riesgo muy bajo (puntuación 0: presión arterial sistólica ≥110 mmHg, frecuencia cardíaca < 100 lpm, Hb 13 g/dl en hombres o 12 g/dl para mujeres, BUN < 6,5 mmol/l y ausencia de melenas, sin síncope, enfermedad hepática o fallo cardíaco), no requieren endoscopia urgente ni ingreso hospitalario<sup>10</sup> (GR: fuerte, CE: moderada).

### Maniobras de reanimación y estabilización hemodinámica

La corrección precoz de la hipotensión es la medida inicial más eficaz para reducir de manera significativa la mortalidad de la HDA (GR: fuerte, CE: moderada)<sup>5</sup>.

#### Manejo inicial y estabilización hemodinámica

1. Poner 2 vías periféricas gruesas que permitan la infusión rápida de cristaloides (reposición de la volemia) o derivados sanguíneos si es necesario. Los catéteres venosos de 16G o 18G tienen un flujo máximo de infusión de

220 ml/min y 105 ml/min respectivamente. Este flujo es mucho mayor que la suma del flujo máximo de las tres luces de un catéter central, unos 70 ml/min<sup>11,12</sup>.

2. Se obtendrá una analítica (hemograma, pruebas de coagulación, función hepática y función renal con ionograma). El aumento de la urea con cifras de creatinina normales es un dato sugestivo de HDA, aunque su fiabilidad es solamente moderada<sup>13,14</sup>.
3. Sangre en reserva (al menos 2 concentrados de hematies).
4. Reponer la volemia con cristaloides. No hay evidencia de que los coloides sean superiores al suero fisiológico (GR: fuerte, CE: alta)<sup>15</sup>.
5. Indicar dieta absoluta en los casos que sea necesaria la realización de endoscopia.

### Criterios de transfusión

En pacientes con evidencia de hemorragia grave y shock a pesar de la reposición inicial de la volemia, el hematocrito no refleja el grado de pérdida hemática. En estos casos se recomienda administrar conjuntamente concentrados de hematies y cristaloides. Además; los criterios transfusionales deberán ser liberales hasta estabilizar al paciente.

En pacientes estables sin patología cardiovascular ni hemorragia activa, con hemoglobina  $\leq 7$  g/dl se recomienda una transfusión restrictiva para mantener la hemoglobina entre 7 y 9 g/dl. (GR: fuerte, CE: moderada). Sin embargo, en pacientes jóvenes, sin patología de base, hemodinámicamente estables y sin evidencia de sangrado activo, puede mantener conducta expectante con cifras de hemoglobina inferiores a 7 g/dl, si la anemia se tolera bien<sup>16</sup>.

En pacientes con patología cardiovascular y/o hemorragia activa se recomienda transfusión para mantener la hemoglobina al menos entre 9 y 10 g/dl (GR: fuerte, CE: baja).

### Corrección de los trastornos de coagulación

Se recomienda corregir los trastornos de coagulación en pacientes tratados con anticoagulantes y hemorragia aguda (GR: fuerte, CE: baja).

#### - Dicumarínicos:

En pacientes con niveles supratrapéuticos de INR se recomienda la corrección de la coagulación hasta niveles terapéuticos, incluso antes de intervenciones diagnóstico-terapéuticas como la endoscopia. En caso de hemorragia activa e inestabilidad hemodinámica, la corrección se realizará de forma urgente, administrando vitamina K y concentrado de factores protrombóticos<sup>17,18</sup>. Como segunda opción, podría utilizarse el plasma fresco congelado (10 ml/kg). En caso de hemorragia no activa, se puede administrar vitamina K (20 mg iv. en dosis única). Si la situación clínica lo permite, se recomienda mejorar el INR hasta que sea  $< 2,5$  antes de realizar la endoscopia con o sin tratamiento hemostático (GR: débil, CE: moderada)<sup>19</sup>.

En los pacientes con un INR dentro de intervalo terapéutico, no hay evidencia sobre la utilidad de corregir la anticoagulación. No se han demostrado diferencias en la tasa de recidiva hemorrágica, cirugía o mortalidad de estos pacientes cuando se compara corregir con mantener la anticoagulación en rango terapéutico, aunque hay

escasos estudios y con muestras pequeñas. En estos casos, se debe individualizar el riesgo-beneficio de suspender el tratamiento anticoagulante. En todo caso, la presencia de un INR dentro del rango terapéutico no debe retrasar la realización de la endoscopia<sup>20,21</sup>.

Hay que valorar el riesgo-beneficio de mantener la anticoagulación en todos los pacientes. En pacientes con hemorragia moderada a grave se recomienda, como medida general, revertir la anticoagulación con dicumarínicos.

#### - ACOD:

Se recomienda suspender temporalmente los ACOD en pacientes con sospecha de hemorragia aguda en coordinación con el hematólogo y/o el cardiólogo (GR: fuerte, CE: baja). Se puede considerar el uso de concentrados de complejo de protrombina. Hay datos experimentales y clínicos que avalan la eficacia de estos derivados sanguíneos para la reversión de los efectos anticoagulantes.

Dabigatrán se elimina por vía renal, por lo que es importante mantener una diuresis adecuada. En casos de hemorragia grave no controlada, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, la hemodiálisis podría resultar eficaz. Además es el único con un antídoto específico comercializado: idarucizumab<sup>22-24</sup>.

### Tratamiento farmacológico preendoscópico

Procinéticos (metoclopramida/eritromicina vía endovenosa):

No se debe indicar su uso de manera sistemática antes de la endoscopia. La eritromicina intravenosa (dosis única, 250 mg administrada 30-120 min antes de la endoscopia) podría ser útil en pacientes seleccionados (con sospecha de presencia de sangre y/o coágulos en el estómago) para mejorar el rendimiento diagnóstico de la endoscopia urgente. La eritromicina mejora significativamente la visibilidad durante la endoscopia, reduce la necesidad de una segunda exploración, disminuye el número de unidades de sangre transfundida, y reduce la duración de la estancia hospitalaria (GR: fuerte, CE: alta)<sup>25,26</sup>. Otra indicación es administrarla antes de repetir la endoscopia en pacientes en los que la sangre en el estómago impidió la adecuada visualización de la mucosa gástrica (GR: fuerte, CE: moderada).

Inhibidores de la bomba de protones (IBP) por vía intravenosa:

Su administración intravenosa antes de la endoscopia disminuye el sangrado activo y los estigmas de alto riesgo, la necesidad de tratamiento endoscópico y la estancia media del paciente (GR: fuerte, CE: moderada), pero no ha demostrado que disminuya la recidiva, la necesidad de cirugía o la mortalidad<sup>27</sup>.

Su administración no debe retrasar la endoscopia (GR: fuerte, CE: moderada).

Es especialmente importante administrar el IBP intravenoso si se prevé que la endoscopia no se realizará de manera inmediata. La dosis inicial no está clara, dada la falta de estudios aleatorizados. La dosis recomendada es un bolo de 80 mg de IBP intravenoso, seguido de una perfusión de 8 mg/h disuelto en suero fisiológico (precipita en suero glucosado). Debe cambiarse la perfusión cada 12 h debido a la

baja estabilidad de la molécula en solución. El único estudio aleatorizado utilizó esomeprazol por lo que, aunque es probable que todos los IBP sean equivalentes, se desconoce si otros IBP serán igualmente eficaces<sup>27,28</sup>.

Otros fármacos:

No se recomienda el uso de ácido tranexámico, de somatostatina, o su análogo octreotide en pacientes con HDA (GR: fuerte, CE: baja)<sup>29,30</sup>.

## Endoscopia

Los protocolos específicos para el manejo de la HDA deben incluir la disponibilidad de una endoscopia urgente, de un endoscopista capacitado en la realización de técnicas hemostáticas endoscópicas y además una enfermera entrenada en la realización de endoscopias urgentes (GR: fuerte, CE: baja).

## Priorización de la endoscopia

Se recomienda la realización de una endoscopia precoz (dentro de las primeras 24 h del ingreso) porque posibilita la estratificación del riesgo de recidiva y el alta precoz de los pacientes de bajo riesgo. Además permite la realización temprana del tratamiento endoscópico en los pacientes de alto riesgo (GR: fuerte, CE: moderada)<sup>1,31</sup>.

El análisis de subgrupos en estudios básicamente observacionales sugiere que en pacientes de muy alto riesgo la endoscopia muy precoz, dentro de las primeras 12 h reduce la estancia hospitalaria (GR: fuerte, CE: baja)<sup>32-35</sup>.

Es posible que los pacientes de muy alto riesgo (con inestabilidad hemodinámica persistente) puedan beneficiarse de una endoscopia dentro de las 6 primeras h que permita la aplicación de un tratamiento hemostático endoscópico más precoz. No hay estudios que confirmen esta afirmación (GR: fuerte, CE: muy baja).

Es recomendable evaluar de forma individualizada el riesgo/beneficio de la realización de la endoscopia sobre todo en aquellos pacientes con riesgo de presentar complicaciones como los que presentan un síndrome coronario agudo, con perforación o en aquellos con inestabilidad hemodinámica persistente (GR: fuerte, CE: baja).

## Tratamiento endoscópico

La endoscopia debe especificar la presencia y el tipo de estigma de hemorragia reciente ya que predicen el riesgo de persistencia o de recidiva hemorrágica y determinan la indicación o no de tratamiento hemostático endoscópico. El tratamiento endoscópico no estará indicado en pacientes con estigmas de bajo riesgo (úlceras con base de fibrina o con mancha de hematina) dado el buen pronóstico de estas lesiones con una probabilidad de recidiva inferior al 5% (GR: fuerte, CE: alta)<sup>36</sup>. Cuando se detecta un coágulo adherido en una úlcera se deberán realizar lavados para desprenderlo y hacer si es necesario tratamiento endoscópico de la lesión subyacente. En el caso que el coágulo no se desprenda el tratamiento endoscópico aplicado en la base del coágulo es seguro y puede reducir la tasa de recidiva hemorrágica particularmente en los pacientes con mayor riesgo hemorrágico

(edad avanzada, presencia de comorbilidades, etc.), aunque no existe evidencia que este tratamiento sea superior al uso de altas dosis de IBP (GR: fuerte, CE: alta)<sup>37</sup>.

Los pacientes con sangrado activo (chorro o babeo) o con vaso visible no sangrante tienen indicación de tratamiento endoscópico (GR: fuerte, CE: alta)<sup>38</sup>. El objetivo del tratamiento endoscópico consiste en obtener la hemostasia permanente es decir conseguir el control inicial de la hemorragia y prevenir el resangrado.

Estudios controlados han demostrado que el tratamiento endoscópico con métodos térmicos o de inyección consiguen este objetivo de forma efectiva y se acompaña de un descenso significativo en los requerimientos de cirugía urgente con una mejoría en la supervivencia del paciente (GR: fuerte, CE: alta)<sup>39</sup>.

En relación al tratamiento endoscópico en la actualidad existe una sólida evidencia que la monoterapia con inyección de adrenalina no consigue resultados óptimos ya que aunque resulta efectiva para la obtención de la hemostasia inicial, cuando se usa como monoterapia se asocia con tasas de recidiva superiores al tratamiento doble (GR: fuerte, CE: alta). Cuando se utilice la inyección de adrenalina se debe asociar un segundo tratamiento hemostático endoscópico como la colocación de clips, aplicación de termocoagulación (con electrocoagulación bipolar o «heaterprobe») o inyección de esclerosantes (alcohol absoluto, polidocanol o etanolamina), de trombina o de adhesivo tisular<sup>40,41</sup>. Los clips y la termocoagulación pueden usarse también como monoterapia porque en los estudios comparativos el tratamiento combinado no es claramente superior a su uso en monoterapia<sup>42</sup> (GR: débil, CE: moderada). No obstante el poder estadístico de estos estudios es cuestionable.

Por eso en la práctica clínica puede resultar útil la pre-inyección de adrenalina, particularmente en el caso de sangrado activo, ya que así se puede obtener la hemostasia inicial permitiendo una aplicación técnica más satisfactoria del tratamiento definitivo con termocoagulación o clips. En estudios comparativos, los clips han obtenido resultados similares a los métodos térmicos o la inyección de agentes esclerosantes aunque con resultados heterogéneos. En la actualidad se dispone de nuevos tipos de clips que ofrecen ventajas técnicas como tener diferente tamaño, posibilidad de orientar la colocación y una mayor rigidez y estabilidad en la adherencia un vez que han sido liberados. No obstante aún no hay estudios que evalúen su beneficio en la práctica clínica. Respecto a otros métodos endoscópicos como los térmicos o la inyección, los clips tienen la ventaja de no producir lesión tisular por lo que podrían ser preferibles en pacientes anticoagulados o antiagregados, aunque esta posibilidad no ha sido adecuadamente evaluada (GR: débil, CE: muy baja). El láser, el gas argón, la electrocoagulación monopolar o la inyección de trombina o de adhesivos tisulares no son recomendables como tratamientos endoscópicos de primera línea ya que no han resultado más efectivos que otros métodos y se asocian a un riesgo potencial de complicaciones severas<sup>38</sup>. No obstante, tampoco la electrocoagulación bipolar, el «heaterprobe» o la inyección de esclerosantes están exentos de estos riesgos. No se dispone de estudios controlados que permitan hacer recomendaciones sobre el uso de Hemospray®, a pesar de que su uso podría considerarse en situaciones específicas de rescate

(por ejemplo en úlceras con mal acceso o en lesiones con sangrado difuso)<sup>43,44</sup>.

### «Second look»

No se recomienda la realización sistemática de un «second-look» endoscópico porque en estudios controlados no se ha demostrado que comporten beneficios en la práctica clínica (GR: fuerte, CE: alta). Sin embargo, estos estudios también sugieren que podría ser útil en pacientes seleccionados de muy alto riesgo, pero se deberían hacer estudios adecuados con escalas pronósticas que permitan detectar de forma sensible y específica a estos pacientes (GR: débil, CE: baja). Además los estudios que evalúan la realización de un «second-look» son antiguos y no incluyen el tratamiento antisecretores adecuado ni, en muchos casos, estrategias óptimas de tratamiento hemostático<sup>45-47</sup>. En este sentido un estudio randomizado reciente<sup>48</sup> halla que tras la realización de tratamiento endoscópico, la infusión de IBP en dosis altas no es inferior al second look con IBP iv en bolus en la prevención de la recidiva hemorrágica. Sin embargo en un estudio realizado en población asiática, con elección arbitraria de margen de no inferioridad y sin mostrar si el aumento de pH intragástrico fue suficiente.

## Manejo hospitalario

### Escalas pronósticas y actuación de acuerdo con el pronóstico

Se recomienda el uso de escalas pronósticas postendoscopia para estratificar a los pacientes en diferentes grupos según el riesgo de recidiva y de mortalidad y así optimizar el manejo clínico (GR: débil, CE: moderada)<sup>49</sup>. Además el uso de trayectorias clínicas puede optimizar el manejo multidisciplinar protocolizado de los pacientes con HDA y reducir la estancia hospitalaria.

Entre las escalas disponibles el índice de Rockall<sup>50</sup> (tabla 3) es el más reconocido y validado en diferentes estudios. Permite identificar a los pacientes con más bajo riesgo de recidiva y mortalidad y que pueden beneficiarse de un

tratamiento ambulatorio. También identifica a los pacientes de más alto riesgo a los que se debería ofrecer una adecuada asistencia para así minimizar la morbimortalidad. Los pacientes de bajo riesgo y baja comorbilidad pueden iniciar dieta y ser dados de alta después de la endoscopia (GR: fuerte, CE: alta). Se puede usar el juicio clínico basado en los siguientes parámetros: estabilidad hemodinámica, ausencia de comorbilidades, úlcera de base limpia o con mancha de hematina y adecuado soporte familiar en el domicilio del paciente. Los pacientes con alto riesgo de recidiva y de mortalidad, tanto por criterios clínicos (edad avanzada, shock hipovolémico y comorbilidad grave) como endoscópicos (Forrest Ia-IIb) deberían ingresar un mínimo de 72 h y mantener en ayunas durante las primeras 24 -48 h por si fuera necesario un segundo tratamiento endoscópico o quirúrgico.

### Tratamiento farmacológico

Después de la endoscopia, en pacientes con una alta probabilidad de recidiva hemorrágica y después de un tratamiento endoscópico eficaz, la administración de un IBP (80 mg en bolus intravenoso seguido de una perfusión continua de 8 mg/h) ha demostrado reducir el resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad (GR: fuerte CE: alta)<sup>51</sup>. Igualmente podría administrarse un IBP en forma de bolus intravenoso durante las 72 h posteriores a la realización de la endoscopia<sup>52</sup> o bien si los pacientes están en condiciones de iniciar dieta oral, se pueden administrar dosis altas por vía oral<sup>53</sup> (GR: débil, CE: moderada). Se pueden mantener dosis altas de IBP pasadas las 72 h en pacientes con alto riesgo de recidiva. En pacientes con lesiones de bajo riesgo se puede administrar un IBP a la dosis habitual una vez al día.

### Tratamiento de la recidiva

La recidiva de la hemorragia se define como la presencia de hematemesis y/o melenas asociadas a signos de hipovolemia (tensión arterial sistólica < 100 mmHg y/o frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto) y/o anemia

**Tabla 3** Índice de Rockall

	0	1	2	3
Edad (años)	< 60	60-79	> 80	
Comorbilidad	No mayor		ICC, cardiopatía isquémica	Insuficiencia renal, enfermedad hepática, cáncer metastásico
Shock	No	Frecuencia cardíaca > 100 lpm	TA sistólica < 100 mmHg	
Origen de la hemorragia	Mallory-Weiss	Todos los demás (esofagitis, gastritis, úlcera péptica, varices)	Neoplasia	
Estigma de sangrado	Ninguno		Coágulo adherido, sangrado pulsátil	

Mortalidad baja (0-2), intermedia (3-4) o alta ( $\geq 5$ ).

(descenso de la hemoglobina > 2g/l) en un periodo < 12 h. El tratamiento endoscópico es de primera elección en aquellos pacientes que presenten recidiva de la hemorragia, tanto si habían sido tratados previamente como si no (GR: fuerte, CE: moderada). Disponemos de un único estudio publicado hace años que muestra claramente que un segundo tratamiento endoscópico puede evitar la cirugía en más de un 70% de los pacientes con resangrado sin que se objetive un aumento de la mortalidad o las complicaciones. No obstante se recomienda comentar con el equipo de guardia de cirugía todos los pacientes que presenten una recidiva hemorrágica durante el ingreso hospitalario (GR: fuerte, CE: baja)<sup>54</sup>. En caso de fracaso de un segundo tratamiento endoscópico se debería considerar la cirugía urgente de rescate o la arteriografía con embolización. La angiografía percutánea con embolización supraselectiva del vaso sangrante se puede considerar una alternativa al tratamiento quirúrgico en aquellos paciente con fracaso del tratamiento endoscópico o cuando no es posible usarlo (GR: débil, CE: baja)<sup>55</sup>.

En aquellos centros que no dispongan de radiología intervencionista, se puede optar por el tratamiento quirúrgico o el traslado del paciente a un centro que disponga de servicio especializado de radiología intervencionista.

### Uso de antiagregantes y anticoagulantes

El reinicio precoz del tratamiento antiagregante tras el control de la hemorragia disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular sin aumentar significativamente el riesgo de resangrado. En los pacientes con estigmas de hemostasia reciente puede hacerse de forma segura a partir del tercer día después de la endoscopia. Si no hay estigmas de hemostasia reciente puede hacerse inmediatamente (GR fuerte, CE moderada)<sup>56-59</sup>.

Los pacientes con doble tratamiento antiagregante se consideran un grupo de alto riesgo tromboembólico. Se recomienda mantener la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) y suspender el clopidogrel durante un periodo corto de tiempo ya que esto no aumenta significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares (GR fuerte, CE moderada). En los pacientes con inserción muy reciente (<1 mes) de stents fármacoactivos debe valorarse conjuntamente con el cardiólogo la necesidad de mantener la doble antiagregación (fig. 2).

Tras un episodio de HDA está indicado reiniciar el tratamiento anticoagulante a largo plazo porque disminuye la mortalidad por causas cardiovasculares. Sin embargo, la evidencia sobre cuál es el momento más adecuado para el reinicio es limitada<sup>60,61</sup>. Después de la endoscopia se debe valorar individualmente el riesgo tromboembólico asociado a la suspensión del tratamiento anticoagulante. Se recomienda reiniciar el tratamiento anticoagulante entre los días 7 y 15 del episodio hemorrágico. Con este periodo no aumenta el riesgo de hemorragia y se mantiene la disminución del riesgo tromboembólico y de la mortalidad<sup>62</sup>. El reinicio de la anticoagulación durante los 7 primeros días podría aumentar moderadamente el riesgo de hemorragia pero disminuye el riesgo de trombosis y la mortalidad por esta causa<sup>63,64</sup>. Los pacientes con un riesgo tromboembólico moderado o alto (fig. 3) son los que se podrían beneficiar del

Profilaxis secundaria de enfermedad cardiovascular	
Forrest I, IIA y IIB	Forrest IIC y III
1. Monoterapia AAS 100 mg/24h reinicio día 3 post endoscopia.	1. Monoterapia AAS 100 mg/24h. Mantener AAS 100 mg/24h.
2. Tratamiento antiagregante doble mantener AAS 100 mg/24h. Reiniciar segundo antiagregante en 3-7 días. Consulta cardiólogo.	2. Tratamiento antiagregante doble mantener tratamiento.
Profilaxis primaria de enfermedad cardiovascular	
Suspender AAS. Reevaluar indicación y riesgo – beneficio de reintroducción. Consulta cardiólogo. Reinicio al alta hospitalaria en Forrest IIC y III. Reinicio a las 4 semanas en Forrest I, IIA y IIB.	
AAS 300 mg/24h: considerar cambio a 100 mg/24h. Antiagregante (No AAS): considerar cambio a AAS 100 mg/24h.	

Figura 2 HDA y antiagregación.

reinicio más precoz de la anticoagulación<sup>65</sup> (GR fuerte, CE moderada).

Durante el ingreso se recomienda administrar heparina de bajo peso molecular como tratamiento puente. La heparina sódica estaría indicada solo en casos excepcionales de muy alto riesgo (por ejemplo, válvulas protésicas mitrales con mecanismo de jaula) (GR fuerte, CE bajo).

Para los ACOD parece razonable actuar de la misma manera que con los dicumarínicos, aunque en estos casos podría evitarse el tratamiento puente con heparina. Es fundamental actuar de acuerdo con Cardiología ya que no se dispone de datos para realizar una recomendación firme. Tras el episodio de HDA podría valorarse el cambio a un nuevo anticoagulante oral con menos riesgo de hemorragia gastrointestinal como apixaban o edoxaban<sup>66</sup> (GR fuerte, CE bajo).

En la figura 4 se resume el manejo hospitalario en la HDA.

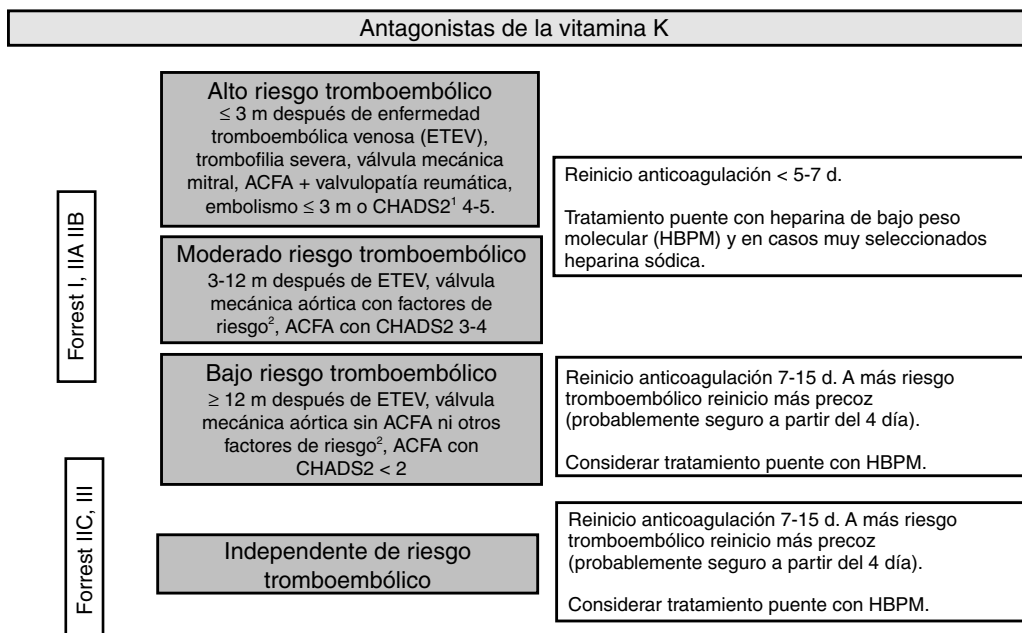
### Seguimiento después del alta

#### Tratamiento de la úlcera

Tras el alta, los pacientes con úlcera gastroduodenal asociada a *Helicobacter pylori* (Hp) deben tomar un IBP según la pauta de erradicación prescrita<sup>67</sup>. Posteriormente, deben continuar con IBP 4 semanas en caso de úlcera duodenal o hasta completar 8 semanas si se trata de una úlcera gástrica<sup>68,69</sup> (GR: fuerte, CE: alta).

En caso de úlcera gástrica sin información sobre Hp el tratamiento con IBP debe proseguir hasta poder comprobar la cicatrización de la úlcera mediante endoscopia. En caso de úlceras sin infección por Hp ni toma previa de AINE/antiagregantes o úlceras refractarias se recomienda prescribir dosis doble de IBP<sup>70</sup> (GR: moderado, CE: fuerte).

La diferenciación entre úlcera gástrica benigna y maligna resulta más difícil en el contexto de una HDA, y siempre deben tomarse biopsias en la endoscopia inicial si es posible. En cualquier caso, debe confirmarse la cicatrización de la úlcera con toma de biopsias incluso si la úlcera se halla cicatrizada<sup>71,72</sup>. Entre un 2-6% de los casos, la ausencia de malignidad en el estudio anatomopatológico inicial puede



<sup>1</sup> Score clínico para predecir el riesgo de embolia en ACFA no reumática, acrónimo en inglés de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad > 75 años, diabetes mellitus, ictus previo. 1 punto por cada uno de ellos y 2 puntos si ictus previo.

<sup>2</sup> Ictus previo, HTA, diabetes, insuficiencia cardíaca o edad > 75 años, ACFA

**Figura 3** HDA y anticoagulación.

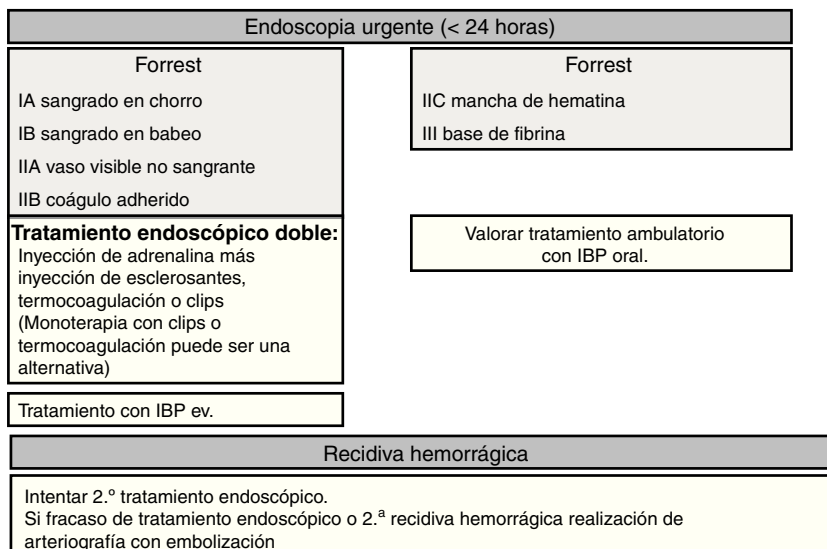
ser un resultado falso negativo<sup>71-73</sup> (GR débil, CE: moderada). El momento adecuado para la revisión endoscópica de las úlceras gástricas es entre las 6 y 8 semanas, ya que el tratamiento estándar con IBP consigue cicatrizar la mayoría de las úlceras en este periodo<sup>74</sup> (GR: fuerte, CE: alta).

### Infección por *Helicobacter pylori*

En todos los pacientes con HDA secundaria a úlcera péptica es necesario investigar la infección por Hp de manera precoz (fase aguda) y tras el posterior tratamiento con la

terapia antibiótica apropiada (GR: fuerte, CE: alta) La erradicación de Hp elimina en casi su totalidad el riesgo de recidiva hemorrágica<sup>9,75-77</sup>.

Existe una elevada tasa de resultados falsamente negativos, cuando las pruebas de detección de Hp se realizan durante el episodio agudo de hemorragia, por ello es necesario repetir dichas pruebas cuando el resultado inicial es negativo (GR: fuerte, CE: alta). La tasa de falsos negativos de las pruebas diagnósticas de Hp en el episodio de sangrado es elevado (25-55%)<sup>31,77,78</sup>. La realización de una endoscopia en el episodio de hemorragia permite la realización de test de la ureasa (rápido y sencillo), aunque en esta



**Figura 4** Manejo hospitalario.



situación presenta poca sensibilidad diagnóstica<sup>79</sup>. Parece ser más rentable, en estos casos, realizar el examen histológico de biopsias gástricas (antro y cuerpo) con menor pérdida de sensibilidad, o simultáneamente test de la ureasa e histología. Por este motivo cuando el resultado inicial es negativo<sup>80,81</sup>, se debe investigar entre las 4-8 semanas del episodio agudo de nuevo la infección Hp mediante el test del aliento con urea marcada con C<sup>12</sup> utilizando el protocolo europeo que incluye la administración previa de ácido cítrico<sup>82</sup>. Aunque el consenso europeo de Maastricht IV también recomienda el uso de la prueba del antígeno en heces (ELISA monoclonal)<sup>83</sup> como alternativa diagnóstica al test del aliento, la fiabilidad de los distintos métodos de detección en heces varía según el fabricante y la técnica empleada y los resultados en nuestro medio son inferiores al test del aliento<sup>84,85</sup>.

### Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

Ningún AINE ha demostrado ser superior a otro en términos de eficacia para el control del dolor por lo que si hablamos de respuesta clínica no se puede recomendar ningún fármaco específicamente<sup>86-88</sup>.

No obstante, hemos de tener en cuenta dos aspectos importantes cuando se recomiende tratamiento con AINE en pacientes con antecedente de HDA: en primer lugar reevaluar cuidadosamente la adecuada indicación del uso de los AINE y en segundo lugar el riesgo cardiovascular y el riesgo gastrointestinal del paciente. Al tratarse de pacientes con antecedentes de HDA se considerarán siempre de alto riesgo gastrointestinal y por tanto solo debemos valorar su riesgo cardiovascular<sup>89</sup>.

La mayoría de los AINE no selectivos incrementan el riesgo cardiovascular y especialmente el diclofenaco con un riesgo relativo (RR) de 1,40 IC95% (1,27 - 1,55). Los inhibidores COX-2 lo hacen en menor medida con un RR para celecoxib de 1,26 IC95% (1,09 - 1,47) salvo etoricoxib se asocia con un riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos comparable con diclofenaco<sup>90,91</sup>.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen respecto a los AINE no selectivos una disminución del 50% del riesgo de complicaciones gastrointestinales siendo el RR de diclofenaco 3,34 IC95% (2,79 - 3,99) versus el RR de celecoxib 1,45 IC 95% (1,17 - 1,81)<sup>92,93</sup>.

Por ello la recomendación es que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular debe evitarse el uso de AINE si es posible o administrar dosis bajas de celecoxib con un IBP y en caso de bajo riesgo cardiovascular celecoxib con IBP. Esta combinación reduce sustancialmente aunque no elimina del todo el riesgo de resangrado. (GR: fuerte, CE: alta)<sup>89,94-97</sup>.

### Tratamiento con ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel

El AAS, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor aumentan el riesgo de HDA<sup>98-100</sup>. Los pacientes que en tratamientos con estos fármacos tengan historia de HDA deberán recibir tratamiento con un IBP<sup>101-104</sup>.

Los pacientes que presentan una HDA y estén en tratamiento con clopidogrel por su patología cardiovascular presentan un riesgo elevado de recidiva hemorrágica y este

riesgo es superior a la combinación de AAS y un IBP<sup>102</sup> (GR: fuerte, CE moderada).

Diversos estudios farmacológicos han postulado que los IBP podrían inhibir competitivamente la activación de clopidogrel por el enzima CYP2C19, incrementando el riesgo de eventos isquémicos en los pacientes tratados conjuntamente con IBP y clopidogrel<sup>105,106</sup>. En estudios clínicos observacionales, la significación clínica de la interacción entre los dos fármacos ha sido contradictoria<sup>107</sup>. Un reciente metaanálisis limitado a estudios clínicos randomizados para evaluar la interacción entre clopidogrel e IBP no mostró diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares, pero evidenció una reducción significativa del número de episodios de hemorragia digestiva en el grupo de enfermos tratados con IBP<sup>108</sup>.

La evidencia de mejor calidad sugiere que la interacción farmacológica entre IBP y clopidogrel no tiene consecuencias clínicas relevantes y por tanto el beneficio de la prevención secundaria de la hemorragia con un IBP, sobrepasaría claramente el riesgo cardiovascular que podría suponer la interacción entre los IBP y el clopidogrel<sup>108</sup> (GR: fuerte, CE: moderada).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:1-46.
2. Lanas A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A. Primer consenso español sobre el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:608-16.
3. Brožek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy*. 2011;66:588-95.
4. Sung JJY, Tsoi KKF, Ma TKW, Yung M-Y, Lau JYW, Chiu PWY. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:84-9.
5. Baradaran R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:619-22.
6. Gené E, Calvet X. Nasogastric intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding? *Gastroenterol Hepatol*. 2016.
7. Pateron D, Vicaut E, Debuc E, Sahraoui K, Carbonell N, Bobbia X, et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:582-9.
8. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, Singh I, Makhani M, Spiegel BM. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:971-80.
9. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:345-60, quiz 361.
10. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet (London, England)*. 2000;356:1318-21.

11. Dutky PA, Stevens SL, Maull KI. Factors affecting rapid fluid resuscitation with large-bore introducer catheters. *J Trauma*. 1989;29:856–60.
12. Hodge D, Fleisher G. Pediatric catheter flow rates. *Am J Emerg Med*. 1985;3:403–7.
13. Ernst AA, Haynes ML, Nick TG, Weiss SJ. Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med*. 1999;17:70–2.
14. Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. ED predictors of upper gastrointestinal tract bleeding in patients without hematemesis. *Am J Emerg Med*. 2006;24:280–5.
15. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;2:CD000567.
16. Villanueva C, Colomo A, Bosch A. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1362–3.
17. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385:2077–87.
18. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234–43.
19. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl, e445-885.
20. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:290–6.
21. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1010–8.
22. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;41:253–72.
23. Grottke O, Aisenberg J, Bernstein R, Goldstein P, Huisman MV, Jamieson DG, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care*. 2016;20:115.
24. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. *Circulation*. 2015;132:2412–22.
25. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19:205–10.
26. Bai Y, Guo J-F, Li Z-S. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34:166–71.
27. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;7:CD005415.
28. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;6:CD007999.
29. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;11:CD006640.
30. Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, Moussia M, Tsianos G, Galeas T, et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1192–9.
31. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152:101–13.
32. Spiegel BMR, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med*. 2001;139:393–404.
33. Lim LG, Ho KY, Chan YH, Teoh PL, Khor CJ, Lim LL, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2011;43:300–6.
34. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:1–8.
35. Kumar NL, Travis AC, Saltzman JR. Initial management and timing of endoscopy in nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2016.
36. Laine L. Clinical Practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2016;374:2367–76.
37. 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.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47, quiz 1–2.
39. Andriulli A, Annesse V, Caruso N, Pilotto A, Accadia L, Niro AG, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:207–19.
40. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2004;126:441–50.
41. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD005584.
42. Laine LMK. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47.
43. Barkun AN, Moosavi SMM. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:692–700.
44. Chen YIBA. Hemostatic powders in gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25:535–52.
45. Imperiale TF, Kong N. Second-look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision-effectiveness and cost-effectiveness analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:e71–5.
46. Chiu PWY. Second look endoscopy in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:905–11.
47. El Ouali S, Barkun AN, Wyse J, Romagnuolo J, Sung JY, Gralnek IM, et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:283–92.

48. Chiu PWY, Joeng HKM, Choi CLY, Tsoi KKF, Kwong KH, Lam SH, et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2016;48:717–22.
49. Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7:86–96.
50. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316–21.
51. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;CD002094.
52. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs. continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755–62.
53. Sung JY, Suen B-Y, Wu JCY, Lau JYW, Ching JYL, Lee VWY, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1005–10.
54. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, 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.
55. Wong TCL, Wong K-T, Chiu PWY, Teoh AYB, Yu SCH, Au KWL, et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:900–8.
56. Sung JY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1–9.
57. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, Orsini N, Bottai M, Lu Y, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:38–42.
58. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2667–74.
59. Cea Soriano L, Bueno H, Lanás A, García Rodríguez LA. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost*. 2013;110:1298–304.
60. Witt DM. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding risks after warfarin interruption for GI bleeding. *Arch Intern Med*. 2012.
61. Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract*. 2012;66:64–8.
62. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014.
63. Staerk L, Lip GYH, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015;351(nov16.2):h5876.
64. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114:819–25.
65. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl, e326S-50S.
66. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2016.
67. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. *Gastroenterol y Hepatol*. 2013;36:340–74.
68. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Lam SK. Ulcer-healing drugs are required after eradication of Helicobacter pylori in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1071–6.
69. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:17.
70. Kim HU. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clin Endosc*. 2015;48:285–90.
71. Amorena Muro E, Borda Celaya F, Martínez-Peñuela Virseda JM, Borobio Aguilar E, Oquiñena Legaz S, Jiménez Pérez FJ. Analysis of the clinical benefits and cost-effectiveness of performing a systematic second-look gastroscopy in benign gastric ulcer. *Gastroenterol y Hepatol*. 2009;32:2–8.
72. Maniatis AG, Eisen GM, Brazier SR. Endoscopic discrimination of gastric ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 1997;24:203–6.
73. Lv S-X, Gan J-H, Ma X-G, Wang C-C, Chen H-M, Luo E-P, et al. Biopsy from the base and edge of gastric ulcer healing or complete healing may lead to detection of gastric cancer earlier: an 8 years endoscopic follow-up study. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:947–50.
74. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23 Suppl 2:2–8.
75. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis. Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:617–29.
76. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of Helicobacter pylori infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1197–204.
77. Khamaysi I, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25:443–8.
78. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic test in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:848–63.
79. Calvet X, Barkun A, Kuipers EJ, Lanás A, BMSJ. Is H. pylori Testing Clinically Useful in the Acute Setting of Upper Gastrointestinal Bleeding? A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2009;136 (Suppl 1):A60.
80. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease test lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1166–70.
81. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, García-Iglesias P, Brullet E, Gallach M, et al. Has H. pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:398–405.
82. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37:899–906.

83. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–64.
84. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Accuracy of monoclonal stool test for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter*. 2010;15:201–5.
85. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis*. 2010;50:323–8.
86. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1317.
87. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1–278, iii.
88. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa A, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol y Hepatol*. 2014;37:107–27.
89. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Biol*. 2013;11:EE.
90. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098.
91. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs. diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:425–32.
92. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35:1127–46.
93. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):818–28.e5.
94. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2007;369:1621–6.
95. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104–10.
96. Sung JYJ, Chan FKL, Chen M, Ching JYL, Ho KY, Kachintorn U, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2011;60:1170–7.
97. Chan FKL, Ching J, Cheung C, Lam LYK, Au KWL, Ng SC, et al. Prevention of recurrent ulcer bleeding in arthritis patients with high cardiovascular and high gastrointestinal risks: A 18-month, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2015;148:s157–8.
98. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guid. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205–41.
99. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e179–347.
100. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123:1108–15.
101. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:507–15.
102. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2533–49.
103. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2011;34:47–57.
104. Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011;141:71–9.
105. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacroix K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–60.
106. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1149–53.
107. Melloni C, Washam JB, Jones WS, Halim SA, Hasselblad V, Mayer SB, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:47–55.
108. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo Fyb, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Hear*. 2015;2:e000248.