

Tratamiento endoscópico de la úlcera péptica sangrante

William Otero R., MD*, Luis F. Pineda O., MD**, Elder Otero R., MD***, Víctor Arbeláez M., MD****.

La úlcera péptica (UP) es la causa del 50% de los casos de hemorragia digestiva alta (1) y en los EUA es responsable de 250.000 a 300.000 ingresos hospitalarios, con un costo de 2.5 billones de dólares anuales (1,2). La UP puede ocurrir hasta en el 10% de la población y el sangrado se presenta en 15-20% de los pacientes (3).

Los dos principales factores de riesgo para el desarrollo de UP son *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluso los salicílicos. La prevalencia de *H.pylori* en pacientes con UP sangrante es 15% a 20% menor que en pacientes sin sangrado y ambos grupos tienen igual producción de ácido (1), en contraste con los AINE, que son el factor de riesgo más importante de sangrado por UP. El ácido acetil salicílico, incluso a dosis antitrombóticas, aumenta siete veces el riesgo de hemorragia digestiva alta (3), en contraste con los esteroides que, administrados solos, no aumentan la hemorragia digestiva alta pero si se combinan con AINE, incrementan dos veces el riesgo de las complicaciones globales de aquellos y diez veces el riesgo de hemorragia (4).

A pesar de la disminución de la incidencia de UP, se registra un aumento de la incidencia de hemorragia (3, 5), probablemente por el uso más frecuente de los AINE (6).

A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y en el tratamiento endoscópico y la mayor disponibilidad de unidades de cuidados intensivos, la mortalidad global continúa estable entre el 5-14% en la población general y el 20% para los mayores de 80 años de edad (3, 7, 8). Un factor que puede explicar esta aparente igualdad es que actualmente los pacientes con hemorragia digestiva alta son de mayor edad y con frecuencia tienen concomitantemente enfermedades serias que contribuyen a la morbimortalidad; la mayoría de las muertes no se deben a exanguinación sino a descompensación de las comorbilidades (1, 8, 9).

¿A quién tratar? En 80-85% de los pacientes, el sangrado se detiene espontáneamente, sin ninguna intervención terapéutica (1, 9, 10). La meta terapéutica en estos pacientes es cicatrizar la úlcera e identificar el factor causante, AINE o *H.pylori*.

En el 20% que continúa sangrando, el tratamiento endoscópico es el método de elección cuando tienen los estigmas endoscópicos que se asocian con resangrado (1-6). Este es el grupo de pacientes en el que se ha medido y demostrado el impacto del tratamiento endoscópico con la

disminución del resangrado, necesidad de transfusiones, costos hospitalarios y necesidad de cirugía (10, 11). En dos recientes meta-análisis, se encontró que el tratamiento endoscópico disminuyó la mortalidad en 30-60% (1, 12, 13).

Por histología se han determinado algunas características de las arterias que han sido erodadas por el ácido y la pepsina en la base de la úlcera y que son la fuente del sangrado (14-16). En la mayoría de los casos, estas arterias son del plexo submucoso con diámetro promedio de 0,7 mm (0,1-1,8). En el 25% de las úlceras duodenales (UD) fatales, el diámetro varía entre 1,5 a 3,4 mm y es mayor de 2 mm en el 30%. El tratamiento endoscópico es menos exitoso en estos vasos de mayor calibre, como ocurre en las úlceras duodenales posteriores y úlceras gástricas de la curvatura menor (1, 17).

El vaso visible corresponde a un coágulo en un orificio lateral del vaso sangrante, el cual es una rama secundaria o terciaria (15).

Endoscopia ¿cuándo? En relación con el momento de la endoscopia, hay confusión en la denominación del mismo. Woods (10) considera que éste puede dividirse en tres categorías:

1. Urgente: cuando se realiza inmediatamente, incluso antes de la estabilización hemodinámica; cuando es tan profuso el sangrado que el riesgo de exanguinación es mayor que el riesgo de la endoscopia.
2. Emergente: cuando se realiza dentro de las 24 horas de la admisión, usualmente después de la estabilización hemodinámica o durante la misma; este grupo representa la mayoría de pacientes con UP sangrante.
3. Electiva: cuando se realiza según la conveniencia del servicio de endoscopia o del paciente, porque no hay inestabilidad hemodinámica ni riesgo de resangrado.

La Sociedad Americana para endoscopia gastrointestinal *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) (18), considera: 1) Emergencia: cuando se realiza dentro de las primeras 1 a 2 horas de la presentación; se considera la práctica estándar en los pacientes con UP sangrante, tanto desde el punto de vista terapéutico como de «triage» para decidir el tratamiento intra o extrahospitalario, 2) Semi-urgente: cuando se realiza dentro de las primeras 24 horas de la presentación y puede ser la indicación para sangrados leves que clínicamente no ameritan hospitalización.

Consideramos que el procedimiento se debe realizar tan pronto como sea posible, con mínimos riesgos para el paciente y que el concepto de emergencia de la ASGE sería el ideal si los servicios de endoscopia tuvieran esa disponibilidad.

* Medicina Interna, Gastroenterología, Epidemiología; Gastroenterología, Clínica Fundadores; Profesor de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia;

** Medicina Interna, Gastroenterología, Epidemiología, Gastroenterología, Hospital El Tunal, Centro de Enfermedades Digestivas;

*** Medicina Interna, Gastroenterología Gastroenterología, Clínica Fundadores Medicina Interna, Hospital Central de la Policía;

**** Medicina Interna, Gastroenterología Gastroenterología, Hospital El Tunal, Centro de Enfermedades Digestivas.

Antes del tratamiento endoscópico algunos hacen las siguientes recomendaciones generales en casos de hemorragia digestiva alta severa no varicial (19):

1. Proteger la vía aérea: intubar cuando hay sangrado activo o alteración del estado mental.
2. Realizar una adecuada estabilización hemodinámica con líquidos y derivados sanguíneos; las metas son: una frecuencia cardíaca <100 por minuto y PA sistólica > 100 mmHg.
3. Corregir coagulopatías: las metas de tiempo son: protrombina <15 segundos y plaquetas >50.000 mm³.
4. Realizar un lavado gástrico con una sonda orogástrica grande, si el estómago no se puede examinar por la presencia de sangre roja abundante o de coágulos.
5. Idealmente, examinar con videoendoscopio terapéutico de doble canal. Para nuestro medio es demasiado oneroso y en la revisión de la literatura no encontramos que sea definitivo en la mayoría de los pacientes.
6. Tener sonda caliente, agujas de esclerosis, epinefrina, asas y otros accesorios para la endoscopia terapéutica.
7. Tener una enfermera asistente adecuadamente entrenada en endoscopia terapéutica.

Las variables de desenlace más ampliamente utilizadas en los pacientes con UP sangrante son: resangrado, necesidad de transfusiones, cirugías urgentes y muerte, las cuales están relacionadas con la magnitud del sangrado inicial, su persistencia o recurrencia, la edad del paciente y su estado general de salud (1). Los siguientes factores de riesgo están relacionados con la mortalidad: resangrado, paciente mayor de 60 años, enfermedades comórbidas, choque, sangrado dentro del hospital y sangre roja en el estómago (1, 10, 20). Sin embargo, la mejor información pronóstica son los denominados estigmas de sangrado encontrados durante la endoscopia (1, 10, 11) según la clasificación de Forrest (21) (Tabla 1)

Tabla 1. Resangrado de UP sin tratamiento endoscópico.

| Característica | Criterio | Porcentaje |
|------------------------------|-------------|------------|
| Sangrado activo («spurting») | Forrest Ia | 90 |
| Vaso visible | Forrest IIa | 50 |
| Coágulo adherente | Forrest IIb | 12-33 |
| Escurrecimiento («oozing») | Forrest Ib | 10-27 |
| Mancha plana | Forrest Iic | 7 |
| Base limpia | Forrest III | 3 |

Como nemotecnia, el sangrado activo es el grupo I: Ia «spurting», Ib: escurrecimiento, sangrado reciente: IIa: vaso visible, IIb: coágulo adherente, Iic: pigmentación plana, III: base limpia.

Hay consenso en que el tratamiento endoscópico está indicado en el sangrado arterial activo y en el vaso visible no sangrante (10,11) y controversia en el coágulo adherente no sangrante y el escurrecimiento. Hay notable variabilidad intra e interobservador sobre los estigmas endoscópicos, especialmente entre los endoscopistas de diferentes instituciones (22). Las distintas modalidades de tratamiento endoscópico se muestran en la tabla 2 (1, 11).

Los métodos térmicos sellan el vaso sangrante y se pueden dividir en métodos de contacto y de no contacto. Las sondas térmicas de contacto incluyen la electrocoagulación multipolar y la sonda caliente. La electrocoagulación unipolar produce daño tisular impredecible y no es recomendable (LAU). Las sondas de contacto térmico utilizan el principio de «coagulación coaptiva» mediante la cual se ejerce una presión mecánica para comprimir las paredes del vaso y luego se aplica calor para sellar entre sí las paredes de ésta (10, 11). La compresión física del vaso detiene el flujo sanguíneo y facilita la

aplicación de calor. Experimentalmente, estas sondas sellan vasos sangrantes de hasta 2 mm (17). La eficacia de la coagulación multipolar y sonda caliente, ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados controlados (23-25). Los métodos térmicos no coaptivos incluyen láser Nd YAG, plasma de argón y microondas (10, 11).

Tabla 2. Modalidades de tratamiento endoscópico.

| |
|--------------------------|
| Métodos térmicos |
| Sonda multipolar |
| Plasma de Argón |
| Sonda caliente |
| Láser (Nd: YAG) |
| Microondas |
| <hr/> |
| Inyección |
| Epinefrina |
| Alcohol |
| Etanolamina |
| Polidocanol |
| Trombina |
| Fibrina |
| <hr/> |
| Métodos mecánicos |
| Hemoclips |
| Suturas |
| Ligadura con bandas |
| Endoloop |

Si bien el láser fue la primera modalidad terapéutica endoscópica eficaz en la UP sangrante, dos de los mejores trabajos controlados realizados dieron diferentes resultados (26,27). Swain (como único endoscopista) (20), demostró disminución tanto de resangrado, como de la necesidad de cirugía de urgencia y de la mortalidad. En cambio, Krejs y col encontraron un peor desenlace en los pacientes tratados con láser comparados con el grupo control (27). Probablemente, este es un buen método en las

«manos del doctor Swain» pero su alto costo inicial y de mantenimiento, la necesidad de gran cantidad de energía para sellar vasos de 1 mm con riesgo de perforación y la necesidad de una excelente experiencia, lo han hecho caer en desuso (10).

Los métodos térmicos más utilizados son la sonda caliente y la sonda de coagulación bi o multipolar. En estos dispositivos, el electrodo positivo y el negativo están muy cerca entre sí produciéndose un flujo de corriente entre ellos durante un corto período de tiempo (10,11). Tienen la ventaja de tener muy poco riesgo de producir quemaduras profundas y por lo tanto perforación, y además, según los expertos, de poder aplicar presión mecánica y coagulación tangencial (11).

Bajo condiciones experimentales controladas en el laboratorio, la coagulación coaptiva con estos elementos puede cerrar arterias hasta de 2,5 mm (28) pero *in vivo* no ocurre lo mismo (29).

La terapia de inyección es el método más simple, barato y fácil de ejecutar. Para realizarlo sólo se necesita una aguja retráctil de esclerosis y la solución que se decida inyectar. Las soluciones más frecuentemente utilizadas han demostrado igual eficacia (alcohol absoluto, polidocanol, epinefrina 1:10.000 o 1:20.000 y solución salina normal) (1, 30). Comparados con placebos disminuyen significativamente las variables de desenlace usualmente estudiadas (1, 30). La tasa de resangrado se disminuye a 10-15% (1, 30). La dosis de la dilución de la solución de adrenalina 1:10.000, es variable y sin ninguna complicación se han utilizado hasta 20 mL; en cambio, cuando se utiliza el alcohol absoluto, la dosis máxima es de 1 mL por el riesgo de perforación (30). La solución de epinefrina se inyecta en los cuatro cuadrantes adyacentes al punto sangrante, a una distancia de 2 a 3 mm del mismo (11).

Los expertos consideran que la epinefrina no se debe utilizar como única terapia endoscópica para la úlcera sangrante, ya que su beneficio inicial se debe en gran parte a la vasoconstricción con disminución e, incluso, detención transitoria del sangrado sin producir obliteración permanente del vaso, manteniendo teóricamente el riesgo de resangrado (5,10); por lo tanto, se considera necesario adicionar una segunda modalidad bien sea térmica o esclerosante (10). Sin embargo, tiene eficacia similar a las modalidades térmicas como monoterapias (3, 10, 11).

En la actualidad, se considera que la mejor opción es la terapia dual que combina la adrenalina con la terapia térmica (sonda caliente o coagulación bipolar) (10, 11). La aplicación inicial de adrenalina disminuye la severidad del sangrado, lo cual hace que la terapia térmica complementaria se aplique con más exactitud en el vaso sangrante, ya que permite una mejor visualización del mismo (11, 17, 30). Varios ensayos han demostrado la superioridad de la terapia combinada con relación a las monoterapias (29-34), aunque la mortalidad fue similar en los grupos de monoterapia y terapia dual.

Es importante destacar que la eficacia terapéutica no es similar en todos los estigmas de sangrado y, en algunos, la terapia combinada puede ser similar a la epinefrina, como sucede en el escurrimiento (31).

Hasta el momento, no se ha demostrado que la adición de un esclerosante a la inyección de adrenalina sea superior a la adrenalina sola (11, 30). Sin embargo, Kubba

et al (35), demostraron que la adición de trombina a la adrenalina redujo el resangrado de 20% a 4,3%. La experiencia de cada centro debe tenerse en

cuenta, ya que en los estigmas que encuentra el endoscopista en un paciente individual, no necesariamente tienen el mismo significado que los encontrados en los ensayos clínicos, teniendo en cuenta la variabilidad interobservador y la heterogeneidad de una misma lesión. El escurrimiento, por ejemplo, es una alteración heterogénea. Se ha demostrado que los que tienen escurrimiento a partir de un lado del vaso, tienen bajo riesgo de resangrado y, en los que se originan de un vaso parcialmente tromboso, el riesgo de resangrado es mayor (5).

Con monoterapias hay resangrado hasta del 15% al 20% y con la terapia combinada es menor. Más del 90% de los resangrados ocurre en los primeros tres días postratamiento. La adición de inhibidores de la bomba de protones, después del tratamiento endoscópico, disminuye aún más el riesgo de resangrado, como lo han demostrado recientes ensayos clínicos aleatorizados con omeprazol, 8 mg/hora, IV postratamiento endoscópico, durante los primeros tres días (36-39). En el trabajo de Lau (39), probablemente el mejor diseñado metodológicamente, el resangrado se produjo en el 6.7% de los pacientes que recibieron omeprazol comparado con el 22.5% de los que recibieron placebo postratamiento endoscópico ($p < 0,001$). Estos resultados llevaron a los autores a terminar prematuramente la investigación. El grupo de omeprazol también tuvo estancias hospitalarias significativamente más cortas y menores transfusiones. La mortalidad y la necesidad de cirugías urgentes fue similar en ambos grupos.

El beneficio terapéutico de la adición de un inhibidor de la bomba de protones, probablemente tiene relación con el mejor funcionamiento de los mecanismos hemostáticos a un pH por encima de 6 (40). A un pH menor de 6, se produce disminución de la agregación plaquetaria y queda abolida en un pH menor de 5,4, al igual que la coagulación del plasma; por debajo de un pH de 4, los coágulos de fibrina son disueltos por la actividad proteolítica de la pepsina en el jugo gástrico.

En relación con los hemoclips, la mayoría de los trabajos publicados son series de casos (11). En un reciente estudio aleatorizado (41) la adición de hemoclips no fue superior a la adrenalina sola (42).

Es importante destacar que los hemoclips actualmente utilizados (Olympus) pueden ser imperfectos para obliterar las arterias sangrantes. Swain y col (43), diseñaron un nuevo clip que tiene la capacidad de ocluir vasos con presión interna de 300 mmHg. En un modelo experimental este nuevo clip ocluyó vasos con presión interna de 300 mmHg en 40/40 intentos vs. 0/10 con el de Olympus; en vasos serosos de porcinos también se logró oclusión en 10/10 vs. 0/10. Los métodos de inyección son ineficaces para detener el sangrado de arterias mayores de 0,5 mm y los térmicos, para vasos mayores de 2 mm (43).

¿Cuál de todas las modalidades disponibles debería utilizarse? Consideramos que la respuesta es: aquella que el endoscopista maneja mejor, «un método es tan bueno como el que lo utiliza».

Si se tienen métodos térmicos, éstos serían el complemento en la terapia dual; pero si no se tienen, como ocurre en la mayoría de nuestras instituciones, el oleato de

etanolamina podría ser la segunda parte del tratamiento dual. Sin embargo, los casos se deben individualizar con base en los estigmas de sangrado, ya que en algunos estudios las monoterapias con inyección o sondas térmicas dan resultados similares a los obtenidos al combinarlas en los pacientes con vasos visibles no sangrantes (44). En nuestra experiencia de 80 pacientes tratados con inyección de adrenalina 1:10.000, hemos logrado hemostasia permanente en casi el 90% de los pacientes con indicación de tratamiento endoscópico (Forrest Ia, Ib y IIa), en el resto les adicionamos oleato de etanolamina al 5%. Esta experiencia es una serie de casos y no un estudio aleatorizado controlado.

Para realizar un buen estudio controlado sobre hemostasia endoscópica, se necesitan algunas condiciones. En el concepto de expertos es imprescindible un adecuado cálculo del tamaño de la muestra (5). Teniendo en cuenta que con la inyección de adrenalina sola, la tasa de resangrado es en promedio del 15%, para tener una probabilidad del 80% de detectar una reducción del resangrado del 15% al 5% con otra terapia (combinada, por ejemplo) se necesitan 160 pacientes en cada rama; y asumiendo que de todos los pacientes con hemorragia, entre el 20% al 30% amerita tratamiento endoscópico (sangrado activo, vaso visible o coágulo adherente), se estima que es necesaria una cohorte de 1.500 pacientes, número que seguramente ninguna de nuestras instituciones podrá reunir; además, tampoco se dispone de recursos económicos para una investigación de esta envergadura.

Conclusión

El tratamiento de la úlcera péptica sangrante ha cambiado de manera significativa en las últimas dos décadas. La infección por *H. pylori* y los AINE son las principales causas de la UP. El tratamiento endoscópico es la primera opción para detener el sangrado. Los inhibidores de la bomba de protones son uno de los más grandes avances complementarios al tratamiento endoscópico. El tratamiento médico, como existe actualmente, evita cirugías en la mayoría de pacientes.

Entre las modalidades de hemostasia endoscópica, la terapia con inyección es segura y eficaz. Puede complementarse con sondas térmicas u oleato de etanolamina. Con base en los resultados de las publicaciones mencionadas, se debe utilizar el inhibidor de la bomba de protones durante los primeros tres días en altas dosis: 8 mg/hora IV, de omeprazol o 40 mg vía oral, dos veces al día o lansoprazol 60 mg dos veces al día por vía oral. Se debe investigar *H. pylori* e iniciar el tratamiento de erradicación. Sobre este punto hay suficiente evidencia que la erradicación disminuye notablemente el riesgo de resangrado. La erradicación de *H.pylori* debe verificarse después de cuatro semanas de terminar el tratamiento de erradicación (3).

En caso de resangrado se puede repetir el tratamiento endoscópico el cual ha demostrado que es eficaz, esto disminuye la necesidad de cirugía en una alta proporción de pacientes (45). La vía oral debe reiniciarse lo más pronto posible y, así mismo, debe acortarse la estancia hospitalaria según el estigma, de acuerdo con las siguientes recomendaciones del doctor Jensen (46) (Tablas 3-7).

Tabla 3. Sangrado en chorro.

| |
|---|
| Prevalencia 10-15% |
| Persistencia del sangrado sin tratamiento endoscópico 90% |
| Tratamiento dual |
| Inhibidor de la bomba de protones |
| Retratamiento para el resangrado |
| Dieta líquida el primer día según la evolución |
| Investigación y tratamiento de <i>H. pylori</i> |
| Salida a las 72 horas |

Tabla 4. Vaso visible no sangrante.

| |
|---|
| Prevalencia: 20-25% |
| Resangrado sin tratamiento endoscópico: 40-50% |
| Terapia combinada |
| Investigación y tratamiento de <i>H. pylori</i> |
| Inhibidores de la bomba de protones |
| Dieta normal |
| Retratamiento endoscópico si hay resangrado |
| Observación y salida en 48 horas |

Tabla 5. Coágulo adherente no sangrante.

| |
|---|
| Prevalencia: 10-15% |
| Resangrado sin tratamiento endoscópico 30% |
| Retiro del coágulo con asa (guillotinarlo) y tratamiento de la lesión que esté debajo |
| Terapia dual |
| Investigación y tratamiento de <i>H. pylori</i> |
| Inhibidor de la bomba de protones |
| Líquidos orales iniciales |
| Retratamiento si hay resangrado |
| Observación y salida en 48 horas |

* Nosotros no lo retiramos, sólo irrigamos profusamente, y si se desprende inyectamos en caso de que el hallazgo lo amerita.

Tabla 6. Escurrimiento.

| |
|--|
| Prevalencia: 14% |
| Resangrado sin tratamiento endoscópico: 10 a 27% |
| Monoterapia |
| Investigar y tratar <i>H. pylori</i> |
| Dieta normal |
| Salida en 24 a 48 horas |

Tabla 7. Base limpia y mancha plana.

| |
|---|
| No necesitan hospitalización. Una vez identificados, se inicia tratamiento según el factor etiológico: AINE con inhibidores de la bomba de protones o de erradicación de <i>H. pylori</i> . |
|---|

Tabla 8. Indicaciones de cirugía

Incapacidad para detener el sangrado activo
 Resangrado después de dos terapias endoscópicas adecuadas
 Sangrado que no se puede controlar endoscópicamente por dificultad técnica (estenosis)
 Complicaciones: perforación
 Úlcera maligna.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Laine L, Peterson W.** Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
2. **Longstreth GF.** Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
3. **Laine L.** Evaluation and management of the patient with a bleeding peptic ulcer. *Best Evidence* 2001; 5.
4. **Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al.** Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
5. **Chung SC.** Peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1-3.
6. **Shorrock CJ, Langman MJS, Warlow C.** Risks of upper GI bleeding during TIA prophylaxis with aspirin. *Gastroenterology* 1992;102:A165.
7. **Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al.** National audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. Selection of patients of early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996;347:1138-40.
8. **Gilbert DA.** Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990;36:S8-S13.
9. **Bustamante M, Stollman N.** The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:7-13.
10. **Woods KL.** Gastrointestinal bleeding. *Curr Pract Med* 1999;2:2377-82.
11. **Jensen DM.** Bleeding ulcers. Novel methods of hemostasis: monotherapies, combination Therapy and Hemoclips; Doppler ultrasound. *ASGE Syllabus* 2000:9-13.
12. **Cohen H, Bordead J, et al.** Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and pronostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;102:314-6.
13. **Cook DJ, Guyatt GH, Salena BL, et al.** Endoscopy therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhages metaanalysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-48.
14. **Swain CP, Storey DW, Bown SJ, et al.** Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers. *Gastroenterology* 1986;90:595.
15. **Swain CP, Kalabakas A, Grandison A, et al.** Size and pathology of vessel and ulcer in patients with fatal bleeding from duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1990;98:A133.
16. **Johnston JH.** The sentinel clot and invisible vessel: Pathologic anatomy of bleeding peptic ulcer. *Gastrointestinal Endosc* 1984;30:313.
17. **Lau JYW, Chung SSC.** Practical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. En: *Tytgat GNJ, Classen M, Wayne JD, Nakazawa S.* Editors. *Practice of therapeutic endoscopy.* 2nd Edit. WB Saunders, London 2000. p.1-11.
18. **Goustout CJ.** Management of GI bleeding in perspective plenary session, *ASGE* May 23, 2001.
19. **Savides TJ, Jensen DJ.** Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology Clin North Am* 2000;29:465-87.
20. **Branicki FJ, Coleman SY, Fok PJ, et al.** Bleeding peptic ulcer: a prospective evaluation of risk factors for rebleeding and mortality. *World J Surg* 1990;14:262-70.
21. **(Forrest JAH Fynlaison NDC, Shearman DJC.** Endoscopy of upper gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1976;85-67.
22. **Lau JYW, Sung JYJ, Chang ACW, et al.** Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an Inter-observer agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc* 1997;46:33-36.
23. **Matthewson K, Swain CP, Bland M, et al.** Randomized comparison of Nd-YAG laser, heat probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990;98:1239-44.
24. **Hui WM, Ng MMT, Lok ASF, et al.** A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991;7:299-304.
25. **Laine L.** Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage: a prospective controlled trial. *N Engl J Med* 1987;316:1613-17.
26. **Swain CP, Bown SG, Storey DW, et al.** Controlled trial of Nd-YAG laser phocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986;I:1113-7.
27. **Krejs GJ, Little KH, Westergaard H.** Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic ulcer bleeding. *N Engl J Med* 1987;316:1618-21.
28. **Johnston JH, Jensen DM, Auth D.** Experimental comparison of endoscopic yttrium-aluminum-garnet, laser, electrosurgery and heater probe for canine gut arterial coagulation: the importance of vessel compression and avoidance of tissue erosion. *Gastroenterology* 1987;92:1101-8.
29. **Hepworth CC, Kadirkammanathan SS, Gong F, et al.** A randomized controlled comparison of injection thermal and mechanical endoscopic methods of haemostasis on mesenteric vessels. *Gut* 1998;42:462-9.
30. **Woods KL.** The bleeding peptic ulcer: which endoscopic treatment. *ASGE Syllabus* 1999:97-101.
31. **Chung SCS, Leung JWC, Steel RJ, et al.** Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *BMJ* 1988;269:1631-33.
32. **Male GYT, Lin H, Perng CL, Lee FY, et al.** A prospective randomized trial comparing injection of epineprine alone, bipolar electrocoagulation alone and the combination of injection of epineprine with bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 1999;49:A452.
33. **Jensen DM, Kovacs T, Randall G, et al.** Prospective study of thermal coagulation vs. combination injection and thermal treatment of high risk patients with severe ulcer or Mallory-Weiss bleeding. *Gastrointest Endosc* 1994;40:A42.
34. **Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, et al.** Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut* 1999;44:715-9.
35. **Kubba AK, Murria W, Palmer KR.** Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology* 1996;111:623-8.
36. **Lin HJ.** A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998;15:54-8.
37. **Schaffalitzky OB, Havelund T, Harling H, et al.** Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320-7.
38. **Villanueva C, Balanzo J.** Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study. *Endoscopy* 1995;27:308-12.
39. **Lau JYW, Sung JYJ, Lee KKC, et al.** Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
40. **Hirschowitz BL.** Pepsin in the pathogenesis of peptic ulceration. En: *Halter F, Garner A, Tytgat GNJ,* editors. *Mechanisms of peptic ulcer healing.* Falk symposium 59. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic 1991; p:183-94.
41. **Villanueva C, Blanco J, Sabat M, et al.** Injection therapy alone or with endoscopic hemoclip for bleeding peptic ulcer. Preliminary results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1996;43:A281.
42. **Buffoli F, Graffeo M, Nicosia F, et al.** Peptic ulcer bleeding: comparison of two hemostatic procedures. *Am J Gastroenterol* 2001;96:89-94.
43. **Swain CP, Gong F, Mills TN.** A comparison of clipping methods for endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc* 1998;47:AB93, A274.
44. **Jensen DM.** Endoscopic, diagnosis and treatment of bleeding peptic ulcers. *Clin Perspect* 1999;2:73-84.
45. **Law JYW, Sung JYJ, Lan YH, 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.
46. **Jensen DM.** The Bleeding peptic ulcer: which endoscopic treatment? *ASGE Syllabus* 1999:91-5.