

Evolución en la epidemiología de la hemorragia digestiva alta no varicosa desde el año 1985 hasta 2006

A. M. Jurado Hernández, J. de Teresa Galván, M. Ruiz-Cabello Jiménez y L. M. Pinel Julián

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN

Objetivos: describir los cambios que se han producido en las características de los pacientes aquejados de hemorragia digestiva alta no varicosa y en la epidemiología de la misma.

Material y métodos: mediante un estudio prospectivo observacional de la incidencia y causas de la hemorragia digestiva no varicosa en el área de salud correspondiente al Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España, comparando tres periodos: durante 1985 (grupo 1): 284 pacientes; en 1996 (grupo 2): 259 pacientes; y en 2006 (grupo 3): 291 casos.

Resultados: la incidencia estudiada es de 71/100.000 habitantes al año en el grupo 1, 64 en el 2 y 66 en el 3. La edad media en 1985 fue de 57,4 años; en 1996: de 59,6 años; y en 2006 de 62,38. En todos los grupos evidenciamos una mayoría de hombres (75,4, 69,5 y 72,2% respectivamente). Entre las causas destaca: úlcera duodenal (1: 40,5%; 2: 43,2%; 3: 40,5%), úlcera gástrica (1: 24,3%; 2: 30%; 3: 18,9%), LAMG (1: 15,3%; 2: 8,9%; 3: 9,6%), neoplasia (1: 1,7%; 2: 1,9%; 3: 5,2%), lesiones vasculares (1: 0,5%; 2: 1,5%; 3: 9,3%). La mortalidad en 1985: 2,5%; 1996: 1,5%; y 2006: 1%.

Conclusiones: aumento significativo de la edad media con el paso de los años. La causa más frecuente es el úlcera duodenal; seguida del gástrico. Señalamos el aumento de la proporción de las neoplasias y sobre todo de las lesiones vasculares de la última serie respecto a las primeras. No encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los diferentes grupos.

Palabras clave: Epidemiología. Hemorragia digestiva por úlcera péptica. Úlcera duodenal. Incidencia.

ABSTRACT

Objectives: to describe changes occurred in the characteristics of patients suffering from non-variceal upper gastrointestinal bleeding, and in this condition's epidemiology.

Methods: a prospective study was carried out to examine the occurrence and causes of non-variceal upper digestive bleeding in the corresponding health department at Virgen de las Nieves Hospital in Granada, Spain. In this study three periods of time were compared. Group 1 (1985): 284 patients; group 2 (1996): 259 patients; and group 3 (2006) 291 patients.

Results: in group 1 the incidence was 71/100,000 inhabitants; in group 2, 64/100,000; and in group 3, 66/100,000. Mean age in 1985 was 57.4; in 1996, 59.6; and in 2006, 62.38. In all groups a majority of cases were men (75.4, 69.5, and 72.2%, respectively). Major causes included duodenal ulcer (1: 40.5%; 2: 43.2%; 3: 40.5%), gastric ulcer (1: 24.3%; 2: 30%; 3: 18.9%); LAMG (1: 15.3%; 2: 8.9%; 3: 9.6%); neoplasia (1: 1.7%; 2: 1.9%; 3: 5.2%), and vascular injuries (1: 0.5%; 2: 1.5%; 3: 9.3%). The death rate was 2.5% in 1985; 1.5% in 1996; and 1% in 2006.

Conclusions: a significant increase in mean age over the years was detected. The most frequent cause of hemorrhage was duodenal ulcer followed by gastric ulcer. Of significance is an increase in the proportion of neoplasms above of vascular injuries in the later group as apposed to the earlier one. We found no significant difference in mortality between groups.

Key words: Epidemiology. Peptic ulcer haemorrhage. Duodenal ulcer. Incidence.

Jurado Hernández AM, de Teresa Galván J, Ruiz-Cabello Jiménez M, Pinel Julián LM. Evolución en la epidemiología de la hemorragia digestiva alta no varicosa desde el año 1985 hasta 2006. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 273-277.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva es una patología grave, cuya presentación implica una morbimortalidad elevada y un consumo de recursos hospitalarios alto. Clásicamente se ha

divido en dos categorías: las de causa varicosa derivadas de la hipertensión portal y las no varicosas. Ambas tienen pronósticos y tratamientos, tanto endoscópicos como farmacológicos, completamente diferentes. Por lo tanto, para el mejor conocimiento de las de las de origen no varicoso, nuestro equipo optó por estudiarlas por separado.

Así, la enfermedad péptica ulcerosa sigue siendo la causa más frecuente de la hemorragia digestiva alta (1).

Durante los últimos años, un mejor conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad ha mejorado su trata-

Recibido: 02-01-08.

Aceptado: 29-02-08.

Correspondencia: Alicia María Jurado Hernández. Imprenta San José, Plaza de la Constitución. 18500 Guadix, Granada. e-mail: juradohernandez@terra.es

miento, al introducir algunos nuevos fármacos, que pueden haber influido tanto en las características de los pacientes con hemorragia digestiva alta, así como en su incidencia y etiología.

Entre estos fármacos tenemos que destacar la influencia que haya podido tener la aparición de los inhibidores de la bomba de protones, cuyo uso ha demostrado un descenso en las tasas de recidiva entre los pacientes que ya han padecido un episodio de hemorragia digestiva alta no varicosa (2,3); y disminuye la tasa de sangrado en los pacientes con elevado riesgo hemorragia digestiva alta, como en los que se encuentran en tratamiento con derivados del ácido acetilsalicílico y los pacientes hospitalizados en estado grave (4-6).

La erradicación del *Helicobacter pylori* también ha demostrado que es eficaz a la hora de reducir las tasas de recidiva la hemorragia digestiva de origen péptico (7).

El tratamiento endoscópico hemostático es el tratamiento de elección que hoy en día se acepta para tratar el sangrado digestivo alto, de causa péptica, ya que disminuye de forma significativa las tasas de recidiva y de cirugía (8).

Por lo tanto, si actualmente aplicamos estos tratamientos, tanto las tasas de incidencia, recidiva y cirugía han debido de descender.

En un estudio sobre la hemorragia digestiva alta, Rockall y colaboradores (9), mediante un análisis multivariante, relacionaron de forma independiente y significativa la mortalidad por esta patología con: la edad, comorbilidades médicas presentes previamente y los hallazgos encontrados durante la endoscopia; e idearon un sistema predictivo de mortalidad validado por otros autores (10).

Si el envejecimiento de la población es un hecho y con ello ha aumentado la presencia de comorbilidades médicas, entonces según los criterios referidos anteriormente también ha debido de aumentar la mortalidad.

Mediante nuestro estudio describiremos el cambio producido en las características de los pacientes que padecen hemorragia digestiva alta no varicosa desde el año 1985 hasta 2006 inclusive, en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional prospectivo en el que analizamos los casos de hemorragia digestiva alta no varicosa, atendidos en el Hospital Virgen de las Nieves (Granada), durante tres periodos de tiempo (un año) desde 1985. El Hospital Virgen de las Nieves tiene actualmente como población de referencia 439.032 habitantes, en 1996 tenía 401.735 habitantes y en 1985, 398.950.

Comenzando a recogerlos desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de dicho año, la primera serie que consta de 284 pacientes. Después se recogieron los casos de hemorragia digestiva no varicosa desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de dicho año: la segunda serie de 251 pacientes. Y por último en la tercera serie comenzamos a recoger los datos desde el 1 de enero de 2006 hasta el término del año; y consta de 291 casos.

Incluimos a pacientes diagnosticados de hemorragia digestiva alta no varicosa, atendidos por el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de las Nieves, a los que se les realizó una endoscopia diagnóstica y/o terapéutica (de urgencia con endoscopista de presencia física en el hospital) y cuya causa no se debía a varices esofagogástricas, ni a hipertensión portal. Por lo tanto, los pacientes a los que no se les realizó endoscopia, o cuya causa de hemorragia digestiva fuera originada por hipertensión portal (varices esofagogástricas o gastropatía hipertensiva), fueron excluidos del estudio, no recogiéndose sus datos.

Los datos demográficos y clínicos fueron recogidos de la misma forma en los tres periodos de tiempo analizados. Estos datos analizados constan de: datos demográficos, síntomas de hemorragia digestiva presentados durante el episodio (hematemesis como vómitos de contenido hemático y melenas como expulsión por el recto de restos de sangre digerida), comorbilidades médicas presentes previamente, fármacos que estaban tomando, diagnóstico endoscópico (incluida la causa y los signos de sangrado reciente), tratamiento endoscópico realizado, tratamiento quirúrgico realizado y mortalidad. Todos estos datos fueron tomados con el conocimiento y consentimiento de los pacientes observados.

La hemorragia digestiva *grave* se definió como presencia de signos de *shock* hemodinámico en el examen físico, incluida la tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg y más de 100 latidos por minuto; *moderada* si presentaba una tensión arterial por encima de 100 mmHg y más de 100 latidos por minuto; y *leve* si la presión arterial era superior a 100 mmHg y presentaba menos de 100 latidos por minuto.

Los hallazgos endoscópicos fueron clasificados de acuerdo con la clasificación de Forrest (11): Forrest Ia = sangrado activo arterial; Forrest Ib = sangrado activo venoso; Forrest IIa = vaso visible; Forrest IIb = coágulo rojo adherido; Forrest IIc = coágulo negro; y Forrest III = lesión fibrinada.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como la media aritmética. Las cualitativas en tanto por ciento.

Se realizaron análisis t de la media para muestras independientes, en comparación de una variable cuantitativa en función de una variable cualitativa; Chi cuadrado en las comparaciones entre las variables cualitativas.

Los test se realizaron con el programa informático SPSS 15.0.

RESULTADOS

La incidencia de la hemorragia digestiva de origen péptico es de 71 casos por cada 100.000 habitantes al año en 1985; 64 en 1996; y 66 en 2006.

La edad media en los distintos grupos es: en 1985: $57,45 \pm 17,09$ años; en 1996: $59,6 \pm 15,45$ años; y en

2006: $68,26 \pm 13,18$ años. No encontramos diferencias significativas entre los dos primeros grupos, mientras que el último presentaba mayor edad de forma significativa respecto a los dos anteriores.

Analizando por grupos de edad, tal y como se expresa en la figura 1, el test global encuentra diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias se deben al aumento de pacientes por encima de 70 años en el grupo 3; a la mayor proporción de pacientes entre 30 y 50 años en los grupos 2 y 3; y de pacientes por debajo de 30 años en el grupo 1.

Las características de los pacientes analizados se expresan en la tabla I. Observamos que la proporción entre sexos permanece estable. Si encontramos diferencias en cuanto a la presentación de comorbilidades médicas, de igual manera que ocurre con la edad, observamos una mayor proporción de estos antecedentes en el último grupo respecto a los dos primeros (Tabla I).

Encontramos un menor consumo de antiinflamatorios no esteroideos en el último grupo 1 respecto a los anteriores; en las 2 semanas previas a la presentación del cuadro agudo (grupo 1: 45,7%; grupo 2: 47%; grupo 3: 33,6%) (Tabla I).

En la tabla II se expresa la forma de presentación de la hemorragia digestiva alta no varicosa. Encontramos que la forma de presentación de la hemorragia de forma grave es proporcionalmente más importante en el grupo 2. La hematemesis se presentó de forma más frecuente en el grupo de 1985 respecto a los dos últimos. La presenta-

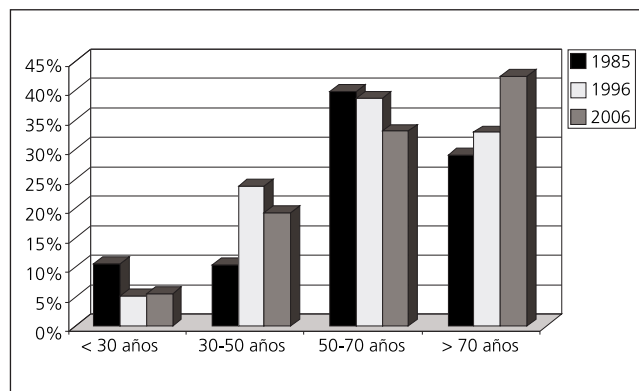


Fig. 1. Comparación por rangos de edad entre los diferentes grupos (los datos están expresados en tantos por ciento).

ción en forma de melenas ha permanecido estable.

Los hallazgos endoscópicos sí han variado entre las series, llamando más la atención la mayor proporción de lesiones en estadio Forrest III en la última serie, respecto a las primeras.

Dada la cantidad de etiologías existentes, hemos analizado la incidencia de las más frecuentes, incluyendo a las demás en un grupo común (ulcus duodenal, ulcus gástrico, lesiones agudas de la mucosa gástrica y el resto de las lesiones): grupo 1: 115 pacientes con úlcera duodenal, 69 con úlcera gástrica, 43 con erosiones agudas y otras cau-

Tabla I. Características de los pacientes aquejados de hemorragia digestiva alta entre las diferentes muestras estudiadas

Parámetros	1985 (%)	1996 (%)	2006 (%)	p
Edad				
< 70 años	71,1 años	67,2 años	57,7 años	p = 0,002
> 70 años	28,9 años	32,8 años	42,3 años	
Sexo				
Hombres	24,6%	30,1%	27,8%	p = 0,356
Mujeres	75,4%	69,9%	72,2%	
Comorbilidades médicas	45,8%	44,4%	65,3%	p = 0,000
Principal antiinflamatorio consumido	Ácido acetilsalicílico = 69%	Ácido acetilsalicílico = 46,7%	Ibuprofeno = 49%	p = 0,002
Consumo de anticoagulantes orales	0%	4,5%	13,7%	p = 0,000
Consumo de inhibidores de bomba de protones	0%	4%	33,7%	p = 0,000

Tabla II. Características de la hemorragia digestiva alta en las tres series observadas

Parámetros	1985 (%)	1996 (%)	2006 (%)	p
Gravedad				
Leve	71,8%	60,8%	78%	p = 0
Moderada	23,2%	27,8%	15,8%	
Grave	4,9%	12%	6,2%	
Presentación				
Hematemesis	64,4%	52,5%	50,9%	p = 0,002
Melenas	76,1%	81,1%	74,8%	
Forrest				
I	8,8%	17,4%	14,1%	p = 0
II	73,9%	61%	34,4%	
III	17,3%	21,6%	51,5%	
Mortalidad	2,5%	1,5%	1%	p = 0,4
Tratamiento quirúrgico realizado	13,4%	5%	5,8%	p = 0

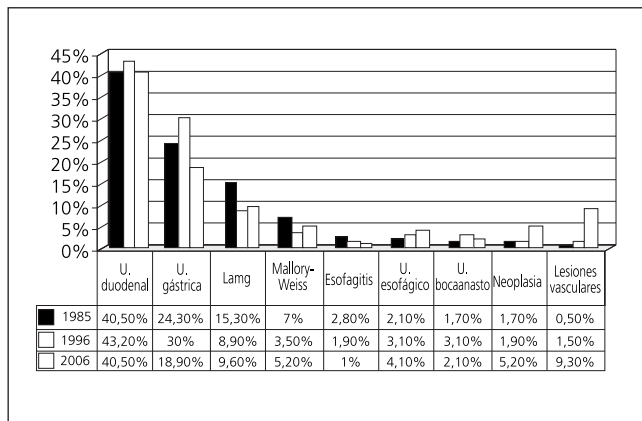


Fig. 2. Comparación entre las distintas causas de hemorragia digestiva alta no varicosa en las tres series analizadas.

sas con 57; grupo 2: 112 pacientes con úlcera duodenal, 78 con úlcera gástrica, 23 con erosiones agudas y 46 el resto de las etiologías; y grupo 3: 118, 55, 28 y 90 respectivamente (Fig. 2).

El test de forma global es estadísticamente significativo. Es debido al aumento de úlceras gástricas del grupo de 1996 con respecto a los demás, a la mayor proporción encontrada de erosiones agudas del grupo de 1985 con respecto a los demás y al gran aumento de pacientes cuya causa la hemos incluido en el resto de las etiologías, en el grupo más reciente, por lo que analizamos todas las causas de hemorragia digestiva no varicosa, datos que se exponen en la figura 2.

No hubo diferencias en la proporción de la úlcera duodenal en los 3 grupos, siendo además la etiología más frecuente de la hemorragia digestiva alta no varicosa en el estudio.

La mortalidad del grupo 1 es de un 2,5%; del grupo 2: 1,5%; y del último grupo de un 1%. No encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

DISCUSIÓN

De forma muy similar al estudio realizado por Van Leerdam (12), constatamos un aumento progresivo de la edad en nuestras series.

En general el tratamiento de la hemorragia digestiva ha mejorado tanto en la terapia endoscópica realizada, como en la utilización de los inhibidores de bomba de protones, que aumentan el pH ácido gástrico de forma más eficaz, facilitando así la cicatrización de la causa subyacente. Sin embargo la tasa de mortalidad permanece igual, lo cual se cree que es debido al aumento de la edad y de las comorbilidades de los pacientes (12-16).

La edad es un factor de mal pronóstico en la evolución del HDA, aceptado por la mayoría de los autores. La hemorragia digestiva alta grave se suele presentar con más frecuencia en ancianos, estos suelen tener más comorbi-

dades médicas: cardiorrespiratorias, renales y/o vasculares, que normalmente se descompensan tras este cuadro agudo (9,10,16-19).

Así, la mayor parte de las muertes no ocurre por la hemorragia digestiva en sí, sino por las descompensaciones de la patología de base que padecen, o por las complicaciones postoperatorias que se presentan, de una forma mucho más frecuente en este grupo de pacientes (10,14-18).

En nuestro estudio presentaron patología crónica el 44% en 1996 y un 63% en el 2006, datos similares a los mostrados por otros estudios (19-21). También en otro trabajo realizado en nuestro país y publicado recientemente se constata un aumento de las patologías crónicas presentes ya al ingreso del paciente (22).

Por lo tanto la mejoría en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa ha compensado la morbimortalidad producida por el aumento progresivo de la edad de nuestros pacientes, así como de su patología de base.

En nuestras series la úlcera duodenal es la primera causa de la hemorragia con un 40,5, 43,2 y 40,5% en cada una de nuestras series. Esta patología es la más frecuente en la mayoría de las series publicadas (9,12,19-22). Sin embargo Boonpngmanee y colaboradores (1), que utilizaron la base de datos CORI, encontraron que la úlcera péptica gastroduodenal sólo consistía en un 20,6%, lo que supone una proporción mucho menor que en el resto de las series y además las úlceras gástricas son más frecuentes que las duodenales (11,4 vs. 9,2%). Esta tendencia que publica el estudio americano (1) también se observa en el estudio realizado por Garrido y colaboradores (20), aunque permanece el *ulcus duodenal* como la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta, seguida de gástrica.

Tras la úlcera duodenal aparecen la úlcera gástrica y las lesiones agudas de la mucosa gástrica como principales causas, coincidiendo también con la mayor parte de la literatura consultada (12,13,19-24), menos con Boonpngmanee (1), que considera que la enfermedad péptica ulcerosa se encuentra sobredimensionada como causa de hemorragia digestiva alta.

En este apartado debemos señalar que existen lesiones gástricas que es difícil de catalogar como erosiones o como úlceras, pues el aspecto endoscópico puede no traducir adecuadamente la profundidad de la lesión. Por tanto, sigue existiendo un pequeño margen a la subjetividad del endoscopista, a la hora de catalogar estas lesiones.

Con porcentajes menores el resto de las causas observadas son: el síndrome de Mallory-Weiss, esofagitis, neoplasias (fundamentalmente gástricas), úlcera de boca anastomótica y lesiones vasculares.

Debemos destacar el gran aumento que han experimentado las lesiones vasculares, que suponen un 9,3% en la última serie respecto a las primeras (1, 1,5%), así como también la neoplasias 5,2 versus 1,7% de 1985; y 1,9% de 1996. El resto de las causas permanecen estables en las tres series. Debemos subrayar que este aumento no se constata en los estudios parecidos al nuestro (13,21-24).

Quizás la aplicación de nuevas tecnologías a los endoscopios ha mejorado la visión del endoscopista ayudándole a la hora de precisar su diagnóstico.

Entre los diferentes tipos de tratamientos endoscópicos, el más extensamente utilizado en nuestro medio es el de inyección. Aunque se han evaluado diferentes variantes de este tratamiento, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a las tasas de mortalidad y recidiva, pero sí un descenso en la tasa de cirugía (25). Por lo que el descenso en la tasa de cirugía en nuestro estudio lo podemos atribuir a la aplicación del tratamiento endoscópico, al descender las tasas de cirugía disminuye por lo tanto la tasa de morbilidad que este tratamiento produce, por lo que también ha contribuido al descenso en las tasas de mortalidad observadas en nuestro estudio.

En la primera serie no se utilizaron inhibidores de bomba de protones, en la segunda sí y en la última serie sí se han administrado altas dosis. Estos fármacos han demostrado ser más eficaces que los antagonistas H₂ y que el placebo en la reducción de las tasas de necesidad de cirugía y de recidiva, pero no de mortalidad (26-28). Se ha demostrado en diferentes ensayos que tratamientos a dosis elevadas de inhibidores de bomba de protones, primero en bolo y después en perfusión en las primeras 72 horas del tratamiento endoscópico, suponen una reducción significativa de la recidiva y necesidad de tratamiento quirúrgico (2,26-28). Por lo que estos cambios en el tratamiento han supuesto una disminución paulatina y progresiva de las tasas de cirugía y mortalidad observadas en nuestro medio.

Consideramos que el mejor manejo del paciente, administrándole fármacos como los IBP, y el tratamiento endoscópico realizado han compensado el riesgo del aumento de la edad y comorbilidades médicas que se han presentado a lo largo de los años.

BIBLIOGRAFÍA

- Boonpangmanee S, Feischer DE, Pezzullo JC, et al. The frequency of peptic ulcer as cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 788-94.
- Bardou M, Toubouti YM, Benhabrou-Brun D, et al. High dose intravenous proton pump inhibition decreases both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: A series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 123: A-625.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda por úlcera péptica. *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; (3).
- American Gastroenterological Association, Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser T, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1082-9.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-10.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 24-31: 308-14.
- Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. Tratamiento de erradicación del *H. pylori* versus tratamiento antisecretor sin erradicación (con o sin tratamiento antisecretor de mantenimiento prolongado) para la prevención de hemorragias recurrentes por úlcera péptica (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; (3).
- Bardou M, Youssef M, Toubouti Y, et al. Never endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: A series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 123: A239.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
- Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, et al. Validation for the Rockall scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44: 331-5.
- Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494-9.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-9.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 222-6.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 18: 843-57.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Section. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage guidelines. *Gut* 2002; 51: 1-6.
- Das A, Wong RC. Prediction of outcome of acute GI haemorrhage: A review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 85-93.
- Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NA. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 606-12.
- Baradaran R, Ramdhany S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decrease mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619-22.
- Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 177-82.
- Garrido A, Márquez JL, Guerrero E, et al. Cambios en la etiología, resultados y características de los pacientes con hemorragia digestiva aguda grave a lo largo del periodo 1999-2005. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 275-9.
- Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 914-20.
- Tenias Burillo JM, Llorente Melero MJ, Zaragoza Marcet A. Epidemiologic aspects on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a Mediterranean region: Incidence an sociogeographic and temporal fluctuations. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 96-105.
- Juntabha R, Jensen DM. Management of severe upper gastrointestinal bleeding in patient with liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1035-68.
- Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1685-93.
- Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279-89.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 18: 843-57.
- Barkun A, Racz I, Van Rensburg C, et al. Prevention of peptic ulcer rebleeding using continuous infusion of pantoprazole vs. ranitidine. A multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-I group comparison. *Gastroenterology* 2004; 126: A-78.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda por úlcera péptica. *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; (3).