

## MANAGEMENTUL ENDOSCOPIC AL HEMORAGIILOR DIGESTIVE LA COPIL

**Drd. Nicoleta Gimiga, Dr. Smaranda Diaconescu, Drd. Claudia Olaru,  
Drd. Ancuța Ignat, Dr. Gabriela Păduraru, Dr. Valeriu V. Lupu,  
Prof. Dr. Marin Burlea**

*Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

Hemoragia digestivă, o urgență majoră și frecventă în gastroenterologia pediatrică, poate evolua autolimitat (75-85% cazuri) sau sever cu compromiterea hemodinamicii, când se impune o evaluare clinică, reanimare și endoscopie în scop diagnostic și eventual terapeutic. Aplicarea parametrilor endoscopici (clasificarea Forrest) pentru evaluarea recurenței și prognosticului unei hemoragii digestive jalonează atitudinea ulterioară. Endoscopia terapeutică în limitele circumstanțelor stabilite de declarația Societății Nord Americane de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, alegând una dintre tehnicile de injectare, coagulare sau mecanice, într-o manieră individualizată etiopatogeniei hemoragiei digestive, scade numărul intervențiilor chirurgicale și frecvența deceselor. Diagnosticul endoscopic precoce împreună cu terapia hemostatică endoscopică și administrarea endovenoasă de inhibitori ai pompei protonice, sunt măsuri care reduc sângerarea și recurența hemoragiei în proporție de 80-90%. Experiența endoscopistului va influența promptitudinea recomandării intervenției chirurgicale în formele grave, cu risc vital.

**Cuvinte cheie:** hemoragie digestivă, tratament endoscopic, hemostază

Hemoragia digestivă (HD) în populația pediatrică reprezintă o patologie relativ frecventă, posibil amenințătoare de viață, cel mai adesea resimțită de părinți și aparținători ca fiind una dramatică, diferent de importanța sângerării. (1)

Majoritatea etiologiilor sunt autolimitate, 75-85% dintre sângerări se opresc spontan, dar unele dintre ele pot fi foarte serioase, ducând la compromitere hemodinamică. (2) Diagnosticul precoce și intervenția terapeutică promptă sunt necesare deoarece spitalizarea și conduita terapeutică a acestor bolnavi pot fi foarte costisitoare.

Hemoragiile digestive se pot clasifica în funcție de sediu și raportul cu unghiul duodeno-jejunal (ligamentul Treitz) în hemoragii digestive superioare (superior de unghi), adică pierderea de sânge la nivelul esofagului, stomacului, duodenului, și hemoragii digestive inferioare (inferior de unghi), cu pierderea de sânge la nivelul intestinului subțire și gros.

Hemoragiile digestive se pot prezenta în diferite moduri, pot fi acute și se asociază de obicei cu com-

promitere hemodinamică, sau cronice, definite prin pierderi intermitente și recurente de sânge, traduse clinic prin hematemeză, melenă, hematochezie. (3)

### EPIDEMIOLOGIE

Hemoragia digestivă rămâne una dintre cele mai mari, frecvente și importante urgențe ale gastroenterologiei pediatrică, din punct de vedere diagnostic, terapeutic și, nu în ultimul rând, din punct de vedere al costurilor economice.

Incidența hemoragiilor digestive la copil nu este foarte bine stabilită. Sângerarea digestivă superioară este de 5 ori mai frecventă comparativ cu cea inferioară. (4). Referitor la hemoragia digestivă superioară, un studiu prospectiv pe 98 de pacienți arată ca sângerarea gastrointestinală superioară a apărut la 6,4% din totalul prezentărilor la spital. Alte studii au arătat că hemoragia digestivă superioară reprezintă 25% din internările în unitatea de terapie intensivă, în timp ce hemoragia digestivă inferioară reprezintă 0,3% din prezentările în urgență. (5)

Adresa de corespondență:

Dr. Valeriu V. Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

e-mail: valeriolupu@yahoo.com

## EVALUAREA CLINICĂ ȘI ENDOSCOPICĂ A UNEI HEMORAGII DIGESTIVE

Aproximativ 80% din HD se opresc spontan fără resângere. Restul de 20% sunt cazurile în care sângerea continuă sau apare resângerea și în care mortalitatea este crescută (6). Au fost identificați parametri clinici și endoscopici care ajută la evaluarea recurenței și prognosticului unei HD. Parametrii endoscopici sunt sintetizați în clasificarea Forrest:

- IA – sângere în jet, pulsatilă, arterială
- IB – prelingere continuă nepulsatilă a sângelui dintr-o leziune
- II – stigmat de sângere recentă
- IIA – vas vizibil nesângerând
- IIB – cheag aderent
- IIC – bază de culoare neagră a leziunii
- III – nici un stigmat de sângere. (7)

## EVALUAREA PREENDOSCOPICĂ

Cazurile de hemoragii digestive nu se adresează întotdeauna de primă intenție unui serviciu medical complex cu terapie intensivă și endoscopist antrenat pentru diagnostic și terapie hemostatică. Acesta este motivul pentru care primii pași în evaluarea unei HD active trebuie făcuți imediat, la prezentarea pacientului, indiferent de specialitatea medicului. Se recomandă în mod obișnuit: accesul la 1 sau 2 linii de abord venos; prelevarea de sânge pentru explorare hematologică și umoral biochimică (hemoleucogramă, uree, electroliți, teste funcționale hepatice, grup sanguin, Rh, timp de protrombină) (8) resuscitare cu restabilirea TA și volumului intravascular prin administrare de soluții cristaloide (salină Ringer) și/sau sânge integral, masă eritocitară.

## INDICAȚII PENTRU ENDOSCOPIE

Endoscopia digestivă cu cele două laturi ale sale, diagnostică și terapeutică, are roluri bine definite în hemoragia digestivă la copil, aceasta devenind o unealtă foarte valoroasă în evaluarea hemoragiilor digestive.

Dacă în urmă cu 15-20 de ani terapia endoscopică în HDS activă nu era o opțiune curentă, în timp aceasta a devenit de elecție, chirurgia rămânând indicată numai cazurilor în care terapia endoscopică nu a obținut hemostază.

În România managementul HD nu este standardizat. În majoritatea centrelor universitare se efectuează endoscopie digestivă în primele 24 ore de la episodul hemoragic. Terapia endoscopică com-

binată, endoscopia „second look“, folosirea inhibitorilor de pompă protonică (IPP), testarea și tratarea infecției cu *Helicobacter Pylori* nu au o conduită unitară. Nu există date standardizate pentru efectuarea endoscopiei precoce la copii și nu există studii pediatrice care să fi comparat direct efectuarea endoscopiei înaintea tratamentului medical suportiv. (9) În 1996, o declarație a Societății Nord-Americane de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică a susținut efectuarea endoscopiei terapeutice pentru hemoragiile digestive în următoarele circumstanțe:

- hemoragie activă, persistentă și recurentă și care nu răspunde la terapia medicală;
- hemoragie importantă cu deteriorare hemodinamică;
- sângeri ale varicelor esofagiene în timpul sau după primul episod;
- evaluarea unei hemoragii digestive neexplorate;
- tratamentul sângerărilor din cadrul anomaliilor vasculare, ulcerelor sau a zonelor după postpolipectomie (10).

S-a demonstrat recent că indicațiile endoscopiei în cazul hemoragiilor digestive reprezintă 4,8% din totalul indicațiilor pentru endoscopie în cazul populației pediatrice. (11) La adult au fost elaborați algoritmi care ajută în a decide dacă o hemoragie digestivă necesită sau nu intervenție endoscopică. (12) Scorul Blatchford este un algoritm validat și folosit la adult și care nu folosește date endoscopice anterioare, acesta dovedindu-se a fi folositor din punct de vedere clinic chiar și la prima prezentare cu hemoragie digestivă. (13)

## SEMNIFICAȚIA ENDOSCOPIEI DIGESTIVE SUPERIOARE ÎN URGENȚĂ

Endoscopia digestivă în urgență (precoce, imediată) este endoscopia efectuată în primele 2-24 de ore de la prezentarea pacientului în serviciul de urgență. (14)

Știut fiind că 80% din HDS non-variceale se opresc spontan, în mod normal endoscopia în urgență are putere discriminatorie, întrucât identifică cele 20% din cazuri care se însoțesc de sângere continuă sau recurentă și care necesită tratament endoscopic. Simpla endoscopie în urgență nu influențează mortalitatea, recurența hemoragică, chirurgia în urgență sau numărul de zile de spitalizare. Dacă însă endoscopia în urgență se însoțește de tratament endoscopic, atunci putem constata reducerea morbidității și mortalității (15). Recent, studiile comparate asupra eficienței terapiei medicamentoase

sau placebo *versus* tratament endoscopic au demonstrat că acesta din urmă a determinat scăderea frecvenței resângerării, chirurgiei în urgență și mortalității. (16)

## PREGĂTIREA PREENDOSCOPICĂ

Pașii inițiali în managementul hemoragiilor digestive acute implică stabilizare hemodinamică, dar este imperios necesară și pregătirea preendoscopică. (10) Pregătirea propriu-zisă pentru esofagogastroduodenoscopie constă în interzicerea aportului enteral (cel puțin 2 ore pentru lichide și 6 ore pentru solide). Există câteva studii care au arătat că folosirea unei doze de eritromicină cu 30-90 de minute înainte de intervenția endoscopică accelerează motilitatea și golirea conținutului gastric. (17) Pentru examinarea colonoscopică în cazul hemoragiilor digestive inferioare este necesară atât interzicerea aportului enteral, cât și o bună pregătire a intestinului, această pregătire fiind necesară pentru vizualizarea cât mai fidelă a leziunilor mucoasei, cât și pentru reducerea riscului complicațiilor. Este necesar, de asemenea, să existe o echipă medicală care să poată face reanimarea și o echipă chirurgicală care să poată interveni imediat dacă este nevoie, deoarece efectuarea endoscopiei precoce a fost asociată cu creșterea ratei complicațiilor, inclusiv aspirarea de conținut gastric sau sânge și, ulterior, de decompensare cardio-respiratorie și hemodinamică. (5)

## TRATAMENTUL ENDOSCOPIC

Tehnicile de tratament endoscopic hemostatic pot fi împărțite în 3 categorii:

- prin injectare;
- coagulare;
- tehnici mecanice (18).

Tipul terapiei folosite depinde de tipul leziunii prezente, locul sângării și confortul endoscopistului cu echipamentul ales.

### I. Terapia prin injectare

Injectarea de substanțe variate (soluție salină, adrenalină 1/10.000, substanțe sclerozante, alcool, trombină, fibrină, cyanoacrilat) determină tamponadă locală, alterare tisulară cu tromboză și scleroză locală, iar trombina și cyanoacrilatul formează o barieră la locul injectării. Substanțele folosite pot fi împărțite în 3 categorii: agenți vasoconstrictori, agenți sclerozanți, adezivi tisulari. (19)

*I.1. Agenți vasoconstrictori.* Epinefrina este una dintre cele mai folosite substanțe și acționează prin

3 moduri: vasoconstricție locală, agregare plachetară, tamponadă mecanică. Epinefrina poate fi injectată direct în submucoasă sau chiar în baza ulcerului într-o cantitate de 0,5-2 ml. Se pot injecta până la 5-10 ml de substanță într-un singur vas. (20) Studii pe adulți au arătat că injectarea unui volum de 13-30 ml de substanță determină o reducere a sângării cu 15%. (19) De asemenea, studii randomizate pe adulți care au comparat eficacitatea epinefrinei în monoterapie *versus* epinefrină combinată cu o altă metodă hemostatică au arătat eficacitatea superioară în ceea ce privește resângerarea, dacă se folosește epinefrina combinată cu o altă metodă. (21)

*I.2. Agenți sclerozanți:* etanolul, sulfatul de sodiu tetradecil. Acestea induc hemostază, provocând tromboză localizată deasupra vasului care sângerează. Acești agenți, precum și soluțiile saline hipertone, cu sau fără alcool etilic, au fost în mare parte utilizate, în trecut, pentru leziunile Dieulafoy și ulcer peptic. Agenții sclerozanți sunt acum utilizați pe scară largă pentru tratamentul sângărilor provocate de varicele esofagiene (5).

*I.3. Adezivii tisulari* cum ar fi cleiurile de fibrină au fost folosite mai mult în disciplinele chirurgicale pentru aderența eficientă a țesuturilor și efectuarea de hemostază. Cleiurile de fibrină sunt complet resorbite în termen de 2 săptămâni de la aplicare. Un studiu pe 850 de pacienți cu hemoragie digestivă superioară a comparat terapia prin injecție cu polidocanol și tratamentul prin aplicare de cleiuri de fibrină. Aplicații multiple de cleiuri de fibrină au determinat o reducere semnificativă a resângării față de grupul unde s-a folosit injectarea de polidocanol (15% față de 23%). (15)

*I.4. Scleroterapia folosită în tratamentul sângărilor produse de varicele esofagiene.* Beneficiile scleroterapiei în sângările produse din varicele esofagiene comparativ cu bandarea (ligaturarea) sunt acelea că permit endoscopistului să injecteze vase multiple, fără riscul de a acoperi aria vizuală prin plasarea unei benzi. Agenții sclerozanți pot fi intravariceali – injectarea se face direct în varice, sau paravariceal – injectarea se face în jurul vasului, Injecțiile intravariceale și paravariceale, au arătat o eficiență comparabilă. (17) Volumul maxim de agent sclerozant ce trebuie utilizat nu este încă bine stabilit în pediatrie. În general, volume mici, de 0,5 până la 1 ml, trebuie injectate până când se observă efectul dorit. Societatea Americană de Endoscopie și Gastroenterologie sugerează folosirea ½ până la ¼ din doza recomandată pentru adulți la copiii <12 ani, dar acest lucru ar trebui să fie ajustat pe baza indicațiilor clinice și experiența endoscopistului.

(22) Scleroterapia este de 85% până la 90% mai eficace în oprirea hemoragiilor variceale, după o perioadă medie de 5 sesiuni, la fiecare 2 până la 4 săptămâni. (17) În plus, nu pare să existe nici o diferență în eficacitate în funcție de tipul de agent sclerozant, volumul injectat sau intervalul dintre sesiuni. (22) Complicațiile scleroterapiei se pot produce indiferent de agentul sclerozant folosit și apar la aproximativ 25% dintre pacienți. Aceste complicații pot include ulceratii ale mucoasei, stricturi esofagiene sau fistule, efuziuni pleurale și sepsis. Complicații mai puțin frecvente includ tulburări de motilitate esofagiană sau gastrică, medias-tinită, perforarea esofagului, pneumonie, hipoxie, tromboză venoasă, peritonită bacteriană spontană, vagotomie. Riscul de bacteriemie este semnificativ astfel încât Societatea Americană de Endoscopie și Gastroenterologie recomandă profilaxia cu antibiotice pentru pacienții cu risc crescut (pacienții cu imunitate precară, ciroză sau alte leziuni cu risc ridicat – proteze) înainte de scleroterapie. (22)

## II. Terapia mecanică

Tehnicile mecanice ale hemostazei includ clipurile, ligatura elastică și cea cu anșe detașabile. Terapia mecanică este folosită fie ca o modalitate hemostatică primară, fie în combinație cu alte tehnici și are capacitatea de a tampona eficient zonele de sângerare, fără a distruge țesutul. (17)

*II.1. Clipurile. (Clemele)* endoscopice au fost folosite pentru prima oară în anii 1970 și, deși inițial au fost utilizate la adult, acestea au devenit din ce în ce mai populare în practica pediatrică. Clipurile endoscopice au avantajul de a opri sângerarea prin tamponare directă, fără a provoca distrugerea țesutului, iar eficacitatea lor a fost excelentă în sângerările non-variceale. (23,24) Există mai multe tipuri de clipuri pe piață astăzi. Fiecare producător are metode ușor diferite de implementare a clipului, precum și caracteristici diferite, inclusiv rotația clipului și posibilitatea de a deschide și închide clipul de mai multe ori înainte de implementare. Indicațiile folosirii clipurilor pentru a realiza hemostază includ vase care sângerează în baza ulcerului, sângerare diverticulară, hemoragie greu de rezolvat după biopsia mucoasei, sau sângerare la locul polipectomiei. (17,25,26) Complicații legate de clemele hemostatice se referă în primul rând la funcționarea defectuoasă a acestora sau probleme cu implementarea clipului.

*II.2. Badarea/Ligaturarea.* Ligatura endoscopică a varicelor a fost preferată în rezolvarea hemoragiei varicelor esofagiene timp de 3 decenii. (27) Ligatu-

rarea sau bandarea poate fi utilizată atât pentru obliterarea varicelor primare, cât și pentru profilaxia secundară la pacienții care nu pot tolera tratament cu  $\beta$ -blocante. (17) În plus, ligaturarea a fost, de asemenea, utilizată pentru gestionarea leziunilor Dieulafoy, sângerărilor leziunilor Mallory-Weiss, ulcere duodenale și tratamentul hemoroizilor. (17) Mai multe studii clinice randomizate, controlate și o metaanaliză efectuate la adulți, au comparat eficiența scleroterapiei cu bandarea endoscopică. Aceasta din urmă s-a dovedit a fi superioară în prevenirea hemoragiilor recurente, ulceratiei și formării de stricturi, timpul necesar pentru eradicarea varicelor și supraviețuirea pacienților. Pentru prevenirea primară a hemoragiilor variceale esofagiene, bandarea endoscopică s-a dovedit a fi mai eficace decât  $\beta$ -blocantele (propranolol sau nadolol). (18) Spre deosebire de scleroterapia esofagiană, bandarea rareori induce bacteriemie, iar decizia de a face profilaxie cu antibiotice la pacienții cu risc crescut care necesită bandare, independent de alte indicații, poate fi individualizată. (25)

Combinând cele două metode, ligaturarea endoscopică a varicelor și scleroterapia nu par să ofere vreun avantaj față de folosirea doar a ligaturării în prevenirea resângerării, iar terapia combinată poate avea o rată mai mare a complicațiilor. Într-o metaanaliză a 7 studii clinice randomizate controlate ce compară ligaturarea endoscopică ca monoterapie *versus* ligaturarea endoscopică și scleroterapie în combinație, nu a existat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește oprirea sângerării, resângerarea sau mortalitatea. Cu toate acestea, o incidență semnificativ mai mare (21% față de 9%) de stricturi esofagiene a fost observat în grupul cu tratament combinat. (28) Un studiu prospectiv, randomizat, a comparat folosirea clipurilor sau ligaturarea combinat cu injectarea de soluție salină hipertona pentru leziunile Dieulafoy. S-a evidențiat o rată semnificativ mai mică a resângerării în cazul folosirii clipurilor endoscopice și bandării endoscopice a leziunilor, comparativ cu grupul unde s-a folosit tratamentul cu soluție salină, hipertona. (18)

## III. Hemostaza prin coagulare

Include electrocoagularea (mono, bi și multipolară), termocoagularea, fotocoagularea cu laser Nd YAG (puțin folosită în prezent) și, din 1994, coagularea cu argon plasmă. Hemostaza prin coagulare constă în folosirea energiei termice pentru a obține hemostază. Acest lucru se întâmplă inițial prin denaturarea sau coagularea proteinelor și apoi prin deshidratare, ducând în final la atrofie. (29).

*III.1. Coagularea monopolară* este o metodă ce constă în folosirea unui curent continuu sau intermitent care, aplicat pe țesut, este transformat în căldură, căldură ce va coagula vasele de sânge. Electrocul poate fi aplicat fie direct pe vas (<1 mm), fie circumferențial, în jurul acestuia (> 1 mm), până se oprește sângerarea. În general, o setare medie (5-15 W) a cauterelor, este folosită pentru 1 până la 2 secunde, la o distanță de 2 până la 3 mm de vas pentru a trata o zonă de țesut în jurul punctului de sângerare. Adâncimea arsurii este dificil de evaluat și leziuni termice profunde sau perforația sunt posibile. Se pot acumula cheaguri în timpul coagulării monopolare și pot adera la electrod, putând afecta vizibilitatea. Curățarea frecventă a sondei și câmpul vizual sunt necesare. (11)

*III.2. Coagularea bi/multipolară* reprezintă o metodă preferată mai mult în realizarea hemostazei deoarece furnizează energie prin crearea unui circuit electric între doi electrozi. Prin urmare, prin această metodă se trece doar prin țesuturile afectate, iar penetrarea țesuturilor este mai puțin profundă, conferind un avantaj imediat față de coagularea monopolară, deoarece circuitul este completat la nivelul țesutului. În plus, coagularea multipolară permite efectuarea de irigații și poate fi folosită și ca terapie combinată cu alte metode, cum ar fi, de exemplu, injectarea. Conductivitatea electrică este diminuată pe măsură ce țesutul este disecat, astfel încât adâncimea coagulării este restrânsă pentru a minimiza adâncimea leziunilor termice. Cu toate acestea, arsurile sau perforația sunt fenomene încă posibile. În plus, există riscuri de scântei și explozie la contactul cu gazele, de aceea este recomandată pregătirea intestinului înaintea folosirii acestei metode. (5)

*III.3. Coagularea cu argon plasmă* este o metodă non-contact de coagulare în care curentul este transmis în arc de energie electrică printr-un gaz ionizat (argon). Această modalitate este ideală pentru a coagula suprafețe mai mari de țesut. (18) Sunt disponibile sonde cu argon plasmă mici pentru canalul de lucru de 2,0 mm al gastroscopului pediatric. (18) Coagularea cu argon plasmă a fost utilizată în tratamentul ectaziilor vasculare superficiale, sângerări în marginile ulcerelor peptice, leziunilor Dieulafoy și sângerările postpolipectomie.

Într-un studiu pe 13 copii (vârsta medie de 3 ani) care au primit ca tratament coagularea cu argon plasmă pentru sângerare, hemostaza a fost realizată la 8 dintre ei după doar 1 sesiune, iar alte 3 cazuri au avut o scădere semnificativă a necesarului de transfuzii. (30) Ar trebui să fie luate în considerare câteva precauții când se folosește această tehnică.

Dacă sonda atinge direct mucoasa, aceasta poate duce la leziuni adânci a țesutului similare cu cele obținute prin coagularea monopolară. De asemenea, contactul vârfului sondei cu peretele mucoasei poate duce la acumularea de argon în submucoasă, rezultând pneumatiză intestinală. (17) Prin urmare, această tehnică necesită un control fin al endoscopului, împiedicând contactul direct, menținând în același timp o distanță optimă de 2-8 mm de la țesutul țintă, la sursa de eliberare a energiei. (18) Suprafața care urmează să fie tratată trebuie să fie curată, fără lichid sau sânge. Au fost raportate, de asemenea, și rare cazuri de explozii intracolonic cauzate de aprinderea oxigenului, hidrogenului și metanului acumulat. Aceste explozii pot fi cauzate și de nepregătirea corespunzătoare a colonului, subliniind nevoia unei curățări riguroase a colonului înainte de utilizarea acestei metode. (18)

Coagularea cu argon plasmă, coagularea multipolară și sondele de încălzire au toate eficacitate similară una cu alta din punct de vedere al hemostazei inițiale.

În general, toate formele de coagulare fără contact și/sau contact au eficacitate comparabilă una cu alta în ceea ce privește hemostaza, resângerarea, nevoia de transfuzie și nevoia de intervenție chirurgicală de urgență. (7) O metaanaliză a 1.156 de pacienți adulți cu ulcer peptic hemoragic a evaluat eficacitatea clemelor endoscopice, injectării și termocoagulării pentru controlul sângerării. Hemostaza cea mai eficientă a fost în cazul folosirii clemelor endoscopice (87%), urmată de termocoagulare (82%) și apoi de injectare (75%). Terapia combinată cu cleme endoscopice și injectare a crescut hemostaza la 89%. Cu toate acestea, termocoagularea nu a fost mai eficientă în combinație cu celelalte două tehnici. Toate metodele au fost eficiente în asigurarea hemostazei primar. (24)

## ENDOSCOPIA SECOND LOOK

Endoscopia de control („second look”) este endoscopia efectuată în primele 24-72 ore de la cea inițială (26). Este și în prezent o problemă controversată, cu date incoerente pentru a fi recomandată în practica curentă. Nu există în prezent un consens asupra indicațiilor endoscopiei „second look”. Există centre care o practică de rutină, în altele se efectuează numai în cazuri selecționate (dacă nu s-a identificat sursa sângerării, dacă hemoragia continuă sau pacientul are factori de risc pentru resângerare) (30). Din cauza procentului ridicat de recurență hemoragică (20%) după hemostaza inițială endoscopică, în prezent se caută o soluție strategică care să

diminue acest procent cu un raport cost-eficiență convenabil. Într-un studiu pe adulți, Spiegel a urmărit eficiența a 4 strategii după hemostaza endoscopică inițială pentru ulcer peptic hemoragic:

1. endoscopie de control dacă apar semne clinice de resângere;
2. administrare i.v. de IPP și endoscopie de control dacă apar semne clinice de resângere;
3. endoscopie de control în toate cazurile;
4. endoscopie de control la pacienți selecționați cu risc înalt de resângere (comorbidități, ulcere bulbare posteroinferioare, ulcere > 2 cm, stare de șoc etc.).

Analizând aceste 4 posibilități s-a ajuns la concluzia că endoscopia de control în cazuri selecționate cu risc înalt de sângere reduce resângerea, scade numărul intervențiilor chirurgicale și al dece-

selor. Administrarea i.v. de IPP scade la jumătate nevoia unei endoscopii de control. (30)

## CONCLUZII

Diagnosticul endoscopic precoce împreună cu terapia hemostatică endoscopică și administrarea i.v. de IPP reușesc în proporție de 80-90% să oprească sângerea, să reducă recurența hemoragică și, în final, să scadă mortalitatea. Cu toate acestea, este important să recunoaștem că există, în unele situații, o limitare a succesului hemostazei endoscopice, iar actele de eroism pentru evitarea intervenției chirurgicale nu reușesc totdeauna.

Având în vedere similitudinea relativă a eficienței, limitările tehnice experiența endoscopistului favorizează, de obicei, un tratament față de altul.

## *Endoscopic management of gastrointestinal bleeding in children*

**Nicoleta Gimiga, MD; Smaranda Diaconescu, MD; Claudia Olaru, MD;  
Ancuta Ignat, MD; Gabriela Padurar, MD; Valeriu V. Lupu, MD;  
Marin Burlea, MD, PhD**

*Pediatrics Department, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

### ABSTRACT

Gastrointestinal bleeding, a major and frequent urgency in pediatric gastroenterology can develop self-limited (75-85% of cases) or severe, with hemodynamic compromise, when require clinical assessment, resuscitation and digestive endoscopy for diagnosis and possible treatment. Application of endoscopic parameters (Forrest classification) to assess recurrence and prognosis of gastrointestinal bleeding peg subsequent attitude. Therapeutic endoscopy within circumstances established by The North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition choosing one of the techniques of injection, or mechanical coagulation in an individualized manner to etiopathogeny of gastrointestinal bleeding, it decreases the number of surgical intervention and frequency of deaths. Both early endoscopic diagnosis and endoscopic haemostatic therapy with endovenous administration of proton pump inhibitors, are measures that reduce bleeding and hemorrhage recurrence rate of 80-90%. Endoscopist experience will influence the readiness of surgical recommendation in serious, life-threatening cases.

**Key words:** gastrointestinal bleeding, endoscopic treatment, hemostasis

Gastrointestinal bleeding in the pediatric population is a relatively common pathology, possibly life-threatening, most often felt by parents and caregivers as a dramatic one, indifferently of bleeding. (1) Most etiologies are self limited, 75% to 85% of the bleeding stops spontaneously, but some of them can be very serious, leading to hemodynamic compromise. (2) Early diagnosis and prompt therapeutic intervention is required as hospital and therapeutic behavior of these patients can be very expensive.

Clasificarea de gastrointestinal bleeding according to the site and report to duodeno-jejunal angle (Treitz ligament) is made in upper gastrointestinal bleeding (upper the angle) mean blood loss in the esophagus, stomach, duodenum; and lower gastrointestinal bleeding (lower the angle) blood loss in the small and large intestine.

Gastrointestinal bleeding can present in different ways, can be acute and usually associated with hemodynamic compromise, or defined by chronic intermittent and recurrent blood loss, clinical translated by haematemesis, melena, hematochezia. (3)

## EPIDEMIOLOGY

Gastrointestinal bleeding remains one of the largest, common and important emergencies of pediatric gastroenterology, in terms of diagnostic and treatment and not least in terms of economic costs.

The incidence of gastrointestinal bleeding in children is not very well established. Upper gastrointestinal bleeding is 5 times more common than the bottom. (4). Regarding to upper gastrointestinal bleeding, a prospective study of 98 patients shows that upper gastrointestinal bleeding occurred in 6.4% of all presentations at the hospital. Other studies have shown that upper gastrointestinal bleeding accounts for 25% of admissions to the intensive care unit, while lower GI bleeding is 0.3% of emergency presentations. (5)

## CLINICAL AND ENDOSCOPIC EVALUATION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING

Approximately 80% of HD without re-bleeding stops spontaneously. The remaining 20% are cases in which the continuous bleeding or re-bleeding occurs and the mortality is higher (6). There were identified clinical and endoscopic parameters that help assess recurrence and prognosis of HD. Endoscopic parameters are summarized in Forrest classification:

- IA – jet bleeding, throbbing, pressure
- IB – continuous trickle of blood from an injury
- II – stigmata of recent bleeding
- IIA – unbleeding visible vessel
- IIB – adherent clot
- IIC – black core lesion
- III – no stigmata of bleeding. (7)

## PRE-ENDOSCOPY EVALUATION

Cases of gastrointestinal bleeding are not always addressed first intention to a complex medical service with intensive care unit and endoscopist trained for diagnostic, treatment and hemostasis. This is why the first step in the evaluation of active HD should be done immediately, at the patient presentation, indifferently of physician specialty. It routinely recommended: access to 1 or 2 venous lines, blood sampling for haematological and biochemical-humoral tests (blood count, urea, electrolytes, liver function tests, blood group, Rh, prothrombin time) exploration (8) resuscitation to restore intravascular volume by administering crystalloid solutions (Ringer, saline solutions) and / or whole blood, packed red cells.

## INDICATION FOR ENDOSCOPY

Endoscopy with the two sides of her, diagnostic and therapeutic, has defined roles in gastrointestinal bleeding in children, it becomes a very valuable tool in the evaluation of gastrointestinal bleeding.

If 15-20 years ago endoscopic therapy in active HDS was not a current option, while it became elective, surgery remains indicated only in cases where endoscopic therapy has not achieved hemostasis.

In Romania the management of digestive hemorrhage (HD) is not standardized. In most centers endoscopy is performed within 24 hours of the bleeding episode. Endoscopic therapy, “second look“ endoscopy, the use of proton pump inhibitors (PPIs), testing and treatment of H. pylori infections have not unitary behavior. No data are standardized for performing early endoscopy in children, and there are not pediatric studies that compared directly performing endoscopy before supportive medical treatment. (9) In 1996, a statement of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition claimed performing therapeutic endoscopy in gastrointestinal bleeding in the following circumstances:

- active bleeding, persistent and recurrent and unresponsive to medical therapy;
- important bleeding with hemodynamic deterioration;
- variceal bleeding during or after the first episode;
- evaluation of unexplained gastrointestinal bleeding;
- treatment of the vascular anomalies bleeding, ulcers or areas after polypectomy. (10)

It was recently demonstrated that the indications for endoscopy in gastrointestinal bleeding is 4.8% of the indications for endoscopy for the pediatric population. (11). In adult were elaborate algorithms that helps physician in deciding whether or not GI bleeding requiring endoscopic intervention. (12) Blatchford score is a validated algorithm used in adults which does not use previous endoscopic data, it proved to be useful in clinically even at first presentation with gastrointestinal bleeding. (13)

## THE SIGNIFICANCE OF UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY IN URGENCY

Emergency endoscopy (early, immediate) is endoscopy performed within 2-24 hours of patient presentation in the emergency room. (14)

Well-known that 80% of non variceal HDS stop spontaneously, normally emergency endoscopy has discriminatory power because she identifies 20% of cases with continuous and recurrent bleeding that requires endoscopic treatment.

## PRE-ENDOSCOPY PREPARATION

First steps in the management of acute gastrointestinal bleeding involves hemodynamic stabilization, but it is absolutely necessary preendoscopic preparation. (10) Proper preparation for endoscopy is the prohibition enteral intake (at least 2 hours for liquids and 6 hours for solids). There are few studies that have shown that the use of erythromycin doses with 30-90 minutes before endoscopic intervention accelerates motility and gastric emptying. (17) To perform colonoscopic examination for lower gastrointestinal bleeding is necessary enteral intake banning and good bowel preparation, preparation needed for accurate visualisation of mucosal lesions and to reduce the risk of complication. It is also required to have a medical team who can do resuscitation and surgical team that can intervene immediately if necessary because performing early endoscopy was associated with an increased rate of complications including aspiration of gastric contents or blood and subsequently cardio-respiratory and hemodynamic decompensation. (5)

## ENDOSCOPIC THERAPY

Endoscopic hemostatic treatment techniques can be divided into 3 categories:

- I. Injection
- II. Coagulation
- III. Mechanical techniques (18)

The type of therapy that should be used depends on the type of present lesion, the site of bleeding and endoscopist comfort with particular equipment.

### I. Injection therapy

Injection of various substances (saline, adrenaline 1/10,000, sclerosing substances, alcohol, thrombin, fibrin, cyanoacrilat) determines local tamponade, alter the tissue alteration with local thrombosis and sclerosis and cyanoacrilat forms a barrier at the injection site. Substances used can be divided into 3 categories: vasoconstrictor agents, sclerosing agents, tissue adhesives. (19)

*I.1. Vasoconstrictive agents.* Epinephrine is one of the most common substances used and it pro-

ceed in three modes: local vasoconstriction, platelet aggregation, mechanical tamponade. Epinephrine can be injected directly into the submucosa or the ulcer in an amount of 0.5 -2 ml. It can inject up to 5 to 10 ml of substance in a single vessel. (20) Studies in adults have shown that injection of a volume of 13-30 ml of substance results in a reduction of bleeding by 15%. (19) Also on adult randomized trials comparing the effectiveness of epinephrine alone versus epinephrine combined with another hemostasis method showed superior efficacy in terms of re-bleeding if using epinephrine combined with another method. (21)

*I.2. Sclerosing agents* like ethanol, sodium tetracycl sulfate, induce hemostasis causing local thrombosis above the vessel who bleeds. These agents and hypertonic saline substances with or without alcohol, have been largely used for Dieulafoy lesions and peptic ulcer in the past. Sclerosing agents are now widely used to treat bleeding caused by esophageal varices. (5)

*I.3. Tissue adhesives* such as fibrin glues have been used across in surgical disciplines, for effective tissues adhesion and hemostasis. Fibrin glues are fully resorbed within two weeks of application. A study of 850 patients with upper gastrointestinal bleeding compared polidocanol injection therapy and treatment with fibrin glue application. Multiple applications of fibrin glue caused significantly less rebleeding than the polidocanol group (15% vs 23%). (15)

*I.4. Sclerosants and variceal.* The benefits of sclerosing active bleeding varices over banding include allowing the endoscopist to inject multiple vessels without the risk of obscuring the view by a band placement. Sclerosant injections can be intravariceal, where the sclerosant is injected directly into the varix, or paravariceal, where the injection is around the varix. Paravariceal and intravariceal injections showed comparable efficacy (17).

Maximal volumes of sclerosant injections are not well established in the pediatric literature. The maximum volume of sclerosing agent to be used is not yet well established in pediatrics. In general, small amounts of 0.5 to 1 ml is injected until the desired effect is observed. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy suggests using a quarter to half of the recommended adult dosing in children < 12 years of age, but this should be adjusted based on clinical indication and expertise of the endoscopist. (22) Sclerotherapy is 85% to 90% effective in stopping variceal bleeding, after a mean of 5 sessions, performed every 2 to 4 weeks. (17) In addition, there seems to be no difference in effec-



tiveness based on type of sclerosant, volume injected, or interval of sessions. (22) Complications of sclerotherapy can occur with all sclerosants, and occur in as many as 25% of patients. These complications may include, mucosal ulceration, bleeding, esophageal strictures or fistulas, pleural effusions, and sepsis. Uncommon complications include esophageal or gastric dysmotility, mediastinitis, esophageal perforation, pneumonia, hypoxia, spontaneous bacterial peritonitis, portal vein thrombosis, and vagotomy. The risk of bacteremia is significant enough that the American Society for Gastrointestinal Endoscopy recommended antibiotic prophylaxis for high-risk patients (immuno-compromised, cirrhotic, or requiring antibiotic prophylaxis for other high-risk lesions or prostheses) before sclerotherapy. (22)

## II. Mechanical therapy

Mechanical techniques of hemostasis include clips, elastic ligatures and the one with removable devices. Mechanical therapy is used as a primary hemostasis way or in combination with other techniques and is able to effectively tampon bleeding areas without destroying tissue (17).

### II.1. Clips

Endoscopic clips were first developed in the 1970s, and although initially used in the adult endoscopic setting, these have increasingly become popularized in pediatric endoscopic practice. Endoscopic clips have the benefit of stopping bleeding by a direct tamponade without causing tissue destruction, and their efficacy has been excellent in nonvariceal bleeding. (23,24) There are many types of clips on the market today. Each manufacturer has slightly different methods of clip deployment as well as different features, including clip rotation and being able to open and close the clip multiple times before deployment. Indications for clips to achieve hemostasis include bleeding vessel in ulcer base, diverticular bleeding, intractable bleeding after mucosal biopsy, or bleeding at the site of polypectomy stalks. (17,25,26) Complications related to hemostatic clips primarily relate to handle malfunction or issues with clip deployment from the catheter.

### II.2. Band ligation

Endoscopic variceal ligation (EVL) has been the preferred management of esophageal variceal hemorrhage for 3 decades. (27) Ligation or banding may be used for both primary variceal obliteration and for secondary prophylaxis in patients who cannot tolerate  $\beta$ -blocker therapy. (17) In addition,

band ligation has also been used for the management of Dieulafoy lesions, bleeding Mallory-Weiss tears, gastric ectasia, duodenal ulcers, and treatment of hemorrhoids. Multiple randomized controlled trials and a meta-analysis have been performed in adults comparing esophageal sclerotherapy with EVL. EVL has been shown to be superior in prevention of recurrent bleeding, ulceration, and stricture formation; time to variceal eradication; and patient survival. For the primary prevention of esophageal variceal bleeding, EVL has been shown to be more effective than nonselective  $\beta$ -blockers (propranolol or nadolol. (18) In contrast to esophageal sclerotherapy, EVL rarely induces bacteremia, and the decision to prophylax with antibiotics in high-risk patients receiving EVL, independently of other indications, can be individualized. (25)

Combining EVL and sclerotherapy does not seem to offer any advantage over band ligation alone in the prevention of rebleeding, and combination therapy may have a higher complication rate. In a meta-analysis of 7 randomized controlled trials comparing EVL monotherapy versus EVL and sclerotherapy in combination, no significant difference was seen in bleeding cessation, variceal rebleeding, or mortality. However, a significantly higher incidence (21% vs 9%) of esophageal stricture was seen in the combination therapy group. (28) A prospective randomized trial comparing clips or band ligation with injection of hypertonic saline for Dieulafoy lesions showed a significantly lower rate of rebleeding in the endoscopic clips or band ligation group. (18)

## III. Cautery therapy

Include electrocoagulation (mono, bi and multipolar), thermocoagulation, Nd YAG laser photocoagulation (little used in the present) and in the 1994 argon plasma coagulation. Hemostasis using coagulation consist in using heat to get hemostasis. This happens initially by distortion or coagulation of proteins and then by dehydration and eventually atrophy. (29)

*III.1. Monopolar coagulation* consist in using a continuous or intermittent current when applied to tissue, it is converted to high-temperature heat and penetrates deeply into tissues and coagulates the bleeding vessels. The electrode can either be applied directly on the vessel (<1 mm) or circumferentially around it (>1 mm) until bleeding stops. Generally, a midrange cautery setting (5-15 W) is used for 1 to 2 seconds at a distance of 2 to 3 mm from the vessel to treat a ring of tissue around the bleeding point. The depth of the burn is difficult to

regulate and deep thermal injury and perforation is possible. Coagulum accumulates during monopolar coagulation, which can adhere to the electrode and affect visibility. Frequent cleaning of the probe and the visual field is necessary. (11)

*III.2. Bi/multipolar coagulation* is a more preferable method in achieving hemostasis because it deliver energy by creating an electrical circuit between 2 electrodes. This method pass through the affected tissues only, thus tissue penetration is less deep giving an immediate advantage over monopolar coagulation, because the circuit is completed at the level of the tissue. In addition, multipolar coagulation probes can allow for irrigation and there are combination injection and this probes for dual therapy. Electrical conductivity is diminished as the tissue progressively desiccates; therefore, depth of tissue cautery naturally restricts to minimize deep thermal injury. However, full-thickness burns and perforation are still possible. In addition, there are risks of sparks occurring in multipolar coagulation; therefore, explosion with flammable gases is possible. This is why for colonic multipolar coagulation therapy, bowel prep is recommended. (5)

*III.3. Argon plasma coagulation* is a noncontact method of coagulation in which current is transmitted in arcs of electricity through an ionized gas (argon). This modality is ideal to coagulate larger superficial area of tissue. There are available probes for the 2.0 mm working channel of a pediatric gastroscope. (18) Argon plasma coagulation has been useful in the treatment of superficial vascular ectasia, edge bleeding from peptic ulcers, Dieulafoy lesions, and postpolypectomy bleeding. In a study of 13 children (median age: 3 years) who received argon plasma coagulation treatment for bleeding, hemostasis was achieved in 8 after only 1 session, and 3 others had a significant decrease in transfusion requirements. (30) It should be taken in consideration several caution when using these method. If the probe touches the mucosa directly, it may result in deep-tissue injury similar to a monopolar probe. Also, contact of the probe tip with the mucosal wall may result in inflation of argon gas into the submucosa. This can result in intraluminal air or pneumatosis intestinalis. (17) Therefore this technique requires fine control of the endoscope, preventing direct contact, while maintaining an optimal distance of 2 to 8 mm from the target for energy delivery. (18) The surface to be treated needs to be clear of liquid and blood, otherwise a coagulum develops and the tissue beneath it may not be treated. There are also rare reports of intracolonic gas explosions caused by ignition of oxygen, hydrogen, and meth-

ane. These explosions may be caused by inadequate colonic cleanouts, emphasizing the need for a complete colonic cleaning before colonic argon plasma coagulation use. (18)

In general, all forms of noncontact coagulation and contact coagulation have comparable efficacy with one another for hemostasis, rebleeding, transfusion requirement, and need for emergency surgery. (7) A meta-analysis of endoscopic clipping, injection, and thermocoagulation for management of bleeding peptic ulcers reviewed 1156 adult patients. Hemostasis was highest from monotherapy with endoscopic clips (87%), followed by thermocoagulation (82%), and then injection (75%). Combination therapy with endoscopic clips and injection increased hemostasis to 89%; however, thermocoagulation did not perform any better with or without clip combination therapy. All methods have been effective in providing primary hemostasis (24).

## SECOND-LOOK ENDOSCOPY

Second look endoscopy is the endoscopy performed within 24-72 hours after the initial one (26). Is currently a controversial issue with inconsistent data to be recommended in current practice. Currently there is no consensus on the indications of "second look" endoscopy. There are centers where is a routine practice, others are performed only in selected cases (if wasn't identified the source of bleeding, if bleeding continues or the patient has risk factors for re-bleeding) (30). Due to the high proportion of recurrent bleeding (20%) after initial endoscopic hemostasis, is currently seeking a strategic solution that reduce this percentage with a convenient cost efficiency. In a study of adults Spiegel track the effectiveness of four strategies after initial endoscopic hemostasis for bleeding peptic ulcer:

1. endoscopic control if there are clinical signs of re-bleeding;
2. intravenous administration of PPI and endoscopy control if clinical signs of re-bleeding are seen;
3. endoscopy control in all cases;
4. endoscopy control in selected patients with high risk of re-bleeding (comorbidities, postero-inferior bulbar ulcers, ulcers > 2 cm, shock, etc.).

Analyzing these four possibilities, it have been concluded that endoscopic control in selected cases with high risk of bleeding it reduce re-bleeding, surgery and decreases the number of deaths. Intra-

venous administration of PPI drops to half the need for an endoscopy control. (30)

## CONCLUSION

Early endoscopic diagnosis with endoscopic haemostatic therapy and intravenous administration of PPI manage at a rate of 80-90% to stop bleeding, to reduce the recurrence of bleeding, and

ultimately to reduce mortality. However, it is important to recognize that there are some situations when there is a limitation of endoscopic success and heroics acts to avoid surgery there are not always successful.

Given the similarity of the relative efficiency or technical limitations, the experience of endoscopist favorise a treatment over another.

## REFERENCES

- Mitchell S. Cappell, MD, PhD, David Friedel, MD – Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Therapy, *Med Clin N Am*; 92:511–550
- Abdullah J.Hassoon, Afrah A.Ai. Maeni, Huda Y. Matloub – Upper Gastrointestinal Bleeding In Children Fac Med Baghdad 2012; Vol. 54, No. 3
- Guandalini S. – Textbook of pediatric Gastroenterology and Nutrition 2004; 38:639-643-645
- Doncrockey, Sleisenger M. – Gastrointestinal bleeding, *Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th Edition, 2002; 211-225
- Nikhil Pai, Michael A. – Manfredi-Endoscopic management of gastrointestinal bleeding in pediatrics, *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 15(1):18-24
- Laine L. et al. – Bleeding peptic ulcer, *N Engl J Med* 1994, 311:717-727
- Barkun A.N., Martel M., Toubouti Y., et al. – Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69:786-799
- British Society of Gastroenterology – Guidelines for the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, 2002; pp 2-3
- C. Cijveschi et al. – Consens National: Tratamentul hemoragiei digestive superioare non-variceale, Simpozionul national de Gastroenterologie și Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Timisoara 9-11 iunie 2005
- Squires R.H., Colletti R.B. – Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23:107-110
- Hizal G., Ozen H. – Gastrointestinal bleeding in children. *Journal of Pediatric Sciences* 2011; 3(4):e100
- Saltzman J.R., Tabak Y.P., Hyett B.H., et al. – A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011; 74:1215-1224.
- Stanley A.J., Dalton H.R., Blatchford O., et al. – Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliments Pharmacol.* 2011; 34:470-475
- Cipolletta L. et al. – Outpatients management for low risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a randomized controlled trial, *Gastrointest Endosc* 2002; 55:1-5
- Peterson W.L. et al. – Routine early endoscopy in upper gastrointestinal tract bleeding: a randomised controlled trial, *N Engl J Med* 1981; 304:925-9
- Gralnek J.M. – Incremental value of upper endoscopy for triage of patients with acute non variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 1:9-15
- Wyllie R., Hyams J.S., Kay M. – Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. (ed 3). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006
- Liu J., Petersen B.T., et al. – Endoscopic banding devices. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68:217-221
- Lin H.J. et al – A prospective randomized trial of large versus small volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding, *Gastrointest Endosc* 2002; 55:615-619
- Park W.G., Yeh R.W. – Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66:343-354
- Vergara M., Calvet X., Gisbert J.P. – Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007
- Technology Assessment Committee, Croffie J., Somogyi L. et al. – Sclerosing agents for use in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:1-6
- 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; 102:279-289
- Sung J.J., Tsoi K.K., Lai L.H., et al. – Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut.* 2007; 56:1364-1373
- Hwang J.H., Fisher D.A., Ben-Menachem T., et al. – The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75:1132-1138
- Cappell M.S., Friedel D. – Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic diagnosis and therapy. *Med Clin North Am.* 2008; 92:511-550
- Qureshi W., Adler D.G., Davila R., et al. – ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62:651-655
- Singh P., Pooran N., Indaram A., et al. – Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:623-629
- Hepworth C. et al. – Mechanical endoscopic methods of haemostasis for bleeding peptic ulcers: a revue Baillien's Clinical Gastroenterology 2000; 14(3):467-476
- Khan K., Schwarzenberg S.J., Sharp H., et al. – Argon plasma coagulation: clinical experience in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:110-112