



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

**ESTUDIO DEL RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE AGENTES ANTICOAGULANTES
Y ANTIPLAQUETARIOS EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.**

**STUDY OF THE RISK OF GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE
ASSOCIATED WITH ANTICOAGULANT AND ANTIPATELET
TREATMENT IN CARDIOVASCULAR PREVENTION.**

Autora

Camo Monterde, Patricia

Director

Lanas Arbeloa, Ángel

Facultad de Medicina

Año 2015-2016

Repositorio de la Universidad de Zaragoza – Zaguán

<http://zaguán.unizar.es>

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	5
2	INTRODUCCIÓN	7
2.1	Aspectos generales de la hemorragia digestiva:	7
2.2	Uso de AINEs y su papel en la hemorragia digestiva:.....	8
2.3	Uso de AAS a dosis baja y su papel en la hemorragia digestiva	10
2.4	Anticoagulantes orales, clásicos y nuevos, y su papel en la hemorragia digestiva.....	11
2.5	Factores de Riesgo para HDA y HDB:.....	12
3	HIPÓTESIS	14
4	OBJETIVOS	15
4.1	Objetivo Principal.....	15
4.2	Objetivos Secundarios	15
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
5.1	Diseño del estudio	16
5.2	Población a estudio.....	16
5.3	Variables a estudio.....	17
5.4	Desarrollo del estudio.....	22
5.5	Análisis estadístico	22
5.6	Consideraciones éticas.....	23
6	RESULTADOS.....	24
6.1	Datos demográficos y variables clínicas	24
6.2	Consumo reciente de fármacos	32
7	DISCUSIÓN	36
8	CONCLUSIONES.....	39
9	BIBLIOGRAFIA	40
10	ANEXOS.....	45

1 RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas se asocia al aumento de riesgo de hemorragia digestiva alta. Existe menos evidencia sobre el riesgo asociado a otros antiagregantes plaquetarios (AP) (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, trifusal) y anticoagulantes orales (ACOs), nuevos y clásicos. Además, la toxicidad de estos fármacos en tracto digestivo bajo ha sido menos estudiada. El objetivo principal del estudio es cuantificar el riesgo de hemorragia digestiva tanto alta como baja no varicosa, asociada a la toma de AINEs, AAS a bajas dosis, otros AP o ACOs, y su relación potencial con factores que pueden modificar dicho riesgo.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron pacientes que ingresaron consecutivamente por hemorragia digestiva desde Marzo de 2014 hasta Agosto de 2016, con diagnóstico confirmado mediante técnicas endoscópicas u otras pruebas complementarias. Los controles fueron sujetos no hospitalizados y se emparejaron con los casos según edad y sexo. El consumo de un fármaco en los 7 días previos al ingreso por hemorragia se consideró exposición reciente. El análisis de datos se llevó a cabo mediante el test de Chi-Cuadrado. Se reportan las frecuencias de las diferentes variables analizadas y se estiman los valores Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza (ICs) 95 % crudos y ajustados obtenidos por regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 249 casos y 249 controles. El consumo reciente de AINEs (OR 2,5; IC95% 1,5-4,1), AAS (OR 1,4; IC95% 0,8-2,4), otros AP (OR 4,2; IC 95%1,8-9,6) o ACOs (OR 5,2; IC 95% 2,9-9,3) se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva de manera global. Se identificó asociación entre el consumo de AINEs y el riesgo de HDA (OR 3,4; IC 95 % 1,5-7,6) pero no de HDB. El consumo de ACOs se asoció con un aumento de HDA (OR 4; IC 95% 1,5-10,5), y HDB (OR 3,7; IC 95 % 2- 6,7). El consumo de otros AP se asoció con un mayor riesgo de HDB (OR 3,5; IC 95% 1,3 – 9,0). El uso de IBP se asoció a un mayor riesgo de HDB (OR 2,4; IC 1,5-3,8).

Conclusiones: El consumo de AINEs, AAS, AP y ACO, se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva. El tratamiento con ACO parece ser el factor que más aumentó el riesgo de hemorragia digestiva. El tratamiento con IBP se asoció con un riesgo incrementado de HDB y disminución del riesgo de HDA.

Palabras clave: Hemorragia digestiva; Anticoagulantes, Antiagregantes, AAS, AINE, IBP, Hemorragia diverticular.

1. ABSTRACT

Background & Aims: Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or low-dose acetylsalicylic acid (ASA) is associated with increased risk of upper gastrointestinal bleeding. There is little evidence on the risk associated with antiplatelet (AP) (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, trifusal) and anticoagulants, both new and classic. Furthermore, the toxicity of these drugs has not been well studied in the lower digestive tract. The main aim of this study is to estimate the risk of hospitalization because of non variceal upper and lower gastrointestinal bleeding, associated with NSAIDs, ASA or other AP, and oral anticoagulants.

Methods: We performed a case-control study, which used data collected from patients who were admitted for gastrointestinal bleeding, confirmed by endoscopy or other procedures. Non-hospitalized people were used as controls and matched for gender and age (± 5 years), with the same eligibility criteria than cases. Drug use was considered recent when taken within 7 days or less before hospitalization. Data analysis to estimate Odds Ratios and confidence intervals (95% CI) was calculated both crude and adjusted logistic regression.

Results: 249 cases and 249 controls were included. Recent use of NSAIDs (OR 2,5; IC95% 1,5-4,1), ASA (OR 1,4; IC95% 0,8-2,4), other AP (OR 4,2; IC 95%1,8-9,6) or oral anticoagulants (OR 5,2; IC 95% 2,9-9,3) were associated with increased gastrointestinal bleeding; It was identified an association between use of NSAIDs and upper bleeding (OR 3,4; 95% CI 1,5-7,6), but no association with lower bleeding was found. Use of oral anticoagulants showed a higher of upper bleeding risk (OR 4; 95 %IC 1,5-10,5) and for lower bleeding (OR 3,7, 95% IC 2- 6,7). Use of other AP was associated with higher risk of lower bleeding (OR 3,5; IC 95% 1,3 – 9,0). PPI use was associated with an increased risk of lower gastrointestinal bleeding (OR 2,4; 95% CI 1,5-3,8).

Conclusions: NSAIDs, low-dose ASA, oral anticoagulants and AP use is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding. Anticoagulant treatment appears to be the strongest risk factor for gastrointestinal bleeding. PPI are associated with an increased risk of lower gastrointestinal bleeding and decreased risk of upper gastrointestinal bleeding

Keywords: *Gastrointestinal bleeding; Anticoagulants, Antiplatelet, ASA; NSAID; PPI; Peptic Ulcer; Diverticular Bleeding*

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Aspectos generales de la hemorragia digestiva:

La hemorragia digestiva es una patología muy prevalente en nuestro medio y podemos clasificarla en dos grandes grupos en función de la forma de presentación:

1. Hemorragia digestiva alta, definida anatómicamente como aquella en la que el sangrado se produce por encima del ángulo de Treitz; habitualmente exteriorizada en forma de melenas, hematemesis o vómitos en posos de café.
2. Hemorragia digestiva baja, definida como aquella que se produce por debajo del ángulo de Treitz; habitualmente exteriorizada por hematoquecia (rectorragia si el sangrado proviene del recto).

La hemorragia digestiva alta representa una de las condiciones clínicas más prevalentes en los servicios de Urgencia hospitalaria. Su incidencia varía según el área estudiada. Y sus causas son múltiples tal y como se expondrán posteriormente.

En los últimos años se ha modificado el patrón epidemiológico, puesto que se ha constatado en nuestro medio un discreto descenso de la incidencia de la hemorragia digestiva alta y un aumento de la hemorragia digestiva baja¹. La edad de los pacientes es cada vez más avanzada y la úlcera gástrica se ha ido haciendo más frecuente en detrimento de la úlcera duodenal. Estos cambios se deben al envejecimiento progresivo de la población en los países desarrollados. En este grupo de edad es más prevalente la coexistencia de enfermedades asociadas graves y un mayor consumo de fármacos potencialmente gastrolesivos para la mucosa gastrointestinal y fármacos anticoagulantes, que favorecen el sangrado gastrointestinal.

Estas circunstancias parecen ser la causa de que la mortalidad por hemorragia digestiva alta de origen no varicoso siga siendo considerable. Aunque esta mortalidad se ha ido reduciendo algo en la última década, posiblemente lo haya hecho menos de lo previsible considerando los indudables avances terapéuticos introducidos en las dos últimas décadas², incluyendo la aparición de antiseoretos cada vez más potentes o el conocimiento del papel de *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa^{3,4,5}. Todos los hospitales que atienden a pacientes de estas características deben disponer de protocolos que permitan un abordaje multidisciplinar de este problema.

La etiología es múltiple al igual que en otras muchas patologías, pudiendo deberse a tumores, tanto benignos como malignos, pólipos, varices esofágicas y/o gastropatía de la hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática, síndrome Mallory Weiss,

diverticulosis colónica, angiodisplasias, pólipos, o, como nos centramos en este proyecto debidas a tratamiento con diferentes fármacos.

Respecto a las formas de presentación clínica de la hemorragia digestiva alta nos encontramos ante diferentes tipos: hematemesis (vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros “posos de café”) y melenas (heces blandas, de color negro intenso y brillante y malolientes). En cambio, a la hora de hablar de hemorragia digestiva baja hablaremos de hematoquecia como exteriorización de sangre roja fresca o color rojo oscuro por el ano, aunque no siempre el color de las heces es un indicador fiable del origen de la hemorragia, puesto que la melena puede aparecer en hemorragias procedentes del intestino delgado o del colon derecho, especialmente si existe un tránsito lento. A su vez, la hematoquecia puede verse en hemorragias digestivas altas masivas, generalmente asociadas a un tránsito rápido o a la presencia de una hemicolectomía derecha.

En cuanto a la hemorragia digestiva baja diversos estudios epidemiológicos indican que a lo largo de la vida entre un 22 % y un 33 % de los individuos presentarán algún episodio de rectorragia ⁶. No obstante la verdadera frecuencia de la rectorragia probablemente sea más elevada ya que se ha estimado que sólo entre el 13 % y el 45 % de los pacientes con rectorragia consultan al médico. La forma de presentación del cuadro, la edad del paciente y la coexistencia de enfermedades asociadas constituyen factores claramente implicados en el pronóstico como expondremos más adelante.

Uno de los principales factores implicados en el pronóstico es la comorbilidad que aumentan la morbimortalidad tales determinados procesos hepáticos, cardiovasculares, neumológicos, neurológicos, renales, neoplásicos y la propia diabetes.

Todas estas condiciones clínicas agravan el pronóstico del paciente, al constituirse en un factor de riesgo adicional. De ahí que su búsqueda intencionada en el interrogatorio y el examen físico sea de importancia vital para la prevención de posibles descompensaciones.

2.2 Uso de AINEs y su papel en la hemorragia digestiva:

Actualmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos cuyo uso está más ampliamente extendido como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

Éste uso se ha llevado a cabo tanto bajo prescripción -médico como bajo autoprescripción (OTC: Over- the -counter). Si bien es innegable los efectos

beneficiosos que presentan, se han descrito en múltiples estudios los diversos efectos adversos y complicaciones que pueden producir tales como eventos cardiovasculares, toxicidad renal o aumento de la presión arterial⁷.

En un estudio reciente de casos- controles de este mismo grupo, se demostró que había diferencias significativas en el incremento del riesgo de hemorragia intestinal tanto alta como baja con el uso de AAS a dosis bajas y de ACOs así como el uso de AINEs. En este caso, los ACOs se asociaron a un incremento de riesgo dos veces mayor que los antiagregantes o los AINEs estudiados previamente⁸

Existen numerosos estudios en los que se ha demostrado de igual manera un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.^{9,10,11,12}

Centrándonos en la hemorragia digestiva alta de causa no varicosa, el papel que juegan los AINEs en su fisiopatología ha sido ampliamente descrito⁸ demostrándose la inhibición persistente y moderada de la COX-1 gástrica, conllevando esto una inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGE2 y PGI2) jugando éstas un papel imprescindible en la regulación del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica y aumentando la síntesis y secreción de bicarbonato además de inducir isquemia e inflamación de la mucosa a tras del aumento de la síntesis de leucotrienos. Además, se ha propuesto recientemente que ésta podría incrementar aún más el efecto gastrolesivo en forma de sangrado mediante una combinación de la inhibición de alto grado de la COX-1 plaquetaria que da lugar a una supresión de la síntesis de tromboxano A2 responsable de la agregación plaquetaria.¹³

Se ha evidenciado que alrededor de un 30-50% de los pacientes que consumen AINEs presentan lesiones endoscópicas localizadas fundamentalmente en antro gástrico y que con relativa frecuencia son asintomáticas o mínimamente sintomáticas⁷; además los usuarios de AINEs frecuentemente relatan síntomas tipo pirosis, o más concordantes con síntomas tipo dispepsia (saciedad temprana, sensación de hinchazón abdominal) o náuseas siendo éstos poco indicativos de la existencia de lesiones en la mucosa gastrointestinal.¹⁴

Centrándonos en la hemorragia digestiva baja, existen diversos estudios que han demostrado que el uso crónico y prolongado de AINEs incrementan el riesgo de hemorragia digestiva baja y complicaciones del tracto gastrointestinal inferior, como diverticulitis, en una magnitud similar a la HDA⁷. De la misma forma que ocurre en la hemorragia digestiva de origen alto, las técnicas endoscópicas actuales nos han permitido demostrar que los AINEs también provocan lesiones en la mucosa tales como erosiones y úlceras¹⁵, por lo que el estudio de la enteropatía secundaria a

consumo de AINEs está siendo más estudiada y cobrando mayor importancia sobretodo por su asociación al incremento de uso de AINEs y AAS.

A este respecto se ha demostrado que en los últimos años se está produciendo como ya he mencionado anteriormente un aumento en las complicaciones digestivas bajas disminuyendo las complicaciones en la hemorragia digestiva alta.¹⁶

Una de las formas de prevención con la que en la última década se ha conseguido disminuir la tasa de complicaciones en los pacientes con mayor riesgo de sangrado es el tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Éstos fármacos provocan una inhibición gástrica del HCl con lo que se disminuye el pH gástrico y aumentan la capa de mucosidad que protege la mucosa gástrica. No obstante, pese a que se ha reducido la incidencia y el riesgo de complicaciones de la hemorragia en el tracto digestivo superior no se ha demostrado que disminuya la formación de lesiones en la mucosa del tracto digestivo inferior.¹⁷ Incluso hay estudios en los que se ha sugerido que los IBP potencian la toxicidad de los AINEs en la mucosa intestinal, debido fundamentalmente a que ocasionan desequilibrios en la flora intestinal, con sobrecrecimiento de aerobios gramnegativos y grampositivos, fenómeno conocido como disbiosis intestinal.¹⁸

Mención especial merecen los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) puesto que está documentado que disminuyen el riesgo de desarrollo de úlceras gastroduodenales frente a los AINEs convencionales.¹⁹ No obstante y pese a esta evidencia, presentan una eficacia similar en la prevención de eventos en el tracto digestivo superior en comparación con la combinación de un AINE tradicional con un IBP²⁰; sin embargo, también se asocian a una alta prevalencia de lesiones mucosas en el tracto digestivo inferior sin ofrecer protección frente al sangrado.²¹

2.3 Uso de AAS a dosis baja y su papel en la hemorragia digestiva

Es bien conocido y difundido el uso de AAS a dosis bajas (75-325mg/día) como antiagregante plaquetario en la prevención tanto primaria como secundaria en enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares debido a su efecto de inhibición de COX-1 pero se sigue asociando con lesiones a lo largo de todo el tracto digestivo²²

De la misma manera, son bien conocidos los efectos adversos y complicaciones gastrointestinales derivados de su uso aún incluso a dosis bajas dando lugar a diversas complicaciones de un amplio espectro, desde síntomas leves e inespecíficos como dispepsia o pirosis²³ hasta la complicación más grave como es la hemorragia digestiva alta.²⁴ La fisiopatología de estos efectos se explica por el mismo mecanismo que el

producido por los AINEs anteriormente expuesto y además se produce una inhibición del tromboxano A2 plaquetario el cual prolonga el tiempo de hemorragia y favorece el sangrado gastrointestinal.²⁵

Además, hay que tener en cuenta que el efecto tóxico gastrointestinal del AAS es dosis dependiente, por lo que parece que su uso a dosis bajas es menos lesivo para la mucosa intestinal que los AINEs o los AAS a dosis altas.²⁶

No obstante, contamos con numerosos estudios que han relacionado el uso de AAS a dosis bajas con un aumento de diverticulitis y con la aparición de hemorragia de origen diverticular.²⁷

Por último a la hora de analizar el papel de los antiagregantes debemos tener en cuenta que los inhibidores del receptor P2Y12 tales como el clopidogrel, ticagrelor o el prasugrel se han comparado con el AAS a bajas dosis para analizar su seguridad, sin poder establecer una afirmación firme sobre su efecto mayor o menor puesto que hay estudios que definen un riesgo de hemorragia digestiva ligeramente mayor y en cambio en otros no se ha podido demostrar diferencia significativa.²⁵

En cambio, analizando los efectos y el riesgo de hemorragia entre este tipo de fármacos sí que se ha demostrado en estudios que el ticagrelor y el prasugrel presentan mayor número de complicaciones hemorrágicas digestivas debido a un mayor efecto antiagregante²⁸; es por este motivo que se recomienda a la hora de comenzar tratamiento con estos fármacos, al igual que en cualquier patología que requiera tratamiento, una correcta valoración del riesgo-beneficio.²⁹

2.4 Anticoagulantes orales, clásicos y nuevos, y su papel en la hemorragia digestiva

Como he mencionado anteriormente, uno de los principales factores de riesgo para la aparición de la hemorragia digestiva es la edad mayor de 65 años puesto que es a esta edad donde se produce un aumento de la incidencia de patologías cardiovasculares y cerebrovasculares que hacen necesaria el uso de fármacos anticoagulantes como prevención primaria y secundaria.

Entre los ACOs clásicos encontramos el acenocumarol y warfarina que son antagonistas de la vitamina K que actúan inhibiendo la hemostasia secundaria y que su efecto puede contrarrestarse en un periodo corto de tiempo (administrando vitamina K, complejo protrombínico); con ambos fármacos se ha demostrado un aumento del riesgo de hemorragia digestiva frente al uso de AINEs y antiagregantes.⁸

En cambio, los nuevos ACOs actúan directamente sobre la trombina y el factor X activado y su papel en la aparición de la hemorragia digestiva no está ampliamente estudiado y además presentan el inconveniente de que no existe un antídoto³⁰, por lo que ante los casos de hemorragia digestiva tratados con estos fármacos debemos tener una actitud expectante y esperar a la corrección de la coagulación.^{31,32}

Respecto a los nuevos anticoagulantes orales, se ha observado que el dabigatran, el rivaroxaban y el edoxaban se relacionan con mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal que la warfarina, especialmente en pacientes de edad avanzada (>75 años); a pesar de tener una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas del SNC.^{29,33,34}

Sin embargo, el apixaban se ha relacionado con un menor riesgo de sangrado digestivo en comparación con la warfarina, tanto alto como bajo, incluso en pacientes de edad avanzada^{35,36}; independientemente de que el paciente tenga o no antecedentes de hemorragia digestiva.

2.5 Factores de Riesgo para HDA y HDB:

Un aspecto importante en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia digestiva relacionada con los fármacos mencionados, es el conocimiento de sus factores de riesgo, esto quiere decir que debemos buscar la relación entre las características del paciente y los factores que se asocian con un mayor riesgo de hemorragia digestiva. Esta relación ha sido ampliamente estudiada en el caso de la hemorragia digestiva alta, en la que se han desarrollado estrategias que han reducido su incidencia en la práctica clínica en aquellos pacientes que toman AINEs o AAS de manera crónica, fundamentalmente la terapia concomitante con IBP y la erradicación de *Helicobacter pylori* han supuesto un gran cambio a la hora de entender las causas fisiopatología de la hemorragia digestiva alta permitiendo un mejor manejo del paciente; pero en el caso de la hemorragia digestiva baja estos factores de riesgo no están bien definidos.

Es por esto, que a continuación se exponen los diferentes factores con los que se ha evidenciado hasta el momento una mayor tasa de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINEs, puesto que éstos son los fármacos más ampliamente estudiados y de los que mayor evidencia científica disponemos en este momento:

1. Antecedentes de úlcera péptica complicada o no complicada^{38,39}: es el factor de riesgo más importante.

2. Edad \geq 65 años (especialmente $>$ 70 años)^{38,39}: es el segundo factor de riesgo más importante tras la historia previa de úlcera péptica.
3. Uso simultáneo de varios AINEs al mismo tiempo o empleo de AINEs a dosis elevadas.⁴⁰
4. Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios⁴¹, anticoagulantes⁴², corticoides orales³⁶ o ISRS.⁴³
5. Infección por *Helicobacter pylori* ^{44,45}: el uso de AINEs y la infección por *H. pylori* son factores de riesgo independientes para el desarrollo de úlcera péptica, tanto complicada como no complicada; y cuando ambos factores están presente, el riesgo se incrementa, ya que pueden actuar de manera sinérgica lesionando la mucosa gástrica.
6. Potencial gastrolesivo del AINE escogido ⁴⁶:
 - RR de complicaciones GI $<$ 2 \rightarrow aceclofenaco, ibuprofeno y celecoxib
 - RR de complicaciones GI 2-4 \rightarrow rofecoxib, meloxicam, nimesulida, sulindac, diclofenaco y ketoprofeno
 - RR de complicaciones GI 4-5 \rightarrow tenoxicam, naproxeno, diflunisal e indometacina
 - RR de complicaciones $>$ 5 \rightarrow piroxicam, azapropazona y ketorolaco
7. Pacientes en hemodiálisis.⁴⁷
8. Poliformismos genéticos relacionados con el metabolismo de los medicamentos, la inhibición de la COX, la respuesta inmunológica a la infección por *H. pylori* o los distintos mecanismos involucrados en la defensa de la mucosa GI.^{48,49}

3 HIPÓTESIS

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiagregantes plaquetarios (AP) y anticoagulantes orales (ACOs) se asocia a un incremento del riesgo de ingreso hospitalario debido a hemorragia digestiva alta de origen no varicoso, así como a un aumento de hospitalizaciones por hemorragia digestiva baja.

4 OBJETIVOS

En este estudio queremos identificar el riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva alta y por hemorragia digestiva baja de origen no varicoso que se asocian al uso de AINEs, AAS, otros AP y ACOs; y su potencial relación con factores de riesgo que puedan modificar dicho riesgo.

4.1 Objetivo Principal

- Cuantificar el riesgo relativo de hemorragia digestiva no varicosas asociado al uso de AINEs, AAS u otros AP y ACOs.

4.2 Objetivos Secundarios

- Identificar los factores clínicos asociados al aumento de riesgo de hemorragia digestiva tanto alta como baja en nuestro ámbito en pacientes que tomen AINEs, ACOs o AP.
- Cuantificar las diferencias en el riesgo para HDA y HDB.
- Describir la prevalencia de tratamiento con ACOs convencionales y nuevos en nuestro entorno.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles para responder a los objetivos propuestos. La recogida de información ha sido de forma prospectiva, durante un periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 2014 y Agosto de 2016. Los datos se recogieron en dos hospitales de Zaragoza: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet.

5.2 Población a estudio

5.2.1 *Criterios de inclusión*

- Casos: Pacientes ingresados en el hospital como consecuencia de hemorragia gastrointestinal con edades comprendidas entre 18-90 años. Los datos incluidos en el estudio proceden de ingresados en el HCU Lozano Blesa y el HCU Miguel Servet, ambos de Zaragoza.

Se definió como hemorragia digestiva alta, aquellas originadas en el tracto gastroduodenal no definidas en los criterios de exclusión, confirmadas mediante estudio endoscópico realizado precozmente tras el ingreso (Lanas A. Gut 2006).³

Se definió como hemorragia digestiva baja aquella originada en el tracto gastrointestinal por debajo del ángulo de Treitz, excluyendo aquellas de origen varicoso o tumoral. Dado que su diagnóstico es más difícil que las del tracto superior, se asumieron como de origen bajo aquellas manifestadas en forma de rectorragia o melenas con resultado negativo en la endoscopia alta precoz.

Los casos en los que la hemorragia se haya manifestado con hematemesis y no existan criterios de exclusión se consideraron como de origen alto.

- Controles: para cada caso se seleccionó un control al azar escogido entre acompañantes del caso o visitantes del hospital de edad similar (± 5 años) y del mismo sexo, cumpliendo los mismos criterios de elegibilidad que el caso.

5.2.2 *Criterios de exclusión:*

- Hemorragias gastrointestinales de origen varicoso o tumoral.
- Hemorragia recidivante dentro del mismo año.
- Síndrome Mallory-Weiss.
- Coagulopatía no producida por tratamiento farmacológico.
- Esofagitis.
- Hemorragia intrahospitalaria.
- Cáncer diagnosticado en los últimos 2 años y/o con tratamiento activo o durante los últimos seis meses en el momento de la hemorragia.
- Pacientes que se consideren una fuente de información no fiable.
- Pacientes que se nieguen a participar.
- Pacientes que no den su consentimiento.

5.3 Variables a estudio

5.3.1 *Variables sociodemográficas:*

1. Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
2. Edad en el momento del ingreso para los casos y en el momento de la entrevista para los controles: variable cuantitativa continua.
3. Procedencia del sujeto: variable cualitativa nominal policotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: caso ingresado en el servicio de digestivo, caso ingresado en el servicio de cardiología, caso ingresado en el servicio de medicina interna, caso ingresado en otros servicios, control ingresado, control no ingresado.

5.3.2 *Variables referentes a antecedentes personales previos al ingreso o previos a la fecha de la entrevista para los controles:*

1. Antecedentes personales de tracto digestivo alto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
2. Antecedentes personales de tracto digestivo bajo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

3. Antecedentes personales cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
4. Antecedentes de patologías reumáticas crónicas: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
5. Otros antecedentes médicos y/o quirúrgicos personales a especificar: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

En caso de tomar el valor SÍ alguno de los antecedentes valorados, se recogieron los específicos de cada sujeto y se anotó el tiempo transcurrido desde su diagnóstico en meses.

5.3.3 Hábitos tóxicos

1. Consumo de tabaco: variable cualitativa nominal policotómica, pudiendo tomar los siguientes valores:
 - Nunca
 - Ex – fumador
 - Fumador

En el análisis se consideró fumador activo como variable dicotómica SÍ/NO.

2. Consumo de alcohol diario o frecuente: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. Se especificó el tipo de bebida alcohólica.

Se definió como consumo moderado 4 o más vasos al día.

5.3.4 Presencia de comorbilidad:

Se valoró mediante la escala de Charlson.

5.3.5 Exposición reciente a fármacos

En el caso de existir exposición a alguno de los fármacos expuestos a continuación, se recogieron para cada fármaco individual las siguientes variables:

- Tiempo desde la última dosis: para los casos, tiempo desde la última dosis hasta el primer signo de hemorragia y para los controles hasta el día de la entrevista. Se valoró en días, siendo una variable cuantitativa continua. Se consideró que un caso estuvo expuesto a un medicamento si fue consumido

en los 7 días previos al inicio del episodio de la hemorragia digestiva. Determinándose como fecha índice el día en el que el paciente percibió la presencia de hemorragia gastrointestinal y esto le condujo al ingreso hospitalario.

En el caso de los controles se estableció como fecha índice el día en que se realizó la entrevista, usándose el mismo periodo de tiempo que en los casos para considerar la exposición a un fármaco.

- Cantidad consumida en la última dosis: variable cuantitativa continua, que se valoró en mg consumidos en el último día de consumo.
- Duración del tratamiento: variable cuantitativa continua, que se valoró en días.
- Frecuencia de consumo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores Regular/Irregular; definiéndose consumo regular como 5 o más veces por semana.

Se recogió información sobre la exposición a los siguientes fármacos y grupos farmacológicos:

- Tratamiento con anticoagulantes: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
 - En caso de tomar el valor SÍ se recogió:
 - Intensidad del efecto anticoagulante mediante las siguientes variables obtenidas a partir de una prueba de coagulación, todas ellas variables cuantitativas continuas: INR, actividad de protrombina, tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina activada (segundos) y ratio APTT. Todas ellas variables cuantitativas continuas
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Además, se registró si el paciente tomaba el fármaco por autoprescripción (OTC: over-the-counter) o bajo prescripción médica (NO OTC).
- Tratamiento con fármacos analgésicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Al igual que con los AINEs, se tuvo en cuenta la variable OTC/NO OTC.

- Tratamiento con antiagregantes plaquetarios: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos antiulcerosos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos psicotrópicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con corticoides orales, a especificar los fármacos utilizados. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.
- Tratamiento con fármacos de otro grupo a especificar. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

5.3.6 *Variables referentes a las características del evento de hemorragia gastrointestinal*

Variables recogidas en todos los casos de ingreso por hemorragia digestiva independientemente si es de origen alto o bajo:

- Presencia de signos y síntomas previos a la hemorragia: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO. Se anotaron además los días transcurridos desde el inicio del signo o síntoma en cuestión.
- Diagnóstico final: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para ella se establecieron 25 valores posibles.

Variables recogidas en casos de ingreso por hemorragia digestiva alta:

- Etiología del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica. Para la que se establecieron los valores: no presencia de lesiones, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, lesiones agudas en la mucosa gástrica,

lesiones agudas en la mucosa duodenal, lesiones vasculares u otras razones a especificar.

- Estado del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica. Para la que se establecieron los valores: no signos de sangrado, vaso visible, sangrado activo, coágulo rojo, coágulo negro, fibrina con estigmas de sangrado, fibrina sin estigmas de sangrado u otro estado a especificar.
- Clasificación endoscópica de la úlcera mediante la escala Forrest.
- Presencia de infección por *H.Pylori*: variable cualitativa nominal dicotómica SI/NO. Solo fue recogida en caso de realización de alguna de las pruebas para su diagnóstico.

VARIABLES RECOGIDAS EN CASOS DE INGRESO HOSPITALARIO POR HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA:

- Diagnóstico: variable cualitativa nominal policotómica, para la que se establecieron los valores: diverticulosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, lesiones vasculares, úlcera en intestino delgado, úlcera en intestino grueso, obstrucción de tracto gastrointestinal inferior, perforación de tracto gastrointestinal inferior, sangrado de tracto gastrointestinal inferior (excepto sangrado hemorroidal), ningún diagnóstico claro y otros diagnósticos a especificar.

VARIABLES REFERENTES A LA SEVERIDAD DE LA HEMORRAGIA:

- Cifra de hematocrito más bajo presentado durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Cifra de hemoglobina más baja durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Unidades de sangre transfundidas: variable cuantitativa continua.
- Unidades de hierro intravenoso administradas: variable cuantitativa continua.
- Desenlace del evento: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se establecieron los siguientes valores posibles: persistencia del sangrado, resangrado, necesidad de cirugía, alta del paciente, muerte del paciente, desenlace desconocido u otros desenlaces a especificar.
- Índice de Rockall: solo en los casos de hemorragia digestiva alta.

- Diagnóstico final: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para ella se establecieron 25 valores posibles.

5.4 Desarrollo del estudio

Se realizó la recogida de información durante dos años y ocho meses (Marzo 2014 – Agosto 2016) mediante un cuestionario estructurado que incluye las variables previamente mencionadas (*Anexo I*). El cuestionario ya había sido utilizado por el grupo de investigación previamente, dando buenos resultados tanto por extensión como por contenidos.

Tanto casos como controles fueron entrevistados por diferentes residentes o estudiantes de medicina del grupo de investigación, siempre los mismos y previamente enseñados y entrenados en la metodología para la entrevista para una correcta recogida de datos.

Introduje la información en una base de datos computerizada realizada mediante el programa informático Microsoft Office Access 2010. Llevándose a cabo controles de calidad y la revisión de la información recogida en los cuestionarios.

5.5 Análisis estadístico

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar.

Para analizar la relación entre las variables a estudio se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre las variables cualitativas y el test de U Mann-Whitney para comparar medias entre grupos independientes. Para analizar la normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Así mismo, se utilizaron una serie de modelos predictivos basados en análisis de regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables estudiadas. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se midió en términos de Odds Ratio (OR).

Se estableció el nivel de significación estadística para un valor p menor de 0.05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

5.6 Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica en Aragón (CEICA) (*Anexo II*).

Tanto casos como controles fueron informados sobre las características del estudio. Se diseñaron consentimientos informados específicos para ambos, casos y controles (*Anexo III-IV*). Los consentimientos fueron firmados por los participantes en el estudio tras haberles explicado todos los detalles del mismo.

Todos los cuestionarios realizados por casos y controles se etiquetaron con un código para garantizar la ética de estudio. Esta identificación es la única disponible en la base de datos, de tal forma que no existe conexión entre el código identificativo y los casos o controles.

6 RESULTADOS

6.1 Datos demográficos y variables clínicas

Los registros fueron recogidos entre el 30 de Marzo de 2014 y el 5 de Agosto de 2016; la muestra presenta un total de 498 registros, 249 casos y 249 controles, emparejados por sexo y edad, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estas variables entre los dos grupos.

La edad media de los casos es $70,5 \pm 14,2$ y la de los controles es $70,1 \pm 13,9$; presentando una edad > 65 años 331 (66,5%) sujetos del total de la muestra. Un 57,0% de casos y controles son hombres, un 57,0% son mujeres.

Todos los casos presentaban síntomas al ingreso. El síntoma más frecuente, con un 45,4 % de los casos fue rectorragia, tal y como se expone en la *tabla 1*. Un 71,2 % de los casos presentaba dos o más síntomas al ingreso.

De los 249 casos incluidos 91 (36,5%) presentaron hemorragia digestiva de origen alto mientras que en 150 (60,2%) de los casos el origen era bajo. En un total de 8 casos (3,2 %) no pudo detectarse el origen del sangrado (hemorragia digestiva de origen oculto).

El síntoma más frecuente en HDA fue melenas, presentado en 64 (70,3 %) casos; mientras que en el caso de hemorragia digestiva baja, el síntoma rectorragia fue el más frecuente, presentado en 106 (70,7 %) de ellos.

Tabla 1. Síntomas al ingreso en los casos.

Síntoma	Total n=249	HDA n=91	HDB n=150
Rectorragia	113 (45,4)	6 (6,6)	106 (70,7)
Melenas	103 (41,4)	64 (70,3)	34 (22,7)
Astenia	73 (29,3)	34 (37,4)	35 (23,3)
Dolor epigástrico	54 (21,7)	27 (29,7)	25 (16,7)
Sudoración	53 (21,3)	28 (30,8)	22 (14,7)
Síncope	48 (19,3)	30 (33,0)	17 (11,3)
Hematoquecia	47 (18,9)	5 (5,5)	41 (27,3)
Hematemesis	32 (12,9)	29 (31,9)	3 (2,0)
Vómitos en "posos de café"	15 (6,0)	10 (11,0)	4 (2,7)
Otros.	32 (12,9)	5 (5,5)	27 (18,0)

Se analizó la prevalencia de antecedentes previos de patología digestiva, alta y baja, y patología cardiovascular. El 36,9% de los casos y el 43,4% de los controles presentaron antecedentes previos de patología intestinal alta ($p=0,170$). El antecedente más frecuente entre los casos fue úlcera gástrica, presentándose en un 8,4% de ellos y en un 2,8% en el grupo control ($p=0,010$); tal y como se observa en la *tabla 2*, y en las tablas 2.1 y 2.2 separados en función de patología gastrointestinal alta o baja en los casos de HDA

En referencia a los antecedentes de patología del tracto gastrointestinal inferior, la prevalencia fue de 12,0% en el grupo control y 30,9% en los casos, encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p<0,001$). En la *tabla 3* se muestra que se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de enfermedad diverticular y angiodisplasia; correspondiéndose con estos porcentajes en el grupo de casos y controles respectivamente: 14,1% y 4,8% ($p=0,001$); 3,2% y 0,0% ($p=0,007$). Posteriormente, en las tablas 3.1 y 3.2 separados en función de patología gastrointestinal alta o baja en los casos de HDA

Tabla 2. Antecedentes de tracto digestivo alto.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Úlcera gástrica	21 (8,4)	7 (2,8)	0,010
Úlcera duodenal	17 (6,8)	10 (4,0)	0,235
Úlcera gastroduodenal	3 (1,2)	2 (0,8)	0,686
Úlcera complicada	7 (2,8)	3 (1,2)	0,339
Perforación	3 (1,2)	0 (0,0)	0,248
Obstrucción	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000
HDA	9 (3,6)	5 (2,0)	0,417
Esofagitis	6 (2,4)	2 (0,8)	0,285
Reflujo Gastroesofágico	17 (6,8)	55 (22,1)	<0,001
Dispepsia	14 (5,6)	33 (13,3)	0,005
Pancreatitis	11 (4,4)	11 (4,4)	1,000
Otros	29 (11,7)	22 (8,8)	0,305

Tabla 2.1. Antecedentes de tracto digestivo alto en caso de HDA

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Úlcera gástrica	10 (11,0)	3 (3,3)	0,081
Úlcera duodenal	9 (9,9)	5 (5,5)	0,405
Úlcera gastroduodenal	0 (0,0)	1 (1,1)	1,000
Úlcera complicada	4 (4,4)	0 (0,0)	0,121
Perforación	2 (2,2)	0 (0,0)	0,497
Obstrucción	1 (1,1)	1 (1,1)	1,000
HDA	5 (5,5)	1 (1,1)	0,211
Esofagitis	3 (3,3)	1 (1,1)	0,621
Reflujo Gastroesofágico	2 (2,2)	16 (17,6)	0,001
Dispepsia	3 (3,3)	13 (14,3)	0,016
Pancreatitis	4 (4,4)	3 (3,3)	1,000
Otros	13 (14,3)	2 (2,2)	0,005

Tabla 2.2. Antecedentes de tracto digestivo alto en caso de HDB

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Diverticulosis	5 (5,5)	5 (5,5)	1,000
Diverticulitis	1 (1,1)	2 (1,1)	1,000
Enfermedad inflamatoria intestinal	0 (0,0)	1 (1,1)	1,000
Colitis isquémica	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Angiodisplasia	2 (2,2)	0 (0,0)	0,497
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Obstrucción Intestinal Baja	1 (1,1)	1 (1,1)	1,000
Hemorragia Digestiva Baja	1 (1,1)	3 (3,3)	0,621
Perforación	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Otros	7 (7,7)	5 (5,5)	0,767

Tabla 3. Antecedentes de tracto digestivo inferior.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Diverticulosis	35 (14,1)	12 (4,8)	0,001
Diverticulitis	6 (2,4)	4 (1,6)	0,751
Enfermedad inflamatoria intestinal	6 (2,4)	4 (1,6)	0,751
Colitis isquémica	4 (1,6)	0 (0,0)	0,123
Angiodisplasia	8 (3,2)	0 (0,0)	0,007
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción Intestinal Baja	2 (0,8)	2 (0,8)	1,000
Hemorragia Digestiva Baja	14 (5,6)	6 (2,4)	0,108
Perforación	3 (1,2)	0 (0,0)	0,248
Otros	27 (10,8)	13 (5,2)	0,031

Tabla 3.1. Antecedentes de tracto digestivo inferior en caso de HDA

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Úlcera gástrica	10 (6,7)	3 (2,0)	0,085
Úlcera duodenal	8 (5,3)	5 (3,3)	0,572
Úlcera gastroduodenal	1 (0,7)	2 (1,3)	1,000
Úlcera complicada	2 (1,3)	3 (2,0)	1,000
Perforación	1 (0,7)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción	0 (0,0)	0 (0,0)	-
HDA	4 (2,7)	4 (2,7)	1,000
Esofagitis	3 (2,0)	0 (0,0)	0,247
Reflujo Gastroesofágico	15 (10,0)	37 (24,7)	0,001
Dispepsia	10 (6,7)	20 (13,3)	0,082
Pancreatitis	6 (4,0)	8 (5,3)	0,785
Otros	15 (10,1)	19 (12,7)	0,585

Tabla 3.2. Antecedentes de tracto digestivo inferior en caso de HDB

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Diverticulosis	30 (20,0)	7 (4,7)	<0,001
Diverticulitis	5 (3,3)	3 (2,0)	0,723
Enfermedad inflamatoria intestinal	6 (4,0)	3 (2,0)	0,501
Colitis isquémica	4 (2,7)	0 (0,0)	0,122
Angiodisplasia	6 (4,0)	0 (0,0)	0,030
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	1 (0,7)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción Intestinal Baja	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000
Hemorragia Digestiva Baja	12 (8,0)	3 (2,0)	0,031
Perforación	3 (2,0)	0 (0,0)	0,247
Otros	19 (12,7)	7 (4,7)	0,022

La prevalencia de patología cardiovascular en los casos fue del 77,1% y del 74,3% en los controles ($p=0,531$), recogiendo la distribución por patologías en la *tabla 4*. En las variables accidente cerebrovascular y arritmia se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo respectivamente las prevalencias para cada una de ellas: 16,1% y 6,4% ($p=0,001$); y 30,9% y 12,0% ($p<0,001$).

En la *tabla 5* se observa que la prevalencia de patología reumatológica crónica en los casos fue del 26,9% y en los controles del 38,6%, observándose diferencias significativas ($p=0,007$). Cabe destacar que en la variable artrosis se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,010$), con una prevalencia del 23,3% en el grupo de los casos y 34,1% en el de los controles.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares.

Variable	Casos n= 249	Controles n=249	Valor p
Angina	19 (7,6)	10 (4,0)	0,125
Infarto de miocardio	30 (12,0)	18 (7,2)	0,094
Insuficiencia cardíaca	24 (9,6)	12 (4,8)	0,056
Accidente cerebrovascular	40 (16,1)	16 (6,4)	0,001
Enfermedad vascular periférica	18 (7,2)	12 (4,8)	0,347
Arritmia	77 (30,9)	30 (12,0)	<0,001
Hipertensión arterial	150 (60,2)	132 (53,0)	0,124
Dislipemia	91 (36,5)	93 (37,3)	0,926
Disfunción ventrículo izquierdo	16 (6,4)	10 (4,0)	0,236
Otros	20 (8,0)	17 (6,8)	0,733

Tabla 5. Antecedentes de patología reumatológica crónica.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Artrosis	58 (23,3)	85 (34,1)	0,010
Artritis reumatoide	3 (1,2)	5 (2,0)	0,505
Otros	9 (3,6)	10 (4,0)	1,000

Respecto al origen de la hemorragia digestiva, ya comentado previamente, observamos que el 54,9% de los pacientes que presentaron HDA y el 74,7% de los que presentaron HDB eran mayores de 65 años ($p=0,006$).

A la hora de analizar las causas de hemorragia tal y como se observa en *la tabla 6*, vemos que la úlcera gástrica fue la causa más frecuente de HDA, encontrándose en 37 de los 91 casos (40,7%); mientras que las lesiones diverticulares fueron la principal causa de HDB, siendo responsables de 39 de los 150 eventos hemorrágicos (26,0%).

Tabla 6. Causas de HDA y HDB

	n (%)
Casos HDA	
Úlcera gástrica.	37 (40,7)
Úlcera duodenal	28 (30,8)
Lesión aguda de la mucosa gastroduodenal	12 (13,2)
Otra causa	14 (15,4)
Casos HDB	
Lesiones diverticulares	39 (26,0)
Lesiones vasculares	18 (12,0)
Lesiones erosivas	13 (8,7)
Presumible origen hemorroidal u origen anal (caída hematocrito > 2g/dl)	26 (17,3)
Colitis isquémica	17 (11,3)
Colitis inflamatoria	11 (7,3)
Otra causa	26 (17,3)

En la *tabla 7* se exponen los hábitos tóxicos estudiados, donde podemos observar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni para el tabaco ni para el alcohol.

Tabla 7. Hábitos tóxicos.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Tabaco (actual)	38 (15,3)	32 (12,9)	0,519
Consumo de alcohol	73 (29,3)	82 (32,9)	0,439
Consumo moderado alcohol (> 4 vasos)	12 (4,8)	15 (6,0)	0,561

En la *tabla 8* se recogen las frecuencias de factores clínicos normalmente asociados a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, tanto alta como baja. En las *tablas 9* y *10* se representa la asociación de estos factores clínicos con la HDA y la HDB respectivamente.

Como podemos observar, los antecedentes GI bajos se asocian con un mayor riesgo de HDB, encontrándose en 61 casos (40,7%) y 17 controles (11,3%) (OR 5,4; IC 95% 2,9 – 9,8).

Tabla 8. Factores clínicos de riesgo asociados a hemorragia digestiva.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Antecedentes de patología GI altos	92 (36,9)	108 (43,4)	0,170
Antecedentes de patología GI bajos	77 (30,9)	30 (12,0)	<0,001
Dispepsia	14 (5,6)	33 (13,3)	0,005
Tabaco (actual)	38 (15,3)	32 (12,9)	0,519
Alcohol (moderado)	12 (4,8)	15 (6,0)	0,561

Tabla 9. Factores clínicos de riesgo asociados a HDA

Variable	Casos n=91	Controles n=91	Valor p
Antecedentes GI altos	36 (39,6)	31 (34,1)	0,539
Antecedentes GI bajos	14 (15,4)	12 (13,2)	0,833
Dispepsia	3 (3,3)	13 (14,3)	0,016
Tabaco (actual)	26 (28,6)	16 (17,6)	0,113
Alcohol (moderado)	8 (8,8)	4 (4,4)	0,371

Tabla 10. Factores clínicos de riesgo asociados a HDB.

Variable	Casos n=150	Controles n=150	Valor p
Antecedentes GI altos	52 (34,7)	74 (49,3)	0,014
Antecedentes GI bajos	61 (40,7)	17 (11,3)	<0,001
Dispepsia	10 (6,7)	20 (13,3)	0,082
Tabaco (actual)	12 (8,0)	16 (10,7)	0,552
Alcohol (moderado)	4 (2,7)	10 (6,7)	0,169

6.2 Consumo reciente de fármacos

6.2.1 ACOs, clásicos y nuevos

La prevalencia del consumo reciente de ACOs fue de 97 (19,5%) en el total de registros analizados; 73 (29,3%) casos y 24 (9,6%) controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$). Se estudió la prevalencia del tratamiento con ACOs clásicos y nuevos ACOs, quedando reflejadas en la *Tabla 11*. En función de la localización de la hemorragia, se encontraron diferencias entre ambos grupos para HDB: 33,3% de los casos y 12,0% de los controles (OR 3,7; IC 95%, 2 – 6,7).

6.2.2 AINEs

La prevalencia del consumo reciente de AINEs entre los casos fue del 20,9% y además se hallaron diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control, donde se observó que habían consumido AINEs un 13,3% ($p = 0,032$).

De éstos, observamos que un 29,7% de los casos manifestaron HDA frente al 11,0% en el grupo control (OR 3,4; IC 95%, 1,5 – 7,6); mientras que el consumo de AINEs en los casos que presentaron HDB fue 16,0% frente al 14,0% del grupo control (OR 1,2; IC 95%, 0,6 – 2,2).

6.2.3 AAS y otros antiagregantes plaquetarios

En cuanto al consumo reciente de AAS a dosis bajas (≤ 300 mg), un 24,9% de los casos y un 17,7% de los controles referían un consumo reciente; no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,062$).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al origen de la hemorragia.

La prevalencia de consumo de otros AP fue del 11,6 % en los casos y 3,6 % en los controles, objetivándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,001$). Según localización, se hallaron diferencias significativas para HDB, siendo la prevalencia 12,7 % en los casos y 4 % en el grupo control (OR 3,5; IC 95% 1,3 – 9,0).

6.2.4 IBP

Un 5,62% de los casos había consumido IBP recientemente frente a un 43,8% de los controles, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,007$). Según localización del sangrado, se observa que en el caso de HDA no existen diferencias significativas.

Por el contrario, en la HDB, encontramos que un 68,0% había consumido IBP recientemente frente a un 47,3% % en el grupo control encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (OR 2,4; IC 95%, 1,5 – 3,8).

Tabla 11. Prevalencia de tratamiento con ACOs clásicos y nuevos.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p
Acenocumarol (sintrom)	57 (22,9)	16 (6,4)	<0,001
Warfarina	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Rivaroxabán (xarelto)	5 (2,0)	4 (1,6)	0,752
Dabigatrán (pradaxa)	7 (2,8)	1 (0,4)	0,068
Apixaban (eliquis)	2 (0,8)	3 (1,2)	0,686
Otros ACO	2 (0,8)	0 (0,0)	0,499

La *tabla 12* resume la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en los dos grupos estudiados así como riesgo ajustado por las variables relevantes en el estudio, como muestra el gráfico 1.

Tabla 12. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95%.

Variable	Casos n=249	Controles n=249	Valor p	OR crudo (IC 95%)	OR ajustado* (IC 95%)
AINEs	52 (20,9)	33 (13,3)	0,032	1,7 (1,1-2,8)	2,5 (1,5-4,1)
AAS dosis baja	62 (24,9)	44 (17,7)	0,062	1,5 (1,0-2,4)	1,4 (0,8-2,4)
Otros AP	29 (11,6)	9 (3,6)	0,001	3,5 (1,6-7,6)	4,2 (1,8-9,6)
ACOs	73 (29,3)	24 (9,6)	<0,001	3,9 (2,4-6,4)	5,2 (2,9-9,3)
IBP	140 (56,2)	109 (43,8)	0,007	1,6 (1,2-2,4)	1,1 (0,7-1,8)

* Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco actual, alcohol moderado, consumo de AINEs, AAS, AP, ACO o IBP

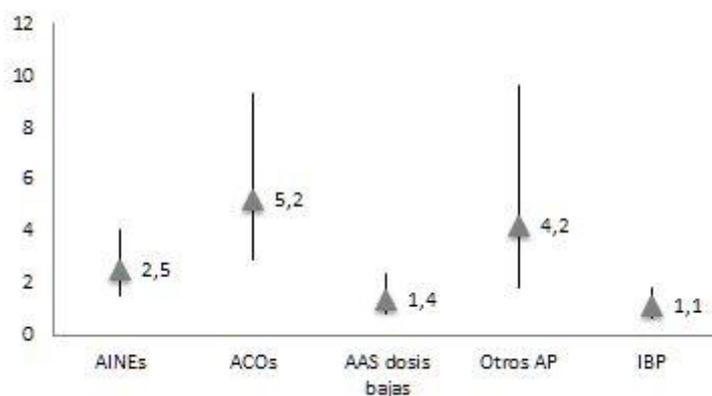


Gráfico 1. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco actual, alcohol moderado, consumo de AINEs, AAS, AP, ACO o IBP.

Las *tablas 13 y 14* resumen la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en ambos grupos, esta vez en función de la localización de la hemorragia (HDA o HDB).

Tabla 13. Frecuencia de consumo reciente de fármacos OR crudo e ICs 95% para HDA.

Variable	Casos n=91	Controles n=91	Valor p	OR crudo (IC 95%)
AINEs	27 (29,7)	10 (11,0)	0,003	3,4 (1,5-7,6)
AAS dosis baja	22 (24,2)	16 (17,6)	0,362	1,5 (0,7-3,1)
Otros AP	9 (9,9)	2 (2,2)	0,058	4,9 (1,0-23,3)
ACOs	20 (22,0)	6 (6,6)	0,005	4,0 (1,5-10,5)
IBP	34 (37,4)	35 (38,5)	1,000	1,0 (0,5-1,7)

Tabla 14. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDB.

Variable	Casos n=150	Controles n=150	Valor p	OR Crudo (IC 95%)
AINEs	24 (16,0)	21 (14,0)	0,747	1,2 (0,6-2,2)
AAS dosis baja	36 (24,0)	27 (18,0)	0,257	1,4 (0,8-2,5)
Otros AP	19 (12,7)	6 (4,0)	0,011	3,5 (1,3-9,0)
ACOs	50 (33,3)	18 (12,0)	<0,001	3,7 (2,0-6,7)
IBP	102 (68,0)	71 (47,3)	<0,001	2,4 (1,5-3,8)

7 DISCUSIÓN

Tal y como se ha observado anteriormente ¹⁶, nuestro estudio demuestra nuevamente que en estos momentos está habiendo un aumento de la frecuencia de ingresos por HDB en detrimento de un descenso de los ingresos por HDA.

En nuestro medio está aceptado y demostrado que la edad superior a 65 años es, entre otros, el principal factor de riesgo para desarrollar una hemorragia digestiva alta, así como el antecedente de úlcera péptica, tanto complicada como no complicada ^{53,54}. En nuestro estudio, y apoyando estos datos, observamos que un 54,9 % de los pacientes con HDA y un 74,7% con HDB eran mayores de 65 años.

En relación a los antecedentes del tracto digestivo superior, el antecedente más frecuente de los casos fue la úlcera gástrica con un 8,4 %, presentando una menor prevalencia en el grupo control.

Se encontraron diferencias significativas para el reflujo gastroesofágico y la dispepsia, siendo más prevalentes en el grupo control, dato que hay que interpretar con cautela, puesto que no es concordante con la literatura y que se discutirá más adelante. Ante esta evidencia debemos interpretar que hay un mayor uso de IBP entre la población control con estas patologías. En este estudio no se encontró un aumento del riesgo de HDA en relación con el tabaco.

En referencia a los antecedentes del tracto digestivo inferior, en nuestro estudio observamos que la enfermedad diverticular y las angiodisplasias, son factores de riesgo para la hemorragia digestiva, presentándose en nuestro estudio con un 14% y 3 % de los casos respectivamente y habiendo diferencias significativas con los controles para ambas patologías. Esto puede explicarse como ya hemos comentado anteriormente por la edad elevada de los casos, puesto que ambas enfermedades presentan un aumento de la incidencia a partir de los 65 años de edad y en general es una población en la que también se encuentra un mayor consumo de AINEs por patología reumática. Estos datos traducen que es muy probable que el uso de los fármacos analizados en nuestro estudio puede asociarse a un aumento de incidencia de sangrado de lesiones del tracto digestivo inferior, si bien es cierto que en este caso la evidencia es menor, la toxicidad por AINEs en el tracto digestivo inferior sí que ha sido estudiada y los estudios disponibles ^{55,56} reflejan un aumento de prevalencia de lesiones intestinales bajas en pacientes que consumen AINEs; también en los últimos años encontramos evidencia de que tanto los AINEs como AAS a dosis bajas incrementan el riesgo de HDB ^{1,20,21}

Por contraposición, en la literatura encontramos que la relación entre el consumo de AINEs o AAS y el aumento del riesgo de HDA ha sido ampliamente estudiada ^{8,14,22,24}.

En el estudio de antecedentes cardiovasculares, se observaron diferencias significativas en las variables de accidente cerebrovascular y arritmia cardiaca; estas diferencias son probablemente debidas a que ambas son las principales patologías por las que se prescriben tratamientos anticoagulantes como prevención de posibles eventos isquémicos y tromboembólicos y también son la causa de la prescripción de fármacos antiplaquetarios, igualmente para la prevención de dichos fenómenos; y esta prevalencia está nuevamente en relación con la prevalencia elevada de la población de nuestro estudio.

La asociación entre la toma de otros AP o ACO ha sido menos estudiada, aunque sí hay estudios que asocian la toma de ACO clásicos con un incremento del riesgo de ambas patologías, tanto HDA como HDB, y en mayor magnitud que en la toma de AINEs o AAS a dosis bajas⁷

En nuestro estudio hemos evaluado el riesgo de hemorragia digestiva asociado con estos fármacos, tanto de manera global como según su localización, con el objetivo de averiguar si existen diferencias en el aumento del riesgo de sangrado digestivo en función de si su origen es alto o bajo.

Como podemos observar en los datos expuestos, vemos que hay un riesgo incrementado de presentar HDA en pacientes que habían consumido AINEs recientemente, pero por el contrario no se asoció con un aumento del riesgo de HDB. Esto es quizá debido a un tamaño muestra insuficiente en el momento actual y que no obstante el dato apoya lo publicado anteriormente² donde se expone que los AINEs suponen un riesgo aumentado de HDB pero menor que en la HDA.

Al igual que ocurre con el AAS a dosis bajas, hemos asociado el consumo de otros antiagregantes plaquetarios con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva ya evidenciada por estudios previos sin encontrarse diferencias en cuanto a la localización

Los ACO han demostrado ser el fármaco que se asocia a un mayor incremento del riesgo de hemorragia digestiva, evidencia demostrada ya previamente. En nuestro estudio los ha asociado con un incremento del riesgo de HDB.

En referencia a los nuevos ACO, no disponemos en estos momentos de suficientes registros para comprobar si se asocian con mayor o menor riesgo que los ACO clásicos, ya que en España su prescripción no está tan extendido como en otros países, si bien es cierto que podemos observar una pequeña tendencia a mayor sangrado con Dabigatrán.^{50,51,52}

La terapia concomitante con IBP es utilizada para la prevención de la hemorragia digestiva alta en los pacientes con mayor riesgo de sangrado aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de complicaciones en el tracto digestivo inferior.

17

En este estudio no hemos conseguido demostrar el papel protector que ejercen los IBP en el caso de hemorragia digestiva alta, no obstante, sí podemos comprobar que se asocian con un incremento del riesgo en relación a la hemorragia digestiva baja. En estos momentos la fisiopatología por el que aumentan este riesgo no está bien estudiado ni demostrado aunque las evidencias hasta ahora descritas apuntan a que podría deberse a una disbiosis¹⁸.

Un mayor tamaño muestral y un mejor ajuste de las variables de confusión podrán confirmar estos hallazgos.

Evidentemente, nuestro estudio presenta fortalezas y limitaciones: Entre las fortalezas encontramos que todos los casos son pacientes incluidos de forma consecutiva en los que la localización alta o baja de la hemorragia está bien registrada, lo cual permitió la evaluación del riesgo en la misma cohorte de pacientes obteniendo datos comparables entre sí. Se recogieron todos los casos de sangrado de origen digestivo que ingresaron en ambos hospitales. Además, se recogió el consumo de AINEs y analgésicos sin prescripción médica (OTC).

Por contraposición, en relación a las limitaciones, algunas ya se han nombrado previamente: en el momento actual, disponemos de un tamaño muestra insuficiente para completar el estudio con la mayor evidencia científica posible. Además, hay que tener en cuenta que el diseño del estudio basado en la obtención de datos basados en la entrevista directa con el paciente puede favorecer la aparición de sesgo de memoria de éste, que se ha intentado minimizar completando la recogida de información mediante la historia clínica electrónica y ampliando la entrevista a familiares y cuidadores. A lo anteriormente mencionado, debemos añadir la limitación existente y la dificultad que encontramos en ocasiones a la hora de registrar adecuadamente el tratamiento farmacológico puesto que en ocasiones no queda bien registrado electrónicamente en el área de atención primaria ni en farmacia. Es posible que el hecho de que las entrevistas con los pacientes hayan sido realizadas por diferentes personas haya podido influir en los resultados de dispepsia o reflujo gastroesofágico, lo cual debemos tener en cuenta para mejorar a la hora de la recogida de datos, realizando adecuada y meticulosamente la entrevista con el paciente dirigiendo correctamente los signos y síntomas que nos interesan como variables de nuestro estudio.

8 CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio podemos demostrar el cambio en el patrón de hemorragia digestiva, con un mayor número de eventos hemorrágicos en el tracto gastrointestinal inferior en comparación con el superior
2. Las principales patologías concomitantes presentes en el estudio (Enfermedad diverticular, angiodisplasias, enfermedad cerebrovascular y fibrilación auricular) de los casos se explican por la elevada edad media de los casos, traduciendo que la edad elevada es un factor de riesgo importante para la hemorragia digestiva y justifica el consumo crónico de los fármacos potencialmente tóxicos para el tracto digestivo.
3. Hemos podido demostrar que el consumo de ACOs se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva baja.
4. El consumo reciente de AINEs se ha asociado con un riesgo de hasta tres veces mayor en el caso de hemorragia digestiva alta y también aumenta el riesgo en la hemorragia digestiva baja.
5. Respecto al consumo de antiplaquetarios, se ha asociado un aumento de hemorragia digestiva con el uso de otros antiplaquetarios (AP) sobretodo en hemorragia digestiva baja.
6. No se ha demostrado en cambio, incremento del riesgo de hemorragia digestiva con el uso de AAS.
7. El riesgo de hemorragia digestiva muestra una ligera tendencia a aumentar en caso de tratamiento con Dabigatrán en el análisis de nuevos ACOs aunque su uso no está actualmente extendido en nuestro país.
8. Los IBP se han asociado a un aumento de riesgo de HDB, y a una reducción del riesgo de HDA.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bò N, Monica F, Fabris L, Salvat HH, Bassi N, Okolicsanyi L. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:212-24
2. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-Day Mortality Following Hospital Admission for Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 2011;141:62–70.
3. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152: 101-13. 6.
4. Peter DJ, Dougherty JM. Evaluation of the Patient With Gastrointestinal Bleeding: an Evidence Based Approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999;17:239-61. 7.
5. Huang CS, Lichtenstein DR. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:1053-78.
6. Sladden MJ, Thomson AN, Lombard CJ. Rectal bleeding in general practice patients. *Aust Fam Physician* 1999;28:750-4
7. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 (Suppl 3):S3.
8. Lanás A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2.
9. Lanás A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
10. Lanás A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(9):762-768
11. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.

12. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, Ozawa S, Ishigooka S, Yamashita M, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. *World J Crit Care Med* 2015;4(1):40-6.
13. Capone ML, Tacconelli S, Di francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007;82(1-4):85-94.
14. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41.
15. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(1):55-9.
16. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1633-41.
17. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699-709.
18. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-22, 1322.e1-5.
19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
20. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118(11):1271-8.
21. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:64-71.
22. Lanás A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol*. 2015;50(6):626-37.
23. Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thieffin G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol*. 2012;156(1):69-75.

24. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321(7270):1183-7.
25. Nardulli G, Lanas A. [Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(1):36-43.
26. Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):378-86.
27. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1427-33.
28. Qaderdan K, Ishak M, Heestermans AA, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J*. 2015;170(5):981-985.e1.
29. Pipilis A, Makrygiannis S, Chrisanthopoulou E, Sourlas N, Kaliambakos S, Ntailianas P. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy: practical guidance for restarting therapy and avoiding recurrences. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(6):499-509.
30. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13:2012.
31. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48:565.
32. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128:2325.
33. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272. ·
34. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132:194.

35. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124:2450.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
37. De Caterina R, Andersson U, Alexander JH, et al. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2016;175:175-83.
38. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12(4):398-413.
39. Hernández-díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2093-9.
40. Garcia rodríguez LA, Hernández-díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
41. Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10(2):68-84.
42. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellemkjoer L, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):563-8.
43. De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):795-803.
44. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(2):130-42.

45. Lim YJ, Hong SJ. Helicobacter pylori infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol*. 2014;64(2):70-5.
46. Castellsague J, Riera-guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12):1127-46.
47. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2009;22(4):502-7.
48. Gillen D, Mccoll KE. Gastroduodenal disease, Helicobacter pylori, and genetic polymorphisms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1180-6.
49. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan. *Int J Mol Med*. 2007;20(3):373-8.
50. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272.
51. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124:2450.
52. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175:18.
53. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–738.
54. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132(2):498-506
55. Lanás A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006;38(6):415-28
56. Laine L, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124(2):288-92

10 ANEXOS

Anexo I. Cuestionario de recogida de datos

NOACs Case-control study

1

1. HOSPITAL DATA

1.1- Patient code: - -
(Hospital) (case number) (case - 1 control - 0)

1.2- Interview Date:
(day) (month) (year)

2. PATIENT DATA

2.1- Sex: - Male: - Female:

2.2- Age: Date of birth: day
(month) (year)

2.3- Hospitalization date:

2.4 - Service:
Case:
 - Gastro - Cardio - Internal Medicine - Other
Control:
 - Inpatient Outpatient

3- SIGNS AND SYMPTOMS (CASES)

Till hospitalization day

	YES	NO	UNKOWN	DAYS*
Hematemesis				
"coffee ground" vomit				
Melena				
Hematochezia				
Rectorragia				
Syncope				
Sweating				
Asthenia				
Epigastric pain				
Others:				

* 999 for unknown; 888 for chronic (present for long time (> 3 months) not possible to date exactly)

*** Index day = days since the first symptom.

(if index day is the same to hospitalization day = 0)

4- CLINICAL HISTORY BEFORE HOSPITALIZATION

4.1.1- Upper gastrointestinal history before hospitalization

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Gastric Ulcer				
Duodenal Ulcer				
Gastroduodenal Ulcer				
Complicated gastroduodenal ulcer**				
- Perforation				
- Pyloric obstruction				
- Upper GI bleeding				
Oesophagitis				
Reflux symptoms				
Dyspepsia				
Pancretic diseases				
Other:				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

** Mutually exclusive

NOACs Case-control study

3

4.1.2- Lower gastrointestinal history before hospitalization

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Diverticular disease				
Diverticulitis				
Inflammatory bowel disease (Crohn, ulcerative colitis)				
Ischemic colitis				
Vascular lesions				
Small bowel ulcer				
Large bowel ulcer				
Lower GI obstruction				
Lower GI bleeding (except haemorrhoidal)				
Lower GI perforation.				
Others: (specify)				

4.2- Cardiovascular history:

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Angina				
Myocardial infarction				
Heart failure				
Cerebrovascular event				
Periferal vascular disease				
Arrythmias				
High blood pressure				
Dyslipemia				
Left ventricular dysfunction				
Others (specify)				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.3- Chronic rheumatic disease history:

	YES	NO	UNKOWN	Months since diagnosis*
Arthrosis (osteoarthritis)				
Rheumatoid arthritis				
Other				

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.4- Other diseases and/or surgery (specify)

NOACs Case-control study

4

.....

5. Toxic consumption

5.1 Smoking

Never Since: Years ___ Months ___
 Quitter
 Current Cigarrets/day: ___
 Since: Years ___

ALCOHOL CONSUMPTION (Only if daily or frequent; exclude if only weekend)

5.2 Wine No Yes Glasses: N°/day __

5.3 Beer No Yes Glasses: N°/day __

5.4 Liqueur No Yes Glasses: N°/day __

5.5 Other (specify)

.....

6 DRUGS:

6.1 Anticoagulants (classic and new)

Drugs	Last dose	Last dose	Treatment duration (write in days till the first year, since that in years)	Use (if more than one week)	
	Time (days)*	Dose/day		Regular** - Irregular	Regular dose/day
Dicumarinic (Sintrom)					
Warfarin					
Dabigatran (Pradaxa)					
Rivaroxaban (Xarelto)					
Apixaban (Eliquis)					
Others:					

NOACs Case-control study

5

6.1.1 Testing of coagulation (for both new and classic anticoagulants)

Protrombin activity %	
INR	
Protrombin time (seg)	
TTPA	
Ratio-APTT (seg)	

6.1.2: Reason for oral anticoagulation treatment _____

6.2 NSAIDs

	Last dose	Last dose	Liberation	Treatment duration	Use (if more than one week)	Last dose
Drug	Time (days)*	Dose/day	Retard (+)	(write the number in days till the first year, since that in years)	Regular ** Irregular	Dose l/day Time hours §
Ibuprofen						
Diclofenac						
Acetofenac						
Naproxen						
Meloxicam						
Piroxicam						
Indometacin						
Aspirin (>300 mg)						
Ketoprofen						
Dexketoprofen						
Celecoxib						
Etoricoxib						
Others						
.....						
Analgesics						
Metamizol						
Paracetamol, Tramadol						
Others						

Cases: Time (days) since last dose to the first sign of haemorrhage. **Controls:** the index day will be the interview day. Controls need not be in good health; inclusion of sick people is sometimes appropriate, as the control group should represent those at risk of becoming a case. Controls should come from the same population as the cases, and their selection should be independent of the exposures of interest (eg. visitors to the hospital...). (Example: if the last ingestion has been 3 days before the index day, it will be 3).
** Regular -> 3 times/week.

6.2.1 Reason for drug prescription.....

NOACs Case-control study

6

6.2.2. Other Drugs

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular* -Irregular	Dose/day
Glucosamin					

6.2 Antiplatelet agents

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Last dose	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Time in hours §	-Regular** -Irregular	Regular dose/day
Plain aspirin (≤ 300 mg)						
Enteric coated aspirin (≤ 300 mg)***						
Triflusal						
Ticagrelor						
Prasugrel						
Clopidogrel						

6.3 Cardiovascular agents

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Last dose	Use (if more than one week)	
Drugs	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Time in hours §	-Regular** -Irregular	Regular dose/day
Nitrates (oral)						
Nitrates						

NOACs Case-control study

7

(path)						
Others (ARAI, IECAS, Diuretics (Furosemida, tiazidas)						

6.4 Antiulcer drugs

Drugs	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
	Time (days) *	Dosis/día	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Dose/day
Omeprazole					
Esomeprazole					
Lansoprazole					
Pantoprazole					
Rabeprazole					
Famotidine					
Ranitidine					
Misoprostol					
Alcalines					
Other.....					

6.5 Psychotropic drugs

Drugs	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Dose/day
Selective serotonin reuptake inhibitors.....					
Other antidepressant drugs.....					

NOACs Case-control study

8

.....					

6.6 Oral Corticoids

	Last dose	Last dose	Treatment duration	Use (if more than one week)	
Drug	Time (days) *	Dose/day	Write in days till 1 year. Since that, write in years	Regular ** -Irregular	Time (days) *

Cases

Etiology of haemorrhage (cases)

- Gastroscopy Endoscopic capsule Colonoscopy
 Angiography Other

GASTROSCOPY:

- Gastric ulcer Duodenal Both Acute mucosal gastric lesion
 Acute duodenal mucosal lesions Vascular lesion
 Other reason.....
 Visible vessel Active bleeding Red clot Black clot
 Fibrin with blood remnants Clean fibrin
 Forrest: _____
 Other diagnosis.....

Helicobacter pylori infection No Yes No test performed

Ureasa Histology Breath test Others.....

NOACs Case-control study

9

LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING:

Diagnosis:

	YES
Diverticular disease	
Diverticulitis	
Inflammatory bowel disease (Crohn, ulcerative colitis)	
Ischemic colitis	
Vascular lesions	
Small bowel ulcer	
Large bowel ulcer	
Lower GI obstruction	
Lower GI bleeding (except haemorrhoidal)	
Lower GI perforation	
No clear diagnosis, but normal urgent endoscopy without bloody remnants	
Others: (specify)	

8. Severity index (cases):

Hematocrit (lowest): _____ Haemoglobin (lowest): _____

Number of blood units transfused: _____

Number of IV iron doses given: _____

Outcome: Persistent bleeding Rebleeding Surgery Discharge
 Death Others

9. Interview data

9.1- People present during the interview:

- Alone: - Family: - Carer: - Other _____

9.2 - Information is taken from:

- Case/Control: - Family: - Carer: - Other _____

9.3- Reliability:

- High: - Medium: - Low:

NOACs Case-control study

10

Consecutive cases and controls will be included in a in all the participant hospitals.

The main characteristics of included patients are: age (18-89 years), hospital admission due to gastrointestinal haemorrhage.

Exclusion criteria:

- a) Variceal or tumoral gastrointestinal bleeding, rebleeding in the same year, Mallory-Weiss, oesophagitis, coagulopathy, Diagnosed cancer in the last 2 years, patients with unreliable sources of information; patients refusing to participate; and in-hospital bleeding patients
- b) Each case will be matched by age (± 5 years), gender with a control. Controls will be obtained from people accompanying or visiting hospitalized patients.

10. Final diagnosis:

1	Gastric ulcer bleeding	
2	Duodenal ulcer bleeding	
3	Gastric acute mucosal lesions bleeding	
4	Upper gastrointestinal bleeding due to other reason (specify)	
5	Unspecified Upper gastrointestinal bleeding reason	
6	Small bowel ulcer GI bleeding	
7	Small bowel erosions GI bleeding	
8	Small bowel vascular lesions bleeding	
9	GI bleeding due to small bowel IBD	
10	GI bleeding due to small bowel diverticuli	
11	Bleeding due to other small bowel lesion (specify)	
12	Unspecified small bowel bleeding reason.	
13	GI bleeding due to large bowel diverticuli	
14	GI bleeding due to large bowel diverticuli infection	
15	GI bleeding due to large bowel erosions	
16	GI bleeding due to large bowel ulcer	
17	GI bleeding due to colitis	
18	GI bleeding due to large bowel vascular lesions (angiodysplasia)	
19	GI bleeding due to ischemic colitis	
20	GI bleeding due to large bowel IBD	
21	GI bleeding due to different large bowel lesion (specify)	
22	GI bleeding due to unspecified large bowel lesion.	
23	Hospital admission due to haemorrhoidal bleeding or Hb drop > 2gr/dL	
24	Unspecified Bowel bleeding (large/small)	
25	Unspecified gastrointestinal bleeding	

11. Notes:**12. Charlson comorbidity index**

Pathology	Score
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Solid metastatic tumor	3
Moderate-severe liver disease	6
AIDS	6
1 extra point added for each decade > 50 years	
TOTAL	

13. Rockall UGIB severity index

Parameters	Score
Age (years)	
• >80	2
• 60-79	1
• <60	0
Shock	
• ASP < 100 mmHg; >100 beats per sec	2
• ASP ≥ 100 mmHg; >100 beats per sec	1
• ASP ≥ 100 mmHg; <100 beats per sec	0
Comorbidity	
• Renal and or liver insufficiency, malignancy (metastatic)	3
• Heart failure, myocardial infarction or another major comorbidity	2

NOACs Case-control study

12

• No comorbidity	0
Endoscopic diagnosis	
• Upper GI cancer	2
• Another findings	1
• Normal upper GI endoscopy, Mallory Weiss, no bloody remnants	0
Bloody remnants or stigmata	
• Forrest I,IIA	2
• Forrest IIB, III or normal	0
TOTAL	

Anexo II. Certificado CEICA



CEIC Aragón (CEICA)

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. P108-1301 - C.I. P108/86

10 de diciembre de 2008

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que este Comité en su reunión de 10 de diciembre de 2008, correspondiente al Acta nº CP10/12/08, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiagregantes plaquetarios.

Investigador: Ángel Lanás Arbeloa

Versión Protocolo: abril 2008

Versión Hoja Información al Paciente: Diciembre 2008

2º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se realiza de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 10 de diciembre de 2008

Fdo:



Página 1 de 1

Tel. 97671 58 36 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragob.es

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 10 de diciembre de 2008, correspondiente al Acta nº **CP10/12/2008**, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Susana Torrente Gari; Jurista. Centro de Estudios Sociales. Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor;

Zaragoza, a 10 de diciembre de 2008



Firmado: María González Hinjos



Anexo III. Consentimiento informado casos**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del PROYECTO: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales. (Marzo 2014)**

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de las muestras.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

Sí No (marque lo que proceda)

Acepto que los datos epidemiológicos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con este estudio:

Sí No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, por personal ajeno al Hospital Clínico, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: _____
Fecha: _____

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: _____
Fecha: _____

Consentimiento informado estudio _____
Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)



INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (PACIENTE)

Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como paciente en un Proyecto de Investigación que el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario y Hospital Miguel Servet de Zaragoza están llevando a cabo y que lleva por título: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales**

Los fármacos anticoagulantes son unos de los medicamentos más prescritos en el mundo. Aunque su eficacia en diferentes patologías está ampliamente demostrada, estos fármacos producen importantes efectos secundarios, siendo los efectos hemorrágicos y gastrointestinales los más comunes, algunos de los cuales pueden tener graves consecuencias e incluso ser causa de muerte.

El objetivo del estudio es analizar el perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos así como identificar los factores ambientales, que incrementan el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de estos fármacos.

Descripción de los procedimientos del estudio:

Se le está solicitando participar en este estudio porque usted ha padecido hemorragia gastrointestinal asociada o no al consumo de anticoagulantes y/o AINEs. Si usted decide participar, deberá responder a un cuestionario sobre aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos.

Con el consentimiento para participar en este estudio, usted autoriza el uso de sus datos clínicos para investigación. Su datos se almacenarán en el Hospital _____ y al finalizar los estudios estas serán destruidos.

Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudara al mejor conocimiento de la enfermedad en un futuro. No está prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevee que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno, no obstante estos se conservarán un mínimo de 5 años y que pasado ese tiempo usted puede solicitar su cancelación.

Confidencialidad: Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Una vez obtenida su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la muestra ya que ésta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos. A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Información:

El Dr., del Servicio de Aparato Digestivo de este Hospital, le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono.....

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....
(nombre del investigador en mayúsculas)

Anexo IV. Consentimiento informado controles



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales. (Marzo 2014)**

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de las muestras.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

Sí No (marque lo que proceda)

Acepto que los datos epidemiológicos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con este estudio:

Sí No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, por personal ajeno al Hospital Clínico, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: _____
Fecha: _____

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: _____
Fecha: _____

Consentimiento informado estudio _____
Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)



INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (CONTROL)

Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como paciente en un Proyecto de Investigación que el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario y Hospital Miguel Servet de Zaragoza están llevando a cabo y que lleva por título: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales**

Los fármacos anticoagulantes y antiinflamatorios no-esteroides también conocidos como AINEs, junto con otros analgésicos, son los medicamentos más prescritos en el mundo. Aunque su eficacia en diferentes patologías está ampliamente demostrada, estos fármacos producen importantes efectos secundarios, siendo los efectos gastrointestinales, hemorrágicos y los cardiovasculares los más comunes, algunos de los cuales pueden tener graves consecuencias e incluso ser causa de muerte.

El objetivo del estudio es analizar el perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos así como identificar los factores ambientales, que incrementan el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de estos fármacos.

Descripción de los procedimientos del estudio:

Se le está solicitando participar en este estudio como parte de un grupo de personas que no han tenido ningún episodio de hemorragia digestiva aguda en el momento de comenzar el estudio. La información que usted nos facilite, será comparada con la de aquellos pacientes que sí han padecido alguno de estos episodios. Si usted decide participar, deberá responder a un cuestionario sobre aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos.

Con el consentimiento para participar en este estudio, usted autoriza el uso de sus datos clínicos para investigación. Su datos se almacenarán en el Hospital _____ y al finalizar los estudios estas serán destruidos.

Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudara al mejor conocimiento de la enfermedad en un futuro. No esta prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevee que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno, no obstante estos se conservarán un mínimo de 5 años y que pasado ese tiempo usted puede solicitar su cancelación.

Confidencialidad: Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Una vez obtenidas su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la encuesta ya que esta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos. A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Información:

El Dr., del Servicio de Aparato Digestivo de este Hospital, le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono.....

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....
(Nombre del investigador en mayúsculas)