



TESIS DE DOCTORADO

---

**Factores de Riesgo de la Hemorragia  
Gastrointestinal Alta. Un estudio  
multicéntrico de casos y controles**

---

Ángel Salgado Barreira

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, RADIOLOGÍA  
Y SALUD PÚBLICA

ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

Santiago de Compostela, 2015



## INFORME DEL TUTOR DEL TRABAJO

---

**D. Adolfo Figueiras Guzmán, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela y Dña. Ana Estany Gestal, Doctora en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela,**

INFORMAN:

Que D. Ángel Salgado Barreira, licenciado en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela, realizó bajo su dirección el trabajo de investigación que lleva por título **“Factores de riesgo de la Hemorragia Gastrointestinal Alta. Un estudio multicéntrico de casos y controles”**.

Revisado el presente trabajo quedan conformes con su presentación, ya que reúne las condiciones necesarias para ser defendido públicamente ante el tribunal correspondiente que ha de juzgarlo para obtener el Grado Académico de Doctor.

Y para que así conste y produzca los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Santiago de Compostela en noviembre de 2015.

Prof. Dr. Adolfo Figueiras Guzmán

Dra. Ana Estany Gestal



## AGRADECIMIENTOS

---

A todos los compañeros del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y a los compañeros del *pasillo*, porque me habéis facilitado y ayudado de una forma u otra a llevar a cabo este trabajo, María Piñeiro, Alba Suárez, Iago Martínez, Joaquín Peón y Ramón Seoane.

A los participantes en el proyecto EMPHOGEN, porque sin el trabajo coordinado de todos este estudio nunca hubiera sido posible, en especial a los monitores con los que he tenido la suerte de aprender y pasar buenos ratos, Antía Romaní, Sara Ortega, Inés Salado y Borja Ruiz.

Al personal del Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia por enseñarme los entresijos del laboratorio y por ayudarme cuando lo necesité en las determinaciones de *H. pylori*, Ana Anadón y Florencio M. Ubeira.

A las muchas personas que han aportado su granito de arena para la realización de este trabajo, a todos, muchísimas gracias.

A Ana Estany, mi co-directora, por sus correcciones, sugerencias y por aportar tu carácter perfeccionista a este trabajo. Las horas de despacho juntos no han sido en vano.

Mi especial agradecimiento a Adolfo Figueiras, por todo lo que me has ayudado, enseñado y aconsejado. Muchas cosas no hubieran sucedido si no hubiera tenido la suerte de conocer y de trabajar contigo.

Por supuesto a mi familia, a mis hermanos y a Paula, Hugo y Rosalía porque sois lo más importante de mi vida y habéis tenido que sufrir mis fines de semana eternos delante del ordenador.

Y por último, a mis padres, que aunque no estéis os siento muy cerca, todo lo que soy os lo debo a vosotros.

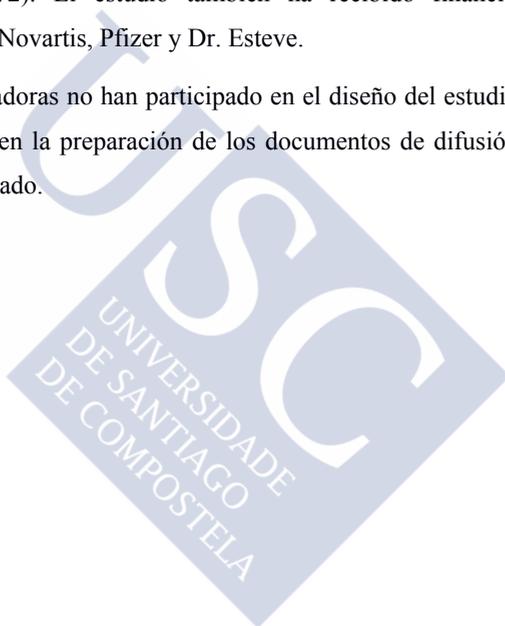


## FINANCIACIÓN

---

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI021512, PI021364, PI020661, PI021572), Ministerio de Sanidad y Consumo (SAF2002-04057), Xunta de Galicia (PGIDIT03-PXIC20806PN) y el Gobierno Vasco (02/1572). El estudio también ha recibido financiación de las compañías farmacéuticas Novartis, Pfizer y Dr. Esteve.

Las entidades financiadoras no han participado en el diseño del estudio, la recogida y análisis de los datos o en la preparación de los documentos de difusión que de esta investigación se han derivado.





## ÍNDICE

---

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. La hemorragia gastrointestinal alta	12
1.1.1. Causas de hemorragia gastrointestinal: úlcera péptica y erosiones de la mucosa	13
1.1.2. Prevalencia e incidencia de hemorragia gastrointestinal alta	14
1.1.3. Mortalidad	15
1.1.4. Estudios de diagnóstico	19
1.2. Factores de riesgo asociados a la HGIA	22
1.2.1. El consumo de AINE	22
1.2.2. La automedicación con AINE	24
1.2.3. Consumo de AINE en gripes y resfriados	25
1.2.4. Ácido acetilsalicílico antiagregante plaquetario	27
1.2.5. <i>Helicobacter pylori</i>	28
1.2.6. <i>Anisakis simplex</i>	29
1.2.7. Inhibidores de la bomba de protones	30
1.3. Modelo teórico	32
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
2.1. Hipótesis	35
2.2. Objetivos	37
3. MATERIAL Y MÉTODOS	41
3.1. Diseño del estudio	41
3.2. Definición de los sujetos	41
3.2.1. Criterios de selección de los casos	41
3.2.2. Criterios de selección de los controles	42
3.3. Recogida de datos	42
3.4. Fuente de datos	43
3.5. Determinación de <i>Helicobacter pylori</i>	46

3.6.	Determinación de <i>Anisakis simplex</i>	47
3.7.	Definición de variables	48
3.8.	Análisis estadístico	49
3.9.	Aspectos éticos y legales	50
4.	RESULTADOS	55
4.1.	Participantes en el estudio	55
4.2.	Descripción de los casos y controles	56
4.3.	Resultados del contraste de hipótesis	63
5.	DISCUSIÓN	75
5.1.	Características de los participantes y el método	75
5.2.	Riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE	77
5.3.	Riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE en automedicación	78
5.4.	Riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado a automedicación con AINE para gripe o resfriado común	81
5.5.	Riesgo de HGIA asociado a AAS empleado como antiagregante	82
5.6.	Riesgo de HGIA asociado a infección por <i>Helicobacter pylori</i>	84
5.7.	Riesgo de HGIA asociado a infección por <i>Anisakis</i>	86
5.8.	Efecto protector sobre la HGIA de los IBP y otros protectores gástricos	89
6.	CONCLUSIONES	93
7.	IMPLICACIONES	97
8.	BIBLIOGRAFÍA	101
9.	ANEXOS	119

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

**AAS:** ácido acetilsalicílico.

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos.

**ARH<sub>2</sub>:** antagonistas del receptor H<sub>2</sub>.

**ASA score:** score de la Sociedad Americana de Anestesiólogos.

**ATC:** Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (*Anatomical, Therapeutic and Chemical classification system*).

**COX-2:** inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

**DDD:** dosis diaria definida.

**DHD:** dosis diaria definida por 1000 habitantes día.

**DO:** densidad óptica.

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado.

**EEUU:** Estados Unidos de América.

**EFP:** especialidades farmacéuticas publicitarias.

**GLMM:** modelo mixto lineal generalizado.

**HGIA:** hemorragia gastrointestinal alta.

**IBP:** inhibidores de la bomba de protones.

**IC:** intervalo de confianza.

**ICD:** *International Classification of Diseases*.

**Ig:** inmunoglobulina.

**ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

**OR:** odds ratio.

**OTC:** *Over-the-counter*.

**RAM:** reacciones adversas a medicamentos.

**RD:** Real Decreto.

**RR:** riesgo relativo.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**UNICEF:** *United Nations Children's Fund* (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia).

**WHO:** *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud (OMS)).



## INDICE DE TABLAS

---

Tabla 1. Grupos farmacológicos de AINE .....	22
Tabla 2. Distribución de los participantes por centros .....	55
Tabla 3. Principales hallazgos endoscópicos .....	57
Tabla 4. Tipo de control .....	58
Tabla 5: Características demográficas de los casos y controles .....	59
Tabla 6. Antecedentes patológicos de los casos y controles .....	60
Tabla 7. Antecedentes familiares de los casos y controles.....	61
Tabla 8. Consumo de tóxicos de casos y controles .....	61
Tabla 9. Consumo de medicación de los casos y controles.....	62
Tabla 10. Asociación entre diferentes grupos de medicamentos y las hemorragias gastrointestinales, úlceras gástricas y úlceras duodenales.....	63
Tabla 11. Riesgo de HGIA y uso de AINE automedicados y/o prescritos.....	64
Tabla 12. Riesgo de HGIA y uso de ácido acetilsalicílico automedicado y/o prescrito.....	65
Tabla 13. Principios activos consumidos para gripe y resfriado en los casos y controles. ....	66
Tabla 14. Riesgo de HGIA y uso de ácido acetilsalicílico antiplaquetario. ....	66
Tabla 15. Riesgo de HGIA e infección por <i>H. pylori</i> .....	67
Tabla 16. Riesgo de HGIA y úlceras gástricas y duodenales en pacientes con infección por <i>H. pylori</i> . ....	68
Tabla 17. Riesgo de HGIA asociado con AINE y <i>Anisakis</i> , y su interacción.....	69
Tabla 18. Tipo y localización de la lesión respecto a la sensibilización a <i>Anisakis</i> y el consumo de AINE. ....	70
Tabla 19. Riesgo de HGIA y úlceras gástricas y duodenales en pacientes con infección por <i>H. pylori</i> . ....	70
Tabla 20. Riesgo de HGIA asociado con AINE y <i>Anisakis</i> , y su interacción.....	71



## RESUMEN

---

**Introducción.** La hemorragia gastrointestinal alta (HGIA) es una causa común de hospitalización con alta morbilidad, mortalidad y costes. Se considera una patología multicausal en la que pueden intervenir diferentes factores en su aparición. En este trabajo se ha evaluado el riesgo de HGIA asociado a diferentes factores de riesgo y sus interacciones.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles en cuatro hospitales españoles. Incluyendo como casos los sujetos con HGIA diagnosticada por endoscopia, y como controles sujetos sanos candidatos a cirugías de procesos no dolorosos. A todos se les realizó una anamnesis farmacológica, determinación de presencia de infección por *H. pylori* y *Anisakis* y un cuestionario de antecedentes previos de problemas gástricos y de otras variables relacionadas con las HGIA.

**Resultados:** Se reclutaron 474 casos y 1160 controles. La automedicación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentó el riesgo de HGIA en 5,4 (IC95% 3,2-9,0). Los AINE en combinación con antiagregantes incrementó el riesgo de HGIA en 8,8 veces (IC95% 3,9-19,6), en combinación con *H. pylori* en 10,7 (IC95% 5,4-21,0) y en combinación con *Anisakis* en 14,4 (IC95% 6,5-32,3). Por el contrario, en combinación con inhibidores de la bomba de protones el riesgo de HGIA dejaba de ser estadísticamente significativo (OR 1,45 IC95% 0,7-3,1).

**Conclusión:** La interacción del consumo de AINE con otros factores como antiagregantes, *H. pylori* o *Anisakis* incrementan en varias veces el riesgo de HGIA. Dada la prevalencia de estas exposiciones, se podrían disminuir el número de HGIA evitando las exposiciones conjuntas con el consumo de AINE.





# 1

## **Introducción**

---



## 1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia gastrointestinal alta (HGIA) es una causa común de hospitalización y se asocia con una significativa morbilidad y mortalidad [Leontiadis y cols. 2013, Thorsen y cols. 2013]. La incidencia de hospitalización por este tipo de hemorragia digestiva se encuentra entre 50 y 100 casos por cada 100.000 personas y año, a pesar de haber disminuido en los últimos años [Abougergi y cols. 2014, Cavallaro y cols. 2014, Lanas y cols. 2005]. Se manifiesta más frecuentemente en hombres que en mujeres (aproximadamente 2 veces más), así como en edades avanzadas [Longstreth 1995]. La HGIA se trata de un proceso con alta morbilidad y coste sanitario ya que afecta sobre todo a pacientes mayores con comorbilidades asociadas.

En nuestro medio, más del 40% de las hospitalizaciones por HGIA son originadas por fármacos [Laporte y cols. 1991], y un 5% de estas hospitalizaciones terminan en muerte por sangrado o por perforación [Sung y cols. 2010, Del Piano y cols. 2013]. Teniendo en cuenta que los costes por el tratamiento de cada ingreso se sitúan alrededor de 30.000 € [Vargas y cols. 2001], en España los costes de los ingresos hospitalarios por hemorragias intestinales producidas por fármacos se acerca a 200 millones de € anuales. Todo ello sin contabilizar los costes de los tratamientos de los medicamentos antiulcerosos y los costes de tiempo laboral perdido, así como los daños originados por los 2.400 fallecimientos anuales.

El sangrado se puede observar en el vómito (hematemesis) o en una forma modificada en las heces (melena). Dependiendo de la severidad de la pérdida de sangre, puede haber síntomas de hipovolemia y shock. La HGIA habitualmente se divide en hemorragia de causa varicosa y no varicosa (éstas últimas suponen aproximadamente el 80% del total de la hemorragias digestivas altas).

Existen diferentes factores de riesgo conocidos de HGIA no varicosa; entre los factores más comunes destacan la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque existen otros como el uso

de fármacos antiplaquetarios, uso de fármacos anticoagulantes o la presencia de antecedentes previos de úlcera, entre otros.

Los estudios previos realizados antes del año 2000 mostraban que el *H. pylori* estaba presente hasta en un 90% de los pacientes con úlcera duodenal y un 70% de los pacientes con úlcera gástrica [Kuiper y cols. 1995, Marshall y cols. 1994], aunque en los últimos años, con la instauración del tratamiento erradicador, se ha observado una disminución en la prevalencia del germen [Serin y cols. 2015] y con ella también de la HGIA [Tielleman y cols. 2015]. Por otra parte, existen trabajos que han estimado que aproximadamente un tercio de los ingresos hospitalarios por HGIA se pueden atribuir al consumo de AINE tanto a dosis altas como en dosis OTC [Castellsague y cols. 2012, Laporte y cols. 2004], aunque hasta el momento hay pocos estudios que hayan evaluado el riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE en automedicación.

Además de estos, se cree que podrían existir otros factores de riesgo asociados a la HGIA no varicosa actuando tanto de forma independiente como potenciados o en sinergia con la presencia de infección por *H. pylori* o consumo de AINE. Por lo que el estudio de estos y otros factores, junto con sus interacciones, resultan de gran interés para conocer y prevenir estos eventos.

### **1.1. La hemorragia gastrointestinal alta**

La hemorragia gastrointestinal alta (HGIA) se refiere a una hemorragia del tracto digestivo superior, derivada de esófago, estómago o duodeno. Habitualmente se define como la pérdida hemática proximal al ángulo de Treitz. Las causas más comunes de HGIA incluyen la úlcera péptica, úlceras esofágicas, erosiones del tracto gastrointestinal, varices, reflujo gastroesofágico, síndrome de Mallory-Weiss, lesiones vasculares y neoplasias; pudiéndose dividir en hemorragia de causa varicosa y no varicosa (éstas últimas suponen aproximadamente el 80% del total) [Tielleman y cols. 2015].

Entre el 40 y 50% de los pacientes que padecen una HGIA debutan con hematemesis (vómitos de sangre o en poso de café) y entre el 90-98% también con melena (heces negras o alquitranadas). En una menor proporción de casos, el sangrado gastrointestinal se presenta como hematoquecia, en estos casos se suele acompañar de inestabilidad hemodinámica y representa una emergencia médica.

La frecuencia de las principales causas de HGIA varía, posiblemente debido a las tendencias en el tiempo y las diferentes metodologías empleadas en los estudios que las han evaluado. A pesar de que algunos estudios previos sugieren que la úlcera péptica es la responsable de aproximadamente el 50% de las HGIA [Jutabha y cols. 1996], estudios recientes sugieren que hoy en día es una causa menos común de lo estudiado hasta el momento [Boonpongmanee y cols. 2004, Enestvedt y cols. 2008, Loperfido y cols. 2009]. En un estudio realizado sobre una base de datos nacional en EEUU, en 7.822 pacientes con HGIA, la úlcera péptica fue la responsable únicamente del 21% de los episodios [Boonpongmanee y cols. 2004]. En este estudio la causa más común fueron las anomalías inespecíficas de la mucosa (42%), mientras que la inflamación esofágica y las varices supusieron el 15% y el 12%, respectivamente. En este estudio la úlcera gástrica fue más común que la duodenal, representando aproximadamente el 55% de todas las úlceras.

Por otra parte, en un estudio realizado sobre 243.428 endoscopias digestivas altas [Enestvedt y cols. 2008], el hallazgo más común en pacientes con HGIA fueron las úlceras (33%), seguido por las erosiones (19%). En este estudio las úlceras gástricas fueron más comunes que las duodenales (55% frente a 37%). Cabe indicar, que los sangrados de origen varicoso fueron excluidos del análisis.

### **1.1.1. Causas de hemorragia gastrointestinal: úlcera péptica y erosiones de la mucosa**

Las úlceras pépticas se consideran defectos de la mucosa gastrointestinal que se extienden a través de la muscular de la mucosa y persisten en función de la actividad ácido/péptica del jugo gástrico. Las dos formas más habituales son la úlcera gástrica y la úlcera duodenal que, a pesar de tener características en común, se diferencian en varios aspectos. Su patogenia no responde a un único mecanismo fisiopatológico, existen diversos factores que intervienen en su aparición. Las formas más comunes son las asociadas a *H. pylori* y al consumo de AINE pero existen otras formas asociadas a hipersecreción ácida, infecciones por patógenos diferentes al *H. pylori*, inducción por radiación y por quimioterapia, insuficiencia vascular, entre otras. Todas ellas tienen en común que actúan sobre los mecanismos que controlan la secreción de ácido y pepsina y/o sobre las múltiples líneas de defensa y reparación de la mucosa.

Por su parte, las erosiones son defectos superficiales de la mucosa que no penetran la muscular. Existen tres grupos principales de gastritis: erosiva y hemorrágica, inespecífica no erosiva y gastritis específica o distintiva. Al igual que las úlceras, las gastritis erosivas y hemorrágicas también se asocian al consumo de AINE, pero existen otros factores como traumatismos y agentes físicos (sonda nasogástrica o técnicas de hemostasia endoscópica), alcohol, otros fármacos, radiación o lesiones por reflujo duodenal y gastroesofágico. En este caso la infección por *H. pylori* se suele relacionar con las gastritis inespecíficas no erosivas [Sleisenger y cols. 1998].

### **1.1.2. Prevalencia e incidencia de hemorragia gastrointestinal alta**

Con los avances en las técnicas endoscópicas, el tratamiento de la infección por *H. pylori* y la comercialización de nuevos AINE con menor gastrolesividad, en la última década se ha visto disminuida la incidencia de HGIA. Aún así, la incidencia en nuestro medio se sitúa en torno a los 100 casos por cada 100.000 habitantes, y sigue siendo un proceso con alta morbilidad y coste sanitario ya que afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas [Tielleman y cols. 2015]. Estudios previos estiman que más del 60% de las HGIA no varicosas afectan a pacientes mayores de 60 años y aproximadamente el 20% a mayores de 80 años [Loperfido y cols. 2009, Marmo y cols. 2008]. Esto se debe principalmente a que los pacientes de edad avanzada en general tienen más enfermedades comórbidas, presentan una mayor prevalencia de consumo de ácido acetilsalicílico y AINE, y muestran mayor inestabilidad hemodinámica [Lau y cols. 2013]. Además, la incidencia es dos veces mayor en los hombres que en las mujeres [Longstreth 1995]. Se calcula que en EEUU la HGIA es la causa de hasta 700.000 visitas médicas con un coste de 1400 millones de dólares [Everhart & Ruhl 2009].

A su vez, la hemorragia digestiva, puede dividirse en alta y baja. La hemorragia digestiva alta es más común que la hemorragia digestiva baja. En un estudio realizado en España, la incidencia de hospitalización por hemorragia digestiva alta fue seis veces más común que la hemorragia gastrointestinal baja [Lanas y cols. 2005].

### 1.1.3. Mortalidad

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la HGIA sigue siendo una patología que conlleva una alta morbilidad y mortalidad. La mortalidad global de HGIA se sitúa entre el 5% y el 14%, aunque la mayoría de los estudios realizados en los Estados Unidos, Europa, y Asia estos valores están cercanos al 5% [Marmo y cols. 2008, Hearnshaw y cols. 2011, Sung y cols. 2010, Del Piano y cols. 2013, Rotondano 2014]. Una revisión sistemática de 18 estudios mostró tasas de mortalidad por HGIA aguda que van desde 1,1% en Japón al 11% en Dinamarca [Jairath y cols. 2012]. La mortalidad por HGIA en diferentes partes del mundo es variable y difícil de evaluar, principalmente debido a las diferencias en las metodologías de diagnóstico y poblaciones estudiadas. Serían necesarias normas uniformes en la presentación de informes de datos sobre HGIA para que fueran realmente útiles para realizar comparaciones y permitir una mejor comprensión de las causas de mortalidad.

#### 1.1.3.1. Reducción de la mortalidad y la incidencia

En un estudio que analizó las altas hospitalarias tras HGIA de más de 3 décadas 1979-2009, se observó que el riesgo de mortalidad por HGIA disminuyó más del 50% (5,2% en el primer decenio hasta el 2,3% en el tercero). La HGIA causada por úlceras gástricas y gastritis mostró la mayor disminución y el descenso más pronunciado en la mortalidad durante el primer día de hospitalización, especialmente en pacientes con fallo cardíaco y renal [Taefi y cols. 2013, Abougergi y cols. 2014]. En otro estudio reciente en el que se analizaban las tendencias en la incidencia de mortalidad y hospitalización por HGIA en Estados Unidos entre 2001-2009, confirmó que la letalidad de la hemorragia ajustada por edad y género es baja (2,5%), y que aunque aumenta con la edad, sigue siendo inferior al 5%, incluso en pacientes ancianos [Laine y cols. 2012].

Aunque no está bien definido, es probable que la reducción de la incidencia de *H. pylori* y las estrategias de prevención en el consumo de AINE hayan llevado a la disminución de la incidencia de HGIA [Lanas y cols. 2011]. Si bien, la disminución de la mortalidad sea debida probablemente a los avances en el tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) combinados con terapias endoscópicas más efectivas y un menor tiempo hasta la primera endoscopia. Existen datos publicados que indican que las tasas de la endoscopia, endoscopia temprana y terapia endoscópica se

han incrementado sustancialmente en los últimos 20 años [Abougergi y cols. 2014]. Además, la mejora de la atención en los servicios de urgencias, de la atención geriátrica, y de los cuidados críticos también han contribuido a la disminución de la mortalidad por HGIA [Taefi y cols. 2013].

### **1.1.3.2. Mortalidad por hemorragia gastrointestinal no ulcerosa**

Un estudio prospectivo, multicéntrico en 3.207 pacientes con HGIA no ulcerosa ha documentado un riesgo de muerte similar al asociado al sangrado por úlceras pépticas [Marmo y cols. 2014]. En este estudio la mortalidad fue del 9,8% por neoplasia, 4,8% por pacientes con síndrome de Mallory-Weiss, 4,8% por las lesiones vasculares y 4,4% por erosiones gastroduodenales, similares a los encontrados para las úlceras tanto gástricas como duodenales. El principal factor de riesgo de mortalidad fue el ASA score, escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, que estima el estado físico preoperatorio. Tras ajustar la mortalidad por la puntuación ASA, el diagnóstico endoscópico no tuvo ningún impacto sobre la mortalidad, lo que sugería que las causas de sangrado no ulcerosas conllevan un riesgo de mortalidad similar al de las úlceras pépticas. Por lo tanto, el origen de la hemorragia gastrointestinal parece no ser un factor determinante de la mortalidad por HGIA.

### **1.1.3.3. Mortalidad por comorbilidades**

En un estudio realizado por Marmo y cols., se pudo observar que la mortalidad por HGI es muy dependiente de las comorbilidades de los pacientes; estas comorbilidades y la edad auguran un peor pronóstico [Marmo y cols. 2014]. Se han desarrollado diferentes calculadoras que pueden predecir la mortalidad por HGIA, el sistema de puntuación de Rockall es uno de los sistemas con mayor validez [Wang y cols. 2013]. La evidencia actual indica que la mayoría de las muertes por sangrado ligado a la úlcera péptica no son una consecuencia directa de la propia úlcera sangrante, sino que se derivan de fallos multiorgánicos, patologías cardiopulmonares o neoplasias en fases terminales. Estas evidencias sugieren que la mejora de los tratamientos actuales para la úlcera sangrante puede tener un impacto limitado sobre la mortalidad a menos que se desarrollan terapias de apoyo para la manejo global de estos pacientes [Sostres & Lanás 2011]. En un estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron más de 10.000

casos de hemorragia por úlcera péptica la mortalidad global fue del 6,2%. En este estudio se detectó que aproximadamente el 80% de los pacientes fallecidos murió por causas no relacionadas con el sangrado [Sung y cols. 2010]. Según la evidencia actual los principales factores de riesgo de mortalidad después de HGIA no varicosa son: la edad, inestabilidad hemodinámica al ingreso y presencia de comorbilidades graves y potencialmente mortales [Barkun y cols. 2004, Marmo y cols. 2008, Hearnshaw y cols. 2011, Wysocki y cols. 2012, Del Piano y cols. 2013, Lau y cols. 2013, Rosenstock y cols. 2013].

Un metaanálisis de 16 estudios [Leontiadis y cols. 2013] muestra que el riesgo de mortalidad hospitalaria a los 30 días es significativamente mayor en los pacientes con comorbilidad que en aquellos sin comorbilidades (RR 4,44; IC95% 2,45-8,04). Además, se determinó que los pacientes con tres o más comorbilidades tienen un mayor riesgo de éxitus que los que tenían una o dos (RR 3,46; IC95% 1,34-8,89). Las comorbilidades individuales que presentan un riesgo más elevado de éxitus son la enfermedad hepática, la renal y las enfermedades neoplásicas (RR entre 4,04 y 6,33); por encima de las enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y diabetes (RR de 2,39, 2,45, y 1,63, respectivamente).

Todos estos resultados son de gran interés puesto que casi dos tercios de los pacientes con HGIA tienen una o más comorbilidades [Marmo y cols. 2008, Barkun y cols. 2004, Hearnshaw y cols. 2011, Marmo y cols. 2010] y como se ha visto la presencia comorbilidades se asocia de forma significativa con un aumento de la mortalidad en los pacientes con hemorragia por úlcera péptica.

En estudios en los que se valoró la mortalidad por hemorragia en pacientes con *cirrosis* se observó que cuando este tipo de pacientes presentan una HGIA no varicosa tienen una mortalidad hospitalaria significativamente mayor que los pacientes sin cirrosis [González-González y cols. 2011].

La *insuficiencia renal* también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la HGIA. Las tasas de HGIA no varicosa entre los pacientes sometidos a diálisis no han disminuido en los últimos 10 años [Yang y cols. 2012]. La mortalidad a 30 días se sitúa entre el 4,8% y el 13,7%, con un riesgo 2 veces mayor de muerte en la úlcera péptica con sangrado en pacientes con enfermedad renal terminal en comparación con aquellos sin enfermedad [Weng y cols. 2013, Parasa y cols. 2013].

#### 1.1.3.4. Mortalidad por sangrado intrahospitalario

El *sangrado intrahospitalario* afecta a una gran parte de los pacientes ingresados [van Leerdam 2008, Müller y cols. 2009, Marmo y cols. 2014, Holster & Kuipers 2012], generalmente es sangrado de tipo no varicoso, que se asocia con peor evolución, con tasas de mortalidad de hasta el 26% [Loperfido y cols. 2009, Marmo y cols. 2008, Barkun y cols. 2004, Hearnshaw y cols. 2011, Müller y cols. 2009, Marmo y cols. 2010]. Sin embargo, las razones del aumento de la mortalidad en este subgrupo de pacientes no se han identificado consistentemente.

Datos recientes de un estudio realizado en Italia demuestran que el riesgo de éxitus por *sangrado intrahospitalario* es significativamente mayor que el de pacientes externos (OR 2,44; IC95% 1,57-3,79). La inestabilidad hemodinámica en la presentación y la presencia de comorbilidad grave fueron los principales predictores de mortalidad por sangrado intrahospitalario [Marmo y cols. 2014]. Sin embargo, actualmente las guías de práctica clínica en los pacientes que desarrollan HGIA no varicosa derivan de los estudios sobre el sangrado ambulatorio, puesto que se dispone de pocos datos acerca de la hemorragia intrahospitalaria y la gestión de la misma [Barkun y cols. 2010, Gralnek y cols. 2008, Sung y cols. 2011, Laine & Jensen 2012].

#### 1.1.3.5. Mortalidad por hemorragias gastrointestinales altas recurrentes

El empleo combinado de la hemostasia endoscópica y la terapia adyuvante de supresión de ácido ha reducido la tasa de hemorragias recurrentes a menos del 10% [Marmo y cols. 2010, Sung y cols. 2010, Del Piano y cols. 2013]. Debido a que la mayoría de los pacientes con HGIA no varicosa son de edad avanzada, usuarios de AINE y/o AAS, y con múltiples comorbilidades, el esfuerzo por reducir más esta tasa de resangrado es una tarea difícil [Sung y cols. 2010]. En este grupo de pacientes con *hemorragias recurrentes* el riesgo de mortalidad también es mayor.

### 1.1.4. Estudios de diagnóstico

Los pacientes con HGIA habitualmente presentan hematemesis (vómitos con sangre o en posos de café) y/o melena (heces negras o alquitranadas) [Srygley y cols. 2012]. El manejo de este tipo de pacientes se basa en: i) una evaluación inicial para determinar la gravedad de la hemorragia, identificar las fuentes potenciales de sangrado y determinar si existe algún condicionante que pueda afectar al tratamiento posterior, y ii) los estudios de diagnóstico que tienen como objetivo tanto el diagnóstico como, cuando sea posible, el tratamiento del trastorno específico. La endoscopia digestiva alta es la modalidad diagnóstica de elección para HGIA [Jutabha & Jensen 1996, Adang y cols. 1995].

#### 1.1.4.1. La endoscopia digestiva alta

La endoscopia tiene una alta sensibilidad y especificidad para la localización e identificación de lesiones sangrantes en el tracto gastrointestinal superior. Además, una vez ha sido identificada la lesión sangrante, la endoscopia terapéutica puede lograr la hemostasia aguda y prevenir hemorragias recurrentes en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los casos de pacientes con sospecha de HGIA se recomienda la endoscopia temprana (dentro de las 24 horas).

Los hallazgos endoscópicos en pacientes con úlceras pépticas se pueden describir utilizando la clasificación Forrest [Forrest y cols. 1974, Laine y cols. 1994]. Los hallazgos incluyen: sangrado “a chorro” o “babeante” (clase Ia-Ib); vaso visible no sangrante (clase IIa); coágulo rojizo adherido (clase IIb); manchas o coágulos negros planos (clase IIc); y fondo de fibrina, con ausencia de estigmas (clase III). La apariencia endoscópica ayuda a determinar qué lesiones requieren tratamiento endoscópico.

En pacientes en los que la sangre impide visualizar el origen de la hemorragia, se puede requerir una segunda endoscopia para establecer un diagnóstico y aplicar la posible terapia, pero esta segunda exploración endoscópica no es recomendable hacerla de rutina ya que la endoscopia es una técnica no exenta de complicaciones. Los riesgos asociados a la endoscopia incluyen aspiración, reacciones adversas propias de la sedación consciente, perforación, y el aumento de sangrado al intentar la intervención

terapéutica. Antes de someterse a una endoscopia los pacientes necesitan estar hemodinámicamente estables.

#### **1.1.4.2. La endoscopia temprana**

Los estudios realizados hasta el momento no han llegado a conclusiones fiables para determinar si la aplicación de la endoscopia temprana para la estratificación del riesgo y el tratamiento reduce la utilización de recursos o afecta a los resultados del paciente [Bjorkman y cols. 2004, Sarin y cols. 2009, Tsoi y cols. 2009, Tsoi y cols. 2012, Wysocki y cols. 2012]. Mientras que algunos estudios han demostrado una menor utilización de recursos y mejores resultados clínicos desde la primera endoscopia [Tsoi y cols. 2012, Wysocki y cols. 2012], otros estudios realizados no han demostrado mejoras [Bjorkman y cols. 2004].

En un ensayo clínico aleatorizado de Bjorkman y cols., realizado para evaluar la eficacia de la endoscopia temprana, se asignaron 93 pacientes ambulatorios con HGIA a endoscopia urgente (antes de la hospitalización) o endoscopia electiva después de la admisión [Bjorkman y cols. 2004]. Tras la realización de las endoscopias se le proporcionaba al médico los resultados y una recomendación sobre la situación del paciente. Los resultados del ensayo mostraron que el momento de la endoscopia no afectó a la utilización de recursos o resultados de los pacientes. El ensayo finalmente concluye que para que la endoscopia temprana reduzca la utilización de recursos, la estratificación debe traducirse en cambios en el manejo del paciente.

En un estudio retrospectivo en el que se empleó una base de datos de admisiones de pacientes hospitalizados, se observan beneficios en la realización de la endoscopia temprana (definida como la endoscopia durante las primeras 24 horas) [Wysocki y cols. 2012]. El estudio evaluó a 35.747 adultos con HGIA por varices y 435.765 adultos con HGIA no varicosa. En los pacientes con hemorragia aguda por varices, la mortalidad hospitalaria fue del 8,3% para los que se sometieron a una endoscopia digestiva alta dentro del primer día de admisión y del 15,3% para los que no se sometieron a endoscopia ( $OR_{ajustado}$  1,18; IC95% 1,08-1,31). En los pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa, las tasas de mortalidad fueron del 2,5% y el 6,6%, respectivamente ( $OR_{ajustado}$  1,32; IC95% 1,26-1,38). Una importante limitación de este estudio es que se diferenció entre los pacientes que fueron admitidos con HGIA de

aquellos que desarrollaron HGIA durante el ingreso (a la mayoría de éstos últimos la endoscopia se les realizó a las 24 horas de la admisión hospitalaria). Este hecho, podría sesgar los resultados hacia una mayor mortalidad en los individuos que no se sometieron a la endoscopia temprana ya que los pacientes que desarrollan sangrado intrahospitalario tienen mayores tasas de mortalidad [Hearnshaw y cols. 2011].

Otro estudio que sugiere un beneficio respecto a la mortalidad incluyó 8.222 pacientes con hemorragia digestiva alta [Tsoi y cols. 2012]. Los pacientes que fallecieron tuvieron un tiempo de espera significativamente más largo hasta la endoscopia que los que sobrevivieron (1,65 días frente a 0,95 días;  $OR_{ajustado}$  1,10;  $IC95\%$  1,06-1,14).

En cualquier caso, la endoscopia es el método diagnóstico de elección ante una HGIA y los resultados parecen indicar que cuanto antes se realice mejores resultados se obtienen.

#### **1.1.4.3. Otras pruebas de diagnóstico**

Otras pruebas diagnósticas para la HGIA incluyen la angiografía y la exploración de glóbulos rojos previamente marcados, ambas sirven para detectar sangrado activo [Barth 1995, Emslie y cols. 1996]. También resulta de interés el uso de la cápsula endoscópica en pacientes que ingresan en el servicio de urgencias con sospecha de hemorragia digestiva alta. La cápsula endoscópica (que tiene un tiempo de grabación de 20 minutos) se puede proporcionar en el servicio de urgencias y revisar inmediatamente para evidenciar un sangrado. La confirmación de la presencia de sangre en el estómago o el duodeno, puede ayudar a la selección de pacientes e identificar a los más susceptibles de beneficiarse de la endoscopia temprana [Meltzer y cols. 2013a, Meltzer y cols. 2013b, Chandran y cols. 2013].

La colonoscopia se utiliza generalmente para pacientes con hematoquecia y una endoscopia digestiva alta negativa, a menos que se haya identificado una fuente alternativa para el sangrado. Además, a los pacientes con melenas y una endoscopia negativa se les suele realizar una colonoscopia para descartar una hemorragia de colon derecho.

## 1.2. Factores de riesgo asociados a la hemorragia gastrointestinal alta

La patogenia de la HGIA, y en particular de la úlcera péptica, obedece a mecanismos fisiopatológicos multifactoriales. Algunos son más comunes o conocidos como la infección por *H. pylori* o los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros, menos habituales o desconocidos [Sostres y cols. 2011].

### 1.2.1. El consumo de antiinflamatorios no esteroideos

En España existen, hoy en día, 34 principios activos comercializados de AINE y más de 350 especialidades farmacéuticas diferentes. Según la clasificación de fármacos ATC<sup>1</sup>, los AINE que se administran vía oral se agrupan en el subgrupo M01A “antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos”, excepto aquellos analgésicos y antipiréticos derivados del ácido salicílico que pertenecen al grupo N02BA. En función de su estructura química, se dividen en ocho grupos. En la tabla 1, se presentan dichos grupos con sus principios activos más representativos.

Tabla 1. Grupos farmacológicos de AINE

Grupos farmacológicos	Principio activo más representativo
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
Derivados enólicos	
Pirazolonas	Metamizol
Pirazolidindionas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam, Meloxicam
Derivados acéticos	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco, Aceclofenaco
Piranoidoacético	Etodolaco
Otros	Sulindaco, Tolmetina
Derivados propiónicos	Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
Derivados antranílicos	Ácido Mefenámico
Derivados nicotínicos	Clonixina
Coxibs	Celecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib*, Valdecoxib*
Otros	Nimesulida*, Nabumetona

Fuente: Estany-Gestal 2012.

\*Retirado del mercado

<sup>1</sup>El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (*Anatomical, Therapeutic and Chemical classification system*) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados por grupos terapéuticos. Este sistema fue instituido por la Organización Mundial de la Salud, y ha sido adoptado en Europa. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco.

El informe de consumo de AINE en España publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2014 [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014], y que abarca el periodo de 2000 a 2012, refleja que el consumo de AINE en España ha pasado de 38,7 dosis diarias definidas por 1000 habitantes/día (DHD) en el año 2000 a 49,0 DHD en el año 2012, lo que supone un incremento del 26,5%.

Los derivados arilpropiónicos han sido el grupo de AINE más consumido, con 13,1 DHD en 2000 y 31,9 DHD en 2012 (incremento del 143,7%). El ibuprofeno fue el principio activo más utilizado en términos absolutos y su consumo aumentó de 6,2 DHD en 2000 a 26,5 DHD en 2009. El diclofenaco fue el segundo AINE más consumido a lo largo del periodo de estudio, después de ibuprofeno. El consumo de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB) ha fluctuado a lo largo del periodo 2000-2012. A partir del año 2006 el consumo de COXIB (celecoxib y etoricoxib) se incrementa, alcanzado 7,2 DHD en 2012, representando el 14,7% del consumo de total de AINE en 2012.

Los AINE, incluido el AAS a dosis bajas, son una causa común de ulceración gastrointestinal [Scheiman 1994, Bretagne & Raoul 1995, Bjorkman & Kimmey 1995, Lanás y cols. 2005, Lanás y cols. 2011, De Berardis y cols. 2012]. Este grupo de fármacos inducen daños tanto por efectos locales como sistémicos por la inhibición de prostaglandinas. La mayoría de estas úlceras son asintomáticas y no complicadas. Sin embargo, en pacientes ancianos con antecedentes de úlcera sangrante tienen un aumento en el riesgo de resangrado y complicaciones [Hansen y cols. 1996, Koch y cols. 1996, Smalley y cols. 1995].

Desde el principio del uso del AAS y otros AINE se ha reconocido la existencia de algunos efectos secundarios en el tracto gastrointestinal. En 1938, se publicó la primera descripción de la incidencia de úlceras y otras lesiones gástricas observadas en gastroscopias de usuarios de AAS, lo que llevó a la conclusión de que los síntomas gastrointestinales del empleo de aspirina podrían ir acompañados de lesión franca de la mucosa [Douthwaite & Lintott 1938.]. Mediante estudios observacionales posteriores se pudo confirmar la asociación del empleo de AAS y otros AINE con estas complicaciones gastrointestinales y otras más graves, como perforación, hemorragia, obstrucción e incluso la muerte [Wolfe y cols. 1999]. Además de los efectos adversos gastrointestinales propios de estos fármacos, estas complicaciones se pueden ver

agravadas por sus efectos antiplaquetarios que favorecen el sangrado, especialmente cuando se utilizan en combinación con otros AINE, en dosis más altas, por períodos más largos de tiempo, en mayores de 60 años, sujetos con antecedentes de úlcera o en combinación con anticoagulantes u otros medicamentos antiplaquetarios [McCarthy 2001]. En términos generales, y según resultados de diferentes estudios se estima que el consumo de AINE aumenta en 4 veces el riesgo de desarrollar HGIA [Lanas y cols. 2006] y que la tercera parte de los ingresos hospitalarios por HGIA son atribuibles al consumo de AINE [Laporte y cols. 2004].

Este riesgo de hemorragia no es igual en todos los AINE, existen principios activos que se asocian a mayor riesgo. En una metanálisis en el que se incluyeron 28 estudios (3 estudios de cohortes, 10 estudios de casos y controles anidados y 15 estudios de casos y controles) se analizó el riesgo de HGIA específico para dieciséis principios activos de AINE. Los resultados de este meta-análisis confirmaron la variabilidad individual del riesgo entre los AINE. Se observaron los riesgos más bajos para el uso de celecoxib, aceclofenaco e ibuprofeno (RR de 1,5, de 1,6 y de 1,8, respectivamente), y la más altos para el uso de piroxicam, ketorolaco y azapropazona (RR de 4,5, de 6,0 y de 18,5, respectivamente). El resto de AINE incluidos en el estudio presentaron un riesgo intermedio, entre 2 y 4. Estos principios activos fueron: rofecoxib, sulindaco, diclofenaco, meloxicam, nimesulida, ketoprofeno, tenoxicam, naproxeno, indometacina y diflunisal [Castellsague y cols. 2012].

### **1.2.2. La automedicación con antiinflamatorios no esteroideos**

La automedicación es una forma moderna de autocuidado que está adquiriendo mayor importancia en todo el mundo debido a la disminución de la cobertura farmacéutica y al aumento de la presencia de los medicamentos en los medios de comunicación [Figueiras y cols. 2000]. Según la Organización Mundial de la Salud, la automedicación es una práctica que tendría cabida dentro de los cuidados [WHO 2000, WHO 1998, Maguire 2013], pero para que sea beneficiosa deben emplearse fármacos seguros y a las dosis adecuadas [Stosic y cols. 2011].

Los AINE son uno de los grupos terapéuticos más empleados en todo el mundo y su uso en los últimos años se ha incrementado [Wilcox y cols. 2005, De Abajo y cols. 2005, Kaufman y cols. 2002], debido, en parte, a la automedicación [Carrasco-Garrido y

cols. 2008]. A pesar de que los AINE generalmente son bien tolerados, sus efectos adversos gastrointestinales tienen una prevalencia elevada, y pueden incrementar de forma considerable tanto la morbilidad como la mortalidad del paciente [Castellsague y cols. 2012].

Durante los últimos años, se han publicado varios estudios que analizan los patrones de automedicación con AINE [Stosic y cols. 2011, Wilcox y cols. 2005, Kaufman y cols. 2002] así como muchos trabajos acerca de los riesgos digestivos de consumir estos fármacos [Castellsague y cols. 2012]. Sin embargo, hasta el momento, hay pocos estudios que evalúen el riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE en automedicación. La mayoría de estos trabajos consideran automedicación con AINE al consumo de estos fármacos a dosis iguales o inferiores a las recomendadas para especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP). De esta manera, también se está considerando como automedicación con AINE a los fármacos que han sido prescritos a dosis bajas [Michels y cols. 2012]. Aún así, y a pesar de las diferentes metodologías empleadas varios estudios han detectado un riesgo estadísticamente significativo de HGIA en consumidores de ibuprofeno como OTC dos veces mayor frente a no consumidores de ibuprofeno, o de más de 4 veces en consumidores de naproxeno o diclofenaco OTC [Michels y cols. 2012].

Existen factores que pueden modificar el riesgo de HGIA como la indicación, el patrón de uso, los antecedentes de HGIA, o el uso concomitante de otros medicamentos, que pueden ser conocidos por el prescriptor y desconocidos por el paciente o el farmacéutico [Wolfe y cols. 1999, Lanás y cols. 2007], de ahí que en algunos casos, los pacientes al automedicarse se estén sometiendo a un incremento del riesgo sin ser conscientes.

### **1.2.3. Consumo de antiinflamatorios no esteroideos en gripes y resfriados**

El "resfriado común" es una infección del tracto respiratorio superior, asociada habitualmente al virus *rinovirus*, aunque entre un 10-15% de los resfriados son causados por el virus de la gripe. El resfriado común se suele presentar con secreción nasal, tos, dolor de garganta y escalofríos, aunque de vez en cuando pueden aparecer otros síntomas acompañantes, como fiebre, conjuntivitis, dolor de cabeza, dolores musculares o fatiga. Los síntomas de la gripe son similares pero generalmente más severos, con tos

prominente, fiebres continuas, e incluso problemas gastrointestinales. Sin embargo, ambas patologías se pueden confundir en su inicio. El resfriado común, a diferencia de la gripe, tiene síntomas leves que por lo general se trata con un exceso de especialidades farmacéuticas publicitarias sin prescripción médica. Entre ellos se encuentran los AINE, que si bien reducen los síntomas no acortan ni previenen la enfermedad [McCarthy 2012].

En un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaba la tolerabilidad de ibuprofeno (hasta 1,2 g/día), la aspirina y el paracetamol (ambos hasta 3 g/día) durante siete días (como máximo), en pacientes con molestias leves a moderadas resultantes de los síntomas del resfriado, gripe o dolor de garganta (n=2.815), y cuyo resultado principal era la tasa de eventos adversos significativos, se observó que para el ibuprofeno, la aspirina y el paracetamol estas tasas fueron de 12,0%, 15,7% y 12,3%, respectivamente. El ibuprofeno fue significativamente mejor tolerado que la aspirina (p=0,02) y su tolerabilidad comparable a la del paracetamol. Lo mismo ocurría en los eventos totales del sistema digestivo y para el dolor abdominal y dispepsia. En este estudio se concluía que, en los pacientes con resfriado y dolor de garganta, el ibuprofeno es tan bien tolerado como el paracetamol y ambos son mucho mejor tolerados que la aspirina [Moore y cols. 2002].

En dos revisiones sistemáticas con metanálisis de ensayos clínicos recientes, en las que se pretendía determinar la efectividad y seguridad de los AINE frente a placebo (y otros tratamientos) en pacientes con signos o síntomas de resfriado común, se observó que el consumo de AINE no aumentaba el riesgo de efectos adversos de forma significativa. En una de ellas se incluyeron dos artículos en el metanálisis y se obtuvo un RR 2.94 (IC95% 0,51-17,03) [Kim y cols. 2015] para cualquier tipo de evento adverso. Solo se observaron 5 pacientes con molestias gastrointestinales, 2 en el grupo que consumía AINE y tres en el grupo placebo. En la revisión de Choi y cols., en la que se comparaban AINE frente a paracetamol, se identificaron 5 estudios, aunque sólo dos reportaron eventos adversos. El análisis se realizó para eventos adversos en general, pero destacan que son casi todos relacionados con molestias gastrointestinales. El riesgo relativo de eventos adversos tampoco fue significativo (RR 1,14; IC95%, 0,93-1,40). [Choi y cols. 2013].

Aunque los resultados observados en los estudios previos son semejantes, todos ellos provienen de ensayos clínicos en los que se han reportado pocos eventos adversos,

y tanto los criterios de inclusión como los de exclusión relativamente estrictos, por lo que sería necesario estudiar estas exposiciones en condiciones reales de uso, cuando el consumo se hace en forma de automedicación y/o en combinación con otros medicamentos, especialmente con otros AINE.

#### **1.2.4. Ácido acetilsalicílico antiagregante plaquetario**

Para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, o con múltiples factores de riesgo, se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico [US Preventive Services Task 2009]. Sin embargo, el uso regular de AAS se asocia con un mayor riesgo de HGIA. Un metanálisis reciente encontró un riesgo de sangrado gastrointestinal aproximadamente dos veces mayor en los individuos que utilizan regularmente ácido acetilsalicílico en comparación con el placebo; sin diferencias entre el consumo de 75 a 162,5 mg/día y de 162,5 a 325 mg/día [McQuaid & Laine 2006]. Los principales factores de riesgo de HGIA entre los usuarios de AAS en dosis bajas, son similares a los de los AINE en dosis normales, e incluyen: una historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal; la edad avanzada; el uso concomitante de AINE, incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y AAS a altas dosis; el uso concomitante de anticoagulantes u otros inhibidores de la agregación plaquetaria y la presencia de comorbilidades médicas graves [Valkhoff y cols. 2012].

Estudios epidemiológicos basados en datos poblacionales confirman que el uso de dosis bajas de AAS, AINE, anticoagulantes, y la combinación de los mismos se asocian de forma significativa con HGIA [Marmo y cols. 2008, Marmo y cols. 2010, Barkun y cols. 2004, Hearnshaw y cols. 2011, Sung y cols. 2010, Del Piano y cols. 2013]. Comparando datos de Italia y Reino Unido, la proporción de pacientes con HGIA que consumen AINE o agentes antiplaquetarios (46,4% vs. 44,2%) fue casi idéntica [Loperfido y cols. 2009, Barkun y cols. 2004]. En un estudio de investigación de registros de Atención Primaria en España en más de 660.000 sujetos se estudio el riesgo de HGIA asociada al consumo de AAS, obteniendo un aumento en el riesgo con el consumo de AAS a baja dosis (RR 1,74; IC95% 1,37-2,21), otros fármacos antiplaquetarios (RR 1,73; IC95% 1,27-2,36), y anticoagulantes orales (RR 2,00; IC95% 1,44-2,77) [de Abajo y cols. 2013].

Debido a estos hallazgos, a los consumidores de AAS en dosis bajas se les debería realizar un estudio individual del riesgo y si fuera necesario recomendar el empleo de gastroprotectores. El empleo de inhibidores de la bomba de protones parece mejor para la prevención del sangrado por úlcera recurrente que la retirada del tratamiento en pacientes con AAS a dosis bajas [Barkun y cols. 2010].

### 1.2.5. *Helicobacter pylori*

*H. pylori* es una bacteria que infecta la mucosa gástrica superficial y parece que se transmite por vía fecal-oral. La bacteria generalmente no invade el tejido gastroduodenal; en su lugar, hace que la mucosa subyacente sea más vulnerable a los daños del ácido péptico mediante la interrupción de la capa mucosa, liberando enzimas y toxinas, y adhiriéndose al epitelio gástrico. Además, la respuesta inmune del huésped a *H. pylori* incita una reacción inflamatoria que perpetúa aún más la lesión tisular. La inflamación crónica inducida por *H. pylori* altera la fisiología de la secreción gástrica en diversos grados y conduce a la gastritis crónica que, en la mayoría de los individuos, es asintomática y no progresa. Sin embargo, en algunos casos la secreción gástrica alterada junto con la lesión de los tejidos conduce a la aparición de la úlcera péptica. En otros casos, la gastritis progresa a atrofia, metaplasia intestinal, y eventualmente a carcinoma gástrico o rara vez, debido a la estimulación inmune persistente de tejido linfóide gástrico, a linfoma gástrico [Nakamura y cols. 1997, Parsonnet y cols. 1994, Pajares 1995, Shibata y cols. 1996].

La infección por *H. pylori* se encuentra entre el 43% a 56% de pacientes con hemorragia por úlcera péptica [Marmo y cols. 2008, Barkun y cols. 2004, Hearnshaw y cols. 2011, Enestvedt y cols. 2008, Holster & Kuipers 2012]. Aunque la verdadera prevalencia de *H. pylori* en la úlcera péptica sangrante probablemente está subestimada. En un reciente meta-análisis de 71 estudios, en el que se incluyen 8.496 pacientes, la prevalencia media de la infección por *H. pylori* en la hemorragia por úlcera péptica fue del 72% [Sánchez-Delgado y cols. 2011].

La incidencia de las úlceras sangrantes idiopáticas *H. pylori* negativo (es decir, las que no están relacionadas con AINE u otros medicamentos gastrolesivos) va en aumento. Estas úlceras sangrantes representan el 16,1% de los pacientes ingresados por HGIA y el 42,4% de los pacientes con sangrado intrahospitalario [Hung y cols. 2005].

En un estudio de la Universidad de Texas, los pacientes sin infección por *H. pylori* tenían más condiciones médicas comórbidas y puntuaciones en el índice de comorbilidad de Charlson significativamente mayores que aquellos con *H. pylori*. El sangrado recurrente en los primeros 30 días fue más frecuente (11% vs. 5%;  $p=0,009$ ) y la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente mayor en comparación con los pacientes *H. pylori* positivos [Chason y cols. 2013].

Las guías actuales recomiendan las pruebas para la infección por *H. pylori* entre los usuarios de AAS a bajas dosis que están en alto riesgo de desarrollar úlceras, porque la incidencia de nuevas hemorragias a largo plazo con el uso de AAS se reduce tras la erradicación del *H. pylori* [Barkun y cols. 2010]. Esto fue confirmado por un reciente estudio prospectivo realizado en Hong Kong [Chan y cols. 2013], en el que la incidencia de úlcera sangrante en una cohorte con *H. pylori* erradicado no difirió significativamente de la de la cohorte de riesgo promedio (sin antecedentes de úlceras).

La erradicación de *H. pylori* se debe llevar a cabo en todos los pacientes diagnosticados con la infección y que presentan úlcera péptica para prevenir la recurrencia de la úlcera y/o hemorragia [Soll 1996, Hopkins y cols. 1996]. En una revisión en la que se incluyeron 19 estudios, las tasas de recurrencia en pacientes con *H. pylori* erradicado en comparación al no erradicado fue de 6% frente a 67% de las úlceras duodenales y 4% frente a 59% para las úlceras gástricas [Hopkins y cols. 1996]. Varias pautas de múltiples fármacos (por lo general una combinación de antibióticos y un agente antisecretor) tienen tasas de erradicación en el intervalo del 80 al 90 por ciento [Walsh & Peterson 1995].

### **1.2.6. *Anisakis simplex***

La anisakiasis es una enfermedad re-emergente en todo el mundo, producida por el consumo de pescado crudo, ligeramente cocido, ahumado o marinado que contenga las larvas infectantes del género *Anisakis* [Audicana & Kennedy 2008, Valiñas y cols. 2001]. La mayoría de los casos de anisakiasis en humanos se han reportado en Japón [Ishikura y cols. 1993, Yasunaga y cols. 2010], pero ha habido un aumento en la frecuencia de infecciones por *Anisakis* en otras partes del mundo, como Europa [Bouree y cols. 1995, Pampiglione y cols. 2002], los EEUU, [Deardorff y cols. 1991, Hockberg & Hamer 2010] y Canadá [Couture y cols. 2003].

Dependiendo del lugar de la infección y de los síntomas clínicos predominantes, las infecciones agudas por *Anisakis* pueden clasificarse como anisakiasis gástrica, anisakiasis gastro-alérgica y anisakiasis intestinal. En las anisakiasis gástricas e intestinales, predominan los síntomas gástricos o abdominales severos, mientras que en la anisakiasis gastro-alérgica son más importantes los síntomas alérgicos, que van desde la urticaria leve al shock anafiláctico [Daschner y cols. 2000, Daschner y cols. 2010]. Sin embargo, la reciente evidencia de los estudios seroepidemiológicos realizados en España indica que la gran mayoría de los casos de anisakiasis en humanos son asintomáticos, y que la prevalencia de la enfermedad en diferentes regiones españolas varía desde el 0,4% [Valiñas y cols. 2001] a más del 10% de la población [del Rey Moreno y cols. 1997, Puente y cols. 2008].

En los países donde las infecciones por *Anisakis* son más frecuentes, las infecciones agudas de este parásito pueden provocar HGIA [Shibata y cols. 1989]. En comparación con población sana, una elevada seroprevalencia de anticuerpos anti-*Anisakis* se ha asociado a pacientes con sangrado gastrointestinal [Gutiérrez-Ramos y cols. 2000]. Sin embargo, la relevancia de las infecciones previas por *Anisakis simplex* como factor de riesgo de HGIA y su posible interacción con la ingesta de AINE no han sido estudiados hasta el momento.

### **1.2.7. Inhibidores de la bomba de protones**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos cuya acción principal es la reducción efectiva y duradera de la producción de ácido clorhídrico en el medio gástrico [Brunton y cols. 2010]. Pertenecen al subgrupo A02BC de la clasificación ATC (antiulcerosos: inhibidores de la bomba de protones), entre los que se incluyen el omeprazol, su (S)-enantiómero el esomeprazol, el lansoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol. Desde su introducción, a finales de la década de los ochenta, estos agentes inhibidores de la acidez han asumido el papel principal en el tratamiento y prevención de desórdenes ácido-pépticos [Hernández y cols. 2013].

Los IBP, junto con los AINE, se encuentran entre los medicamentos más prescritos y consumidos a nivel mundial [Marlicz y cols. 2014, Haastrup y cols. 2014]. Las indicaciones más comunes de los IBP son el manejo de la dispepsia, el manejo de úlceras gástricas y pépticas, tanto con fines preventivos y terapéuticos en pacientes los

con terapia con AINE a largo plazo, como coadyuvante en el tratamiento para erradicar el *H. pylori* y en el manejo del reflujo gastroesofágico [Longo&Faucy2010].

En pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal y consumidores de AINE es recomendable el empleo de un agente gastroprotector [Barkun y cols. 2010]. Los datos de diferentes estudios realizados en Europa muestran que, aunque aproximadamente en la mitad de los pacientes con una hemorragia por úlcera péptica estaban usando AINE o AAS, solo se empleó un agente gastroprotector entre el 10% y 15% de los pacientes con riesgo de hemorragia [van Leerdam 2008, Enestvedt y col. 2008, Ramsoekh y cols. 2005, Targownik y cols. 2008]. Un estudio realizado en Reino Unido, Italia y los Países Bajos confirmó que el riesgo de HGIA es significativamente mayor en los usuarios de AINE sin adherencia al tratamiento gastroprotector. En 618.684 consumidores de AINE, aquellos con una baja adherencia a la gastroprotección tenían un riesgo 2 veces mayor de HGIA (OR 1,89; IC95% 1,09-3,28) [van Soest y cols. 2011].

Un estudio realizado en Japón evaluó la asociación entre diferentes fármacos antiulcerosos y hallazgos endoscópicos en pacientes ancianos a tratamiento con AINE y AAS a bajas dosis. Los principales resultados fueron el diagnóstico de úlcera abierta en 11% de los pacientes que usaron IBP, 40% en los pacientes con antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, 50% en los que usaron protectores de la mucosa gástrica y 75% de los pacientes que no recibieron ningún tratamiento antiulceroso. Solo los pacientes con IBP tuvieron una incidencia de úlceras significativamente menor que los que no recibieron ningún tratamiento (p=0.012). También la presencia de la variable combinada, úlceras y/o lesiones hemorrágicas, fue significativamente menos frecuente en los pacientes que recibieron IBP que entre los pacientes que recibieron únicamente protectores de la mucosa gástrica y los que no reciben ningún tipo de tratamiento con antiulcerosos (p=0,004) [Sakamoto y cols. 2014].

En una revisión de la Cochrane de 2011 evaluaron la efectividad de los tratamientos más habituales para la prevención de la toxicidad gastrointestinal alta inducida por AINE en ensayos clínicos controlados aleatorios. Se valoró el uso de análogos de prostaglandinas, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>) e IBP. Cuarenta y un ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión, aunque solo seis evaluaban el uso de IBP. Todas las dosis de misoprostol redujeron significativamente el riesgo de úlceras endoscópicas (RR entre 0,17 y 0,39), aunque se observó que causa diarrea en todas las dosis estudiadas. Tanto ARH<sub>2</sub> a doble dosis como los IBP fueron eficaces para reducir

el riesgo de duodenal endoscópica y úlceras gástricas (RR 0,44; IC95%: 0,26-0,74) y (RR 0,40; IC95%: 0,32-,51, respectivamente, para la úlcera gástrica), y eran mejor tolerados que el misoprostol. En ese estudio se comenta que en pacientes con sangrado previo por AINE, el empleo de un inhibidor de la COX-2 es equivalente al uso de AINE más IBP, aunque las tasas de re-hemorragia con ambas estrategias son todavía relativamente altas [Rostom y cols. 2011].

### **1.3. Modelo teórico**

La bibliografía revisada incide en que las HGI tienen un carácter multifactorial. Diversos estudios han mostrado que las HGI están asociadas a factores como las infecciones por diferentes patógenos como *H. pylori*, al consumo de AINE (prescritos y automedicados), así como con otros tratamientos farmacológicos (IBP, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes). Sin embargo, a menudo los resultados son inconsistentes debido a las diferentes metodologías y poblaciones utilizadas. Además, no es posible conocer el peso de cada factor de riesgo ya que los estudios no son del todo comparables por estas diferencias en las metodologías y en las poblaciones. Por ello puede ser de gran interés realizar un estudio que permita conocer el peso que tiene cada factor de riesgo. Además, existen potenciales interacciones (sinérgicas o antagónicas) entre estos factores de riesgo, que aún no han sido evaluadas.



# 2

## **Hipótesis y objetivos**

---



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis

Teniendo en cuenta el modelo teórico nos planteamos las siguientes hipótesis:

**2.1.1.** Existen determinados grupos de principios activos dentro de los AINE que presentan un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales altas, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

**2.1.2.** El consumo de AINE automedicados aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta, y este riesgo se incrementa cuando se combina con el consumo de otros AINE.

**2.1.3.** El consumo agudo de AINE para tratar los síntomas de gripe y resfriado común se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.4.** El consumo de AAS como antiplaquetario para enfermedades cardíacas aumenta el riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.5.** La infección por *H. pylori* se asocia a un mayor riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.6.** La infección por *H. pylori* es un modificador del efecto de la relación entre consumo de AINE y el riesgo de hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.7.** La presencia de anticuerpos anti-*Anisakis* en suero se asocia a un mayor riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.8.** La infección por *Anisakis* es un modificador de efecto de la relación entre el consumo de AINE y el riesgo de hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.9.** El consumo de inhibidores de la bomba de protones se asocia a un efecto protector de hemorragias gastrointestinales altas.

**2.1.10.** El consumo de inhibidores de la bomba de protones es un modificador de efecto de la relación entre el consumo de AINE y las hemorragias gastrointestinales altas.



## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivo general

Evaluar el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a diferentes factores de riesgo y sus interacciones, diferenciando entre úlceras y lesiones gástricas y duodenales.

### 2.2.2. Objetivos específicos

**2.2.2.1.** Estimar el riesgo de hemorragias gastrointestinales altas, úlceras gástricas y úlceras duodenales asociado al consumo de los diferentes grupos de antiinflamatorios no esteroideos.

**2.2.2.2.** Determinar el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado al consumo de AINE en automedicación, diferenciando, si son especialidades farmacéuticas publicitarias o especialidades que, a pesar de necesitar prescripción, se han consumido sin ella.

**2.2.2.3.** Valorar el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a la automedicación con AINE para gripe o resfriado.

**2.2.2.4.** Estimar el incremento de riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a ácido acetilsalicílico consumido como antiplaquetario para enfermedades cardíacas y su interacción con otros AINE.

**2.2.2.5.** Evaluar el incremento de riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a la infección por *H. pylori* y su interacción con el consumo de AINE.

**2.2.2.6.** Valorar el incremento de riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a la infección por *Anisakis simplex* y su interacción con el consumo de AINE.

**2.2.2.7.** Determinar el efecto protector de los inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos antiulcerosos sobre la hemorragia gastrointestinal alta y su interacción con el consumo de AINE.





# 3

## **Material y métodos**

---



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio multicéntrico de casos y controles incidentes en hospitales de cuatro ciudades españolas (Santiago de Compostela, Valladolid, Galdakao y Barcelona). Los pacientes fueron reclutados entre febrero de 2004 y julio de 2006.

Este diseño, de casos y controles, es el que mejor se adapta a los objetivos de nuestro estudio ya que permite estudiar eventos de baja incidencia relativa, como es el caso de las HGI (1,5/1.000 personas-año en población general) [Abougergi y cols. 2014, Lanas y cols. 2005] así como valorar el efecto diferentes exposiciones para el evento de estudio.

#### 3.2. Definición de los sujetos

##### 3.2.1. Criterios de selección de los casos

Se consideraron casos los pacientes mayores de edad con diagnóstico de úlcera gástrica, duodenal o pilórica, lesiones agudas de la mucosa gástrica o duodenitis erosiva (en adelante HGIA), confirmado por endoscopia o cirugía. También se incluyeron sujetos que, aun sin presentar sintomatología clínica de HGIA, se habían sometido a una endoscopia dentro de las primeras 48 horas de ingreso, y en ella aparecían signos de sangrado reciente.

**-Criterios de exclusión primarios:** menores de 18 años, presentar un diagnóstico endoscópico excluible (como síndrome de Mallory-Weiss o varices esofágicas), tener antecedentes patológicos excluibles (haber sufrido un proceso neoplásico o diagnóstico de coagulopatía), HGIA intrahospitalaria, HGIA sin diagnóstico de endoscopia o quirúrgico desde el ingreso hasta el alta, portar una sonda nasogástrica o percutánea y haber residido en el área de estudio menos de 3 meses.

**-Criterios de exclusión secundarios:** rehusar firmar el consentimiento informado, casos ocurridos en fin de semana o periodos cortos de vacaciones dados de alta, éxitus antes de la entrevista, endoscopia realizada posteriormente a las 48h del ingreso, alta de un hospital o que hayan acudido a un centro asistencial durante los 15 días anteriores al

ingreso, estado grave, alteraciones psíquicas (demencia, desorientación...), personas con alteraciones físicas o psíquicas que le impida responder a las preguntas del cuestionario, vivir en una residencia o institución cerrada y no conozca los fármacos que toma, rehúsa contestar la entrevista, no la realiza completamente o la entrevista no resulta fiable, no ha sido posible realizarle la entrevista dentro de los primeros 15 días desde el ingreso.

### **3.2.2. Criterios de selección de los controles**

Por cada caso, fueron reclutados 3 controles emparejados por edad ( $\pm 5$  años), sexo, hospital y fecha de ingreso ( $\pm 3$  meses). Para evitar la selección de controles que pudieran estar asociados a una sobreestimación de la exposición a AINE, los controles fueron reclutados de la unidad de preoperatorio, y se seleccionaron de entre los sujetos que iban a someterse a un proceso clínico menor no doloroso (adenoma de próstata/hiperplasia prostática, hernia, fimosis, orejas en asa, ligadura de trompas, nódulo en tiroides eutiroideo, cataratas, cirugía plástica, lipomas, quiste de cuerdas, septoplastia o varicectomía).

Los principales criterios de exclusión para los controles fueron (1<sup>os</sup> y 2<sup>os</sup>): rehúsa firmar el consentimiento informado, ser menor de 18 años, tener antecedentes patológicos excluibles, portar sonda nasogástrica o percutánea, residir en el área de estudio por un tiempo inferior a 3 meses, estado grave, personas con alteraciones físicas o psíquicas que le impida responder a las preguntas del cuestionario, vivir en una residencia o institución cerrada y no conozca los fármacos que toma, rehúsa contestar la entrevista, no la realiza completamente o la entrevista no resulta fiable.

### **3.3. Recogida de datos**

Se realizaron entrevistas por parte de personal sanitario previamente entrenado a cada uno de los sujetos participantes.

Para la inclusión de los casos se revisaban diariamente los libros de ingresos en urgencias para detectar y registrar todos los ingresos por hemorragia gastrointestinal alta. Posteriormente se revisaban todas las pruebas realizadas en la unidad de endoscopias para confirmar el diagnóstico de los ingresos por HGIA u otros casos no registrados como ingreso por HGIA. Una vez confirmados los criterios endoscópicos el entrevistador acudía a la habitación de paciente para explicarle el estudio mediante una

hoja de información al paciente y pedirle el consentimiento informado para participar. Además de la entrevista se le pedía permiso para recoger una alícuota de sangre y suero de las extracciones que se le hacían por práctica clínica durante su ingreso.

Para la inclusión de los controles se enviaba a la unidad de preoperatorio un listado con las características de los controles que necesitábamos incluir (en base a las características de los casos incluidos). A los sujetos susceptibles de ser controles se les explicaba el estudio y se les pedía el consentimiento para participar en el estudio y acceder al sobrante de la muestra de sangre y suero que se le recogía en el propio preoperatorio. A los que accedían se les entrevistaba en una zona habilitada para tal fin.

La entrevista consistía en un cuestionario muy exhaustivo (diseñado específicamente para el estudio, anexo I) donde se preguntaba por datos sociodemográficos, historia clínica personal, hábitos tóxicos, motivos de admisión (casos), motivo de la cirugía (controles), enfermedades gástricas previas y consumo de fármacos. En la anamnesis farmacológica se preguntaba acerca del consumo de fármacos durante los 2 meses previos, así como la indicación, la dosis a la que se habían consumido y si se los habían recomendado o se los había prescrito un médico. Para recabar toda la información relativa al uso de fármacos también se preguntó por síntomas que habitualmente son tratados con AINE y el modo en el que fueron paliados, y se les mostró un catálogo con las fotografías de los AINE más utilizados (pront-cards), con el fin de facilitar el reconocimiento de los mismos. Durante las entrevistas se permitía la presencia y participación de familiares, aunque sólo eran tenidos en cuenta los datos confirmados por el paciente. A los participantes que no eran capaces de contestar a las preguntas en el momento de la entrevista o no podía recordar alguno de los datos solicitados se le repetía la entrevista en una fecha posterior, o, en el caso de haber sido dado de alta, se le solicitaba permiso para ponernos en contacto por vía telefónica.

### **3.4. Fuente de datos**

El cuestionario empleado era muy exhaustivo y recogía un gran número de variables sobre datos sociodemográficos, historia clínica personal, antecedentes familiares de HGIA, hábitos tóxicos, motivos de admisión (casos), motivo de la cirugía (controles), enfermedades gástricas previas y consumo de fármacos.

*-Datos generales del paciente*

Datos generales: Fecha de nacimiento y edad, sexo, peso, talla, profesión, etnia y años de estudio.

Última asistencia a un centro asistencial: se recogía información sobre la fecha aproximada de la última asistencia o ingreso, el centro y el motivo del ingreso

*-Síntomas antes del ingreso (solo casos)*

Se recogía una por una la información relativa a si se había tenido alguno de los siguientes síntomas y la fecha de inicio de los mismos: a) heces oscuras, pegajosas y malolientes; b) vómitos oscuros / sanguinolentos; c) mareo; d) pérdida de conocimiento; e) sudoración intensa; f) cansancio intenso; g) palidez; h) heces con sangre (descartando hemorroides); i) ardor/acidez/quemazón; j) pesadez/digestión lenta; k) dolor epigástrico.

A partir de los síntomas indicados y de las fechas de inicio se estimaba el día índice de la HGIA.

*-Tipo de control (solo controles)*

A los controles, incluidos de la unidad de preoperatorio, se les preguntaba por el tipo de intervención por la que acudía a la unidad: adenoma de próstata/hiperplasia prostática; hernia no dolorosa; fimosis, orejas en asa, ligadura de trompas, nódulo de tiroides eutiroideo; cataratas; cirugía plástica; lipomas; quiste de cuerdas; septoplastia; varicectomía.

Además se les preguntaba si había dejado de tomar alguna medicación debido a la operación por decisión médica o propia, y de ser así cuál era y cuánto tiempo hacía que la había dejado.

*-Antecedentes personales de sangrado o molestias gástricas*

Se preguntaba sobre antecedentes de sangrado o molestias gástricas así como el tiempo transcurrido desde el último episodio y si le habían dicho si podría estar relacionado con el consumo de algún medicamento. Específicamente se le pregunta por: úlcera de estómago, úlcera de intestino, heces oscuras/negras, vómitos oscuros/sanguinolentos, heces con sangre, ardor/acidez/quemazón, pesadez/digestión lenta y dolor epigástrico.

A la hora de realizar los análisis se creó una nueva variable de tres categorías a partir del antecedente personal más grave: a) antecedente de úlcera, b) antecedente de sangrado y c) antecedente de dispepsia o sin antecedente.

#### -Antecedentes familiares de úlcera

Se le preguntaba al paciente si conocía algún familiar con antecedentes de sangrado de estómago o de intestino a causa de una úlcera. En caso afirmativo se le preguntaba por el parentesco.

#### -Antecedentes personales

A todos los sujetos incluidos se les preguntaba por antecedentes de una serie de patologías y cuánto tiempo había transcurrido desde el diagnóstico. Posteriormente, durante la anamnesis farmacológica, estos antecedentes servían de guía para extraer información sobre tratamientos que el paciente pudiera estar tomando. Los grupos de enfermedades sobre los que se preguntaba fueron: a) enfermedad del corazón, b) enfermedad de la sangre, c) enfermedad renal, d) enfermedad respiratoria, e) enfermedad del hígado, f) hipertensión arterial, g) hipercolesterolemia, h) diabetes, i) depresión, j) migraña, k) artrosis, l) artritis, m) osteoporosis, n) otras enfermedades crónicas.

#### -Consumo de tóxicos

Consumo de tabaco (no fumador, exfumador, fumador). Edad de inicio del hábito y número de cigarrillos.

Consumo de cafeína: a partir de las cantidades de consumo diario de café, descafeinado, te y coca-cola.

Consumo de alcohol: a partir de las cantidades de consumo diario de vino, cerveza y licores.

También se consultó sobre consumo de zumo de pomelo e hierbas medicinales.

#### -*Helicobacter pylori* y *Anisakis* (cuestionario y determinación)

Se recogió información sobre la presencia de inmunoglobulinas para *H. pylori* y *Anisakis simples* (ver: *determinación de H. pylori* y *determinación de Anisakis*).

Además se les preguntaba a todos los sujetos si recordaban haber padecido infección por *H. pylori* en el pasado, y se revisaba en la endoscopia cualquier hallazgo de larvas de *Anisakis* (solo en los casos).

#### -Información sobre la entrevista

El propio entrevistador recogía en el cuaderno información sobre las personas presentes en la entrevista, la principal fuente de información (paciente, familiar o cuidador), número de veces que se visitaba o se contactaba con el participante y la valoración global de la fiabilidad de la entrevista (de 0 a 10).

#### -Informe de la endoscopia (solo casos)

En el informe de la endoscopia se recogía la fecha en la que se realizaba y se codificaban (según la codificación del *International Classification of Diseases*; ICD) los principales hallazgos de la misma.

#### -Anamnesis farmacológica

En la anamnesis se recogían todos los medicamentos que los participantes reportaban. Inicialmente se preguntaba por todos los medicamentos que consumían y después, para cada uno de los medicamentos, se recogía: el nombre y código nacional del fármaco, indicación, forma farmacéutica, quién se lo había prescrito/recomendado, días desde el último consumo, frecuencia y dosis consumida diaria durante el último mes y el tiempo que llevaba tomando ese fármaco.

### **3.5. Determinación de *Helicobacter pylori***

Se determinó la presencia de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* en plasma de los participantes mediante el kit comercial ELISA (Trinity Biotech Captia, Co Wicklaw, Ireland) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la elección de este método nos basamos en estudios previos en los que detallaban que las técnicas serológicas usadas para la detección de *H. pylori* no se veían afectadas por la presencia de HGIA o por el uso de inhibidores de la bomba de protones [Gisbert & Abaira 2006]. Dado que el principal inconveniente de la determinación serológica de *H. pylori* es la posibilidad de falsos positivos debido a infecciones previas, durante la entrevista se le preguntaba si habían sido tratados para la infección por *H. pylori*.

Para los análisis estadísticos los resultados que fueron dudosos en la prueba se consideraron como negativos.

### 3.6. Determinación de *Anisakis simplex*

Las infecciones previas por *Anisakis* se detectaron mediante estudio de los sueros de los sujetos incluidos. Esta determinación solo se pudo hacer en los sujetos de 3 centros (Santiago, Valladolid y Galdakao) por problemas con la conservación y envío de las muestras. La presencia de anticuerpos IgE anti-*Anisakis* se realizó con alérgenos Ani s1 [Ibarrola y cols. 2008] y Ani s7 [Rodríguez y cols. 2008], antígenos producidos por el parásito, que únicamente se secretan cuando las larvas están vivas [Anadón y cols. 2009]. Las determinaciones de IgE se realizaron mediante ELISA indirecta como se describe a continuación [Anadón y cols. 2010, Ubeira y cols. 2011 (anexo IV)]. Empleando placas de microtitulación de 96 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania) los pocillos de las columnas 1, 4, 7, y 10 se llenaron con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) conteniendo Rani s1 a una concentración de 5 µg/ml, y los pocillos de las columnas 2, 5, 8 y 11 se llenaron con 100 µl de tampón Tris 0,1 M, pH 10,5, que contenía 0,6 µg/ml de t-Ani s7. Los pocillos de las columnas restantes (controles) se llenaron con PBS solo. Después de la incubación de las placas a 4°C durante la noche se lavaba con solución salina Trisbuffered que contiene 0,2% de Tween 20 (TBS-T), los sitios no reactivos se bloquearon con 200 µl de TBS-T que contiene 1% de leche descremada seca (TBS-T1) durante 2 horas a 37°C. Posteriormente, se añadían 100 µl de suero sin diluir en cada pocillo y se incubaban durante 2 horas a 37°C. Después de una etapa de lavado, los anticuerpos IgE específicos se detectaron por incubación primero con 100µl IgE mAb anti-humana de ratón (Ingenasa, Madrid, España; dilución 1: 5000 en TBST1) marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y después con 100 µl de FITC anti-Ig de conejo (Abcam, Cambridge, Inglaterra; 1:5000 en TBS-T1). Se midieron las densidades ópticas (DO) a 492 nm y se calcularon restando el valor DO producido por el mismo suero en ausencia de antígeno. Los pacientes que presentaban anticuerpos IgE específicos a cualquiera de estos alérgenos (Ani s1 o Ani s7) se clasificaron como positivos. Todas las determinaciones de IgE se realizaron por duplicado en los laboratorios del Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela. Aunque como se verá más adelante, un gran número de sujetos

(15,4% en el grupo control) fueron positivos a alérgenos Ani s1 o Ani s7, la combinación de Ani s1 y Ani s7 utilizados en este estudio es altamente sensible y específica en comparación con otros métodos serológicos, por lo que estos resultados deberían ser fiables [Anadón y cols. 2010].

Por último, se revisaron y evaluaron los informes de endoscopia de todos los casos para recoger información sobre la detección de larvas de *Anisakis* en estómago o duodeno.

### **3.7. Definición de variables**

La fecha índice para evaluar la exposición a la medicación fue definida para los casos como la fecha de aparición de los síntomas y para los controles la fecha de la entrevista. De acuerdo con otros estudios que analizaron la asociación entre la exposición a AINE y riesgo de HGIA se consideró una ventana etiológica de una semana previa a la fecha índice.

Se definió un consumidor AINE como cualquier sujeto que en la anamnesis farmacológica afirmara haber consumido algún medicamento perteneciente a este grupo terapéutico en la semana anterior a la fecha índice. Debido a la baja prevalencia de la exposición a cada uno de los AINE, no fue posible estudiar la asociación entre cada AINE y la HGIA, así que, para tener suficiente poder estadístico, tuvimos que agruparlos. El ácido acetilsalicílico se consideró un agente antiplaquetario cuando estaba indicado para una patología cardíaca o la dosis diaria era inferior a 0,125 gramos, independientemente de la indicación.

Se construyeron dos variables para evaluar el tipo de autoconsumo de AINE. La primera, para valorar el riesgo de HGIA en automedicación con AINE sin prescripción médica (EFP o no EFP), con cuatro categorías: i) no consumo de AINE (categoría de referencia), ii) consumo de AINE bajo prescripción médica, iii) consumo de AINE en automedicación (EFP o no EFP), y por último, iv) consumo simultáneo de AINE automedicado y bajo prescripción médica.

La segunda, para calcular el riesgo de HGIA asociado a los dos tipos de automedicación, consta de las categorías: i) no consumo de AINE (categoría de referencia), ii) automedicación con AINE EFP, iii) automedicación con AINE no EFP,

iv) automedicación simultánea con AINE EFP y no EFP, y v) consumo simultáneo de AINE automedicado (EFP o no EFP) y bajo prescripción médica.

Para el estudio del consumo de antigripales, se consideraron expuestos aquellos pacientes que afirmaron consumir algún tipo de AINE para el tratamiento de la indicación de resfriado o gripe en la semana anterior al día índice.

### 3.8. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes y las cuantitativas con la media y su desviación estándar. Posteriormente se realizó un análisis bivariante, empleando la variable caso-control como variable dependiente frente a las diferentes variables de exposición y los posibles factores de confusión. Para la realización del modelo multivariante se seleccionaron aquellas variables cuyo p-value fuese menor que 0,2 en el análisis bivariante y se fueron eliminando del modelo aquellas que tenían mayor nivel de significación estadística con la condición de que su eliminación no provocara un cambio mayor del 10% en los coeficientes de las principales variables.

Los *odds ratio* (OR) ajustados y sus intervalos de confianza al 95% fueron calculados mediante un modelo mixto lineal generalizado (GLMM) para la variable dependiente caso o control [Brown & Prescott 2006]. Esta técnica presenta varias ventajas frente al uso de la regresión logística ya que permite considerar la naturaleza multicéntrica del estudio, así como los estratos de casos y controles. Por tanto, para establecer el efecto sobre los individuos, se tuvieron en cuenta tres tipos de estratos: nivel 1, los pacientes; nivel 2, casos y controles emparejados; y el nivel 3, los hospitales. Los intervalos de confianza de los términos de la interacción se calcularon utilizando el método propuesto por Figueiras y cols. [Figueiras y cols. 1998].

En el modelo final, empleado para el cálculo de los OR ajustados e intervalos de confianza de los diferentes factores de riesgo, entraron a formar parte las siguientes covariables: antecedentes de úlcera, *H. pylori*, antecedente personal de artrosis, exposición a anticoagulantes orales, exposición a IBP, exposición a antiagregantes plaquetarios, número de entrevistas realizadas a cada paciente y fiabilidad de la entrevista.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico R 2.15.1 [R Development Core Team 2012]. Se empleó la función *glmer* para la estimación de los modelos: esta función está implementada en la librería *lme4* [Bates y cols. 2013] del software R (v2.15.1).

Por último, se calculó el cociente de los efectos combinados con la suma de los efectos separados de las covariables de exposición (como AAS antiagregante, *Anisakis simplex*, *H. pylori* o inhibidores de la bomba de protones) y AINE (S), junto con su intervalo de confianza del 95% [Hosmer & Lemeshow 1992], como una medida de la interacción aditiva [Rothman y cols. 2008], ya que S ha demostrado ser la medida más fiable de la interacción aditiva al ajustar por factores de confusión [Skrondal 2003].

### **3.9. Aspectos éticos y legales**

El estudio se realizó respetando los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina así como toda la legislación vigente relacionada con el estudio y el tratamiento de muestras. La base de datos empleada en el estudio cumplía los requisitos marcados en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre), y el reglamento que la desarrolla (RD 1720/2007 de 21 de diciembre).

La recogida y almacenamiento de las muestras se realizó siguiendo la ley nacional sobre manejo de muestras biológicas (Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y RD 1716/2011, del 18 de noviembre, en el que se establece el tratamiento de las muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica).

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética de referencia de cada uno de los cuatro centros incluidos: i) Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia; ii) Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valladolid; iii) Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Galdakao-Usansolo y iv) Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Vall d'Hebrón. Se adjunta como anexo II los dictámenes de los comités de ética de los centros participantes.

Se le solicitó el consentimiento informado por escrito a todos los casos y controles, y si dicha aprobación no era inminente, el sujeto en cuestión era excluido del estudio.

Se emplearon los modelos de consentimiento y las hojas de información al paciente aprobadas por los comités anteriormente descritos (anexo III).







**4**

# **Resultados**

---



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Participantes en el estudio

Entre los cuatro centros de estudio se recogieron un total de 2049 pacientes con diagnóstico de HGIA, de los que se excluyeron un 76,9% por presentar alguno de los criterios de exclusión. Las principales causas de exclusión en este grupo de pacientes fueron: no ingresar por HGIA (146 casos), HGIA sin diagnóstico endoscópico (119 casos) y pacientes con ingreso por HGIA pero que no se les realizó endoscopia durante las primeras 48 horas (83 casos).

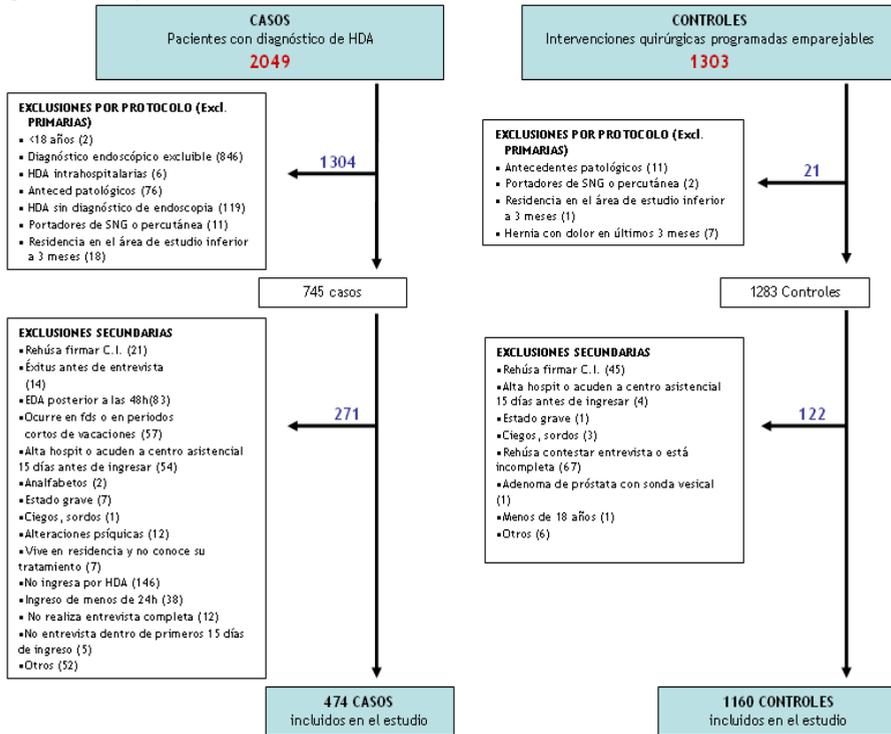
A partir de las características de los casos se seleccionaron un total de 1303 controles, que se emparejaban con los casos por edad, sexo y fecha de inclusión. Del total de controles seleccionados se excluyeron un 11,0% por no cumplir los criterios de inclusión o exclusión. En este grupo las principales causas de exclusión fueron rehusar la firma del consentimiento informado (45 controles) y no contestar a la entrevista de forma total o parcial (67 controles).

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión nos quedamos con una muestra de 474 casos y 1160 controles (figura 1). La distribución de casos y controles entre los 4 centros se recoge en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los participantes por centros

Centro	Casos	Controles	Relación
Santiago	98	289	1:2,9
Barcelona	125	248	1:2,0
Valladolid	99	245	1:2,5
Galdakao	152	378	1:2,5
Total	474	1160	1:2,4

Figura 1. Participantes en el estudio.

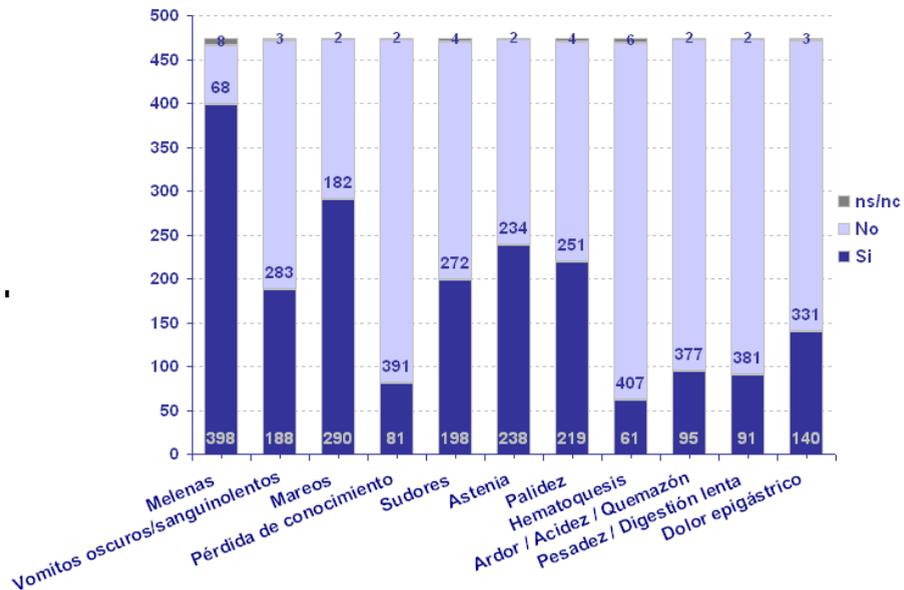


## 4.2. Descripción de los casos y controles

### Síntomas guía antes del ingreso de los casos

A todos los casos incluidos en el estudio se les pregunto por los síntomas en los 30 días antes del ingreso. El 83,4% de los pacientes presentaron entre 2 y 6 síntomas. Los principales síntomas anteriores al ingreso que reportaron los casos durante la entrevista fueron melenas (398; 84,0%), mareos (290; 61,2%) y astenia (238; 50,2%).

Gráfico 1. Síntomas de los casos antes del ingreso



En gris se señalan los sujetos que no contestaron a la pregunta sobre los síntomas. En ninguno de los casos el porcentaje de no respuesta de la variable estudiada fue superior al 2%.

### Hallazgos endoscópicos

Todos los casos incluidos tenían una endoscopia digestiva alta en las 48 horas posteriores al ingreso salvo en dos casos, en los que el diagnóstico de la HGIA se hizo por cirugía. En la tabla 3 se recogen los principales hallazgos endoscópicos de interés.

Tabla 3. Principales hallazgos endoscópicos

	Úlceras	Erosiones
Gástricas	156 (32,9%)	147 (31,0%)
Duodenales	237 (50,0%)	119 (25,1%)
Pilóricas	17 (3,6%)	2 (0,4%)
Otras	7 (1,5%)	5 (1,1%)

El principal hallazgo endoscópico relacionado con la HGIA fue la úlcera duodenal, observada en 237 casos (50,0%), seguida de la úlcera gástrica (156; 32,9%), las erosiones gástricas (147; 31,0%) y las erosiones duodenales (119; 25,1%).

## Tipo de control

Como se ha dicho con anterioridad, los controles estaban emparejados con los casos por edad, sexo y fecha de inclusión en el estudio. Se intentaron incluir tres controles por caso, y fueron recogidos de las unidades de preoperatorio de los centros de estudio. En la siguiente tabla se resumen los tipos de control en función de la operación que tenían programada, todas eran intervenciones por procesos no dolorosos.

Tabla 4. Tipo de control

Tipo de control	n (%)	Tipo de control	n (%)
Cataratas	580 (50,0%)	Septoplastia	54 (4,7%)
Hernia	290 (25,0%)	Quiste cuerdas	18 (1,6%)
Varicectomía	71 (6,1%)	Cirugía plástica	8 (0,7%)
Adenoma de próstata	60 (5,2%)	Fimosis, ligadura de trompas...	5 (0,4%)
Lipomas	54 (4,7%)	Otros	20 (1,7%)

Las dos principales causas de operación para acudir al preoperatorio en los controles fueron las cataratas y las hernias.

## Características sociodemográficas e información sobre la entrevista

El estudio contó con la participación de 474 casos y 1160 controles. En la tabla 5 se muestran las características sociodemográficas tanto de los casos como de los controles. No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución por sexo y edad, lo que era de esperar dado el emparejamiento de casos y controles por edad y sexo: más del 70% de los casos y de los controles eran hombres, y la edad media en ambos grupos estaba en torno a los 63 años.

La información relacionada con la entrevista arrojó resultados interesantes, puesto que se observó una asociación significativa entre los casos y controles en la variable de principal fuente de información y la fiabilidad de la entrevista. Así, mientras que en los controles el 92,3% fue el propio sujeto el que respondió al cuestionario, en los casos más del 14% la principal fuente de información fueron los acompañantes. En cuanto a la fiabilidad, los monitores encargados de la recogida valoraron como más fiables las respuestas de los controles que las de los casos. En este sentido, en más del 5% de los casos se valoró la fiabilidad por debajo

de cinco y solo el 34,4% tuvieron una fiabilidad de nueve o más. En los controles solo el 2,8% tuvieron una fiabilidad de menos de cinco y más del 40% la fiabilidad fue de nueve o diez.

Tabla 5: Características demográficas de los casos y controles.

	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Variables demográficas</b>		
Sexo (hombres)	355 (74,9)	851 (73,4)
Edad; media (DE) *	62,08 (17,0)	63,25 (15,6)
<b>Otras variables</b>		
IMC; media (DE) *	26,5 (4,2)	26,9 (4,0)
Años de estudios; media (DE) **	8,5 (4,5)	7,8 (4,2)
<b>Información de la entrevista</b>		
Presente en la entrevista		
-Paciente solo	226 (47,7)	550 (47,4)
-Familiar o cuidador	245 (52,3)	610 (52,5)
Principal fuente de información ***		
-Paciente	407 (85,9)	1071 (92,3)
-Familiar o cuidador	67 (14,1)	89 (7,7)
Valoración de la fiabilidad <sup>1</sup> ***		
<5	24 (5,1)	33 (2,8)
[5,7)	55 (11,6)	143 (12,3)
[7,9)	232 (48,9)	518 (44,7)
≥9	163 (34,4)	466 (40,2)

Códigos p-value: \* 0,2-0,05; \*\*<0,05-0,001; \*\*\* <0,001

<sup>1</sup>La valoración de la fiabilidad de la entrevista tomaba valores entre 0-10

### Antecedentes patológicos y clínicos

Los antecedentes personales de hipertensión arterial, colesterol, enfermedad cardíaca, diabetes y artritis fueron más frecuentes en los casos, mientras que la artrosis y la depresión fueron más frecuentes en los controles. Las patologías respiratorias, la enfermedad renal, hepática y las migrañas tuvieron una distribución similar en casos y controles.

Los antecedentes de problemas gástricos mayores fueron mucho más frecuentes en los casos, con una frecuencia de 30,2% de úlceras gastrointestinales y 20,9% sangrados en los casos frente a los 11,5% y 5,8% en los controles.

Tabla 6. Antecedentes patológicos de los casos y controles

	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Antecedentes patológicos</b>		
Hipertensión arterial	174 (36,7)	404 (34,8)
Colesterol *	147 (31,0)	317 (27,3)
Artrosis *	129 (27,2)	351 (30,3)
Enfermedad cardíaca **	119 (25,1)	220 (19,0%)
Enfermedad respiratoria	82 (17,4)	204 (17,7)
Diabetes	73 (15,4)	164 (14,1)
Depresión	71 (15,1)	186 (16,2)
Enfermedad renal	57 (12,1)	138 (12,0)
Migrañas	53 (11,3)	126 (11,0)
Enfermedades hepáticas	38 (8,2)	100 (8,7)
Artritis	25 (5,7)	49(4,6)
Osteoporosis	22 (5,1)	59 (5,7)
Enfermedad circulatoria	16 (3,4)	34 (2,9)
<b>Antecedentes gástricos</b>		
Úlcera ***	143 (30,2)	133 (11,5)
Sangrado ***	99 (20,9)	67 (5,8)
Dispepsia	213 (44,9)	495 (42,7)
<b>Serologías</b>		
<i>H. pylori</i> <sup>1</sup> ***	305 (92,4)	894 (81,5)
<i>Anisakis simplex</i> <sup>2</sup> ***	54 (25,1)	100 (15,4)

Códigos p-value: \* 0,2-0,05; \*\*<0,05-0,001; \*\*\* <0,001

<sup>1</sup> Se realizaron determinaciones a 330 casos y 1097 controles

<sup>2</sup> Se realizaron determinaciones a 215 casos y 650 controles

En el caso de las serologías también existía una mayor presencia de serologías positivas para *H. pylori* y *Anisakis* en los casos que en los controles. En los casos el porcentaje de *H. pylori* fue de 92,4% frente al 81,5% en los controles mientras que para *Anisakis* fue de 25,1% y 15,4%, respectivamente.

### Antecedentes familiares

En el estudio de los antecedentes familiares se observó que más de 1 de cada 4 casos tenían antecedentes familiares de sangrado a causa de una úlcera, mientras que en los controles solo un 16,6% contestó haber tenido antecedentes familiares.

Tabla 7. Antecedentes familiares de los casos y controles

	Casos n (%)	Controles n (%)	p-value
Antecedente familiar	119 (25,9%)	187 (16,6%)	<0,001

Tanto en los casos (92,3%) como en los controles (90,4%) el parentesco más habitual era de primer grado (padres, hermanos o hijos), siendo una minoría los antecedentes familiares de mayor grado (abuelos o tíos directos).

### Consumo de tóxicos

La única variable que mostró ciertas diferencias en el consumo de tóxicos fue el tabaco, pero aunque había un porcentaje mayor de fumadores entre los casos las diferencias no fueron significativas ( $p=0,118$ ). Tanto el consumo de alcohol como de cafeína se distribuyeron de forma similar en los casos y en los controles.

Tabla 8. Consumo de tóxicos de casos y controles

	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Tabaco</b>		
-no fuma	201 (42,4)	532 (45,9)
-exfumador *	156 (32,9)	384 (33,1)
-fumador	117 (24,7)	244 (21,0)
<b>Alcohol</b>		
-no consumo	163 (34,4)	407(35,1)
-bajo (1-30 g/día)	204 (43,0)	554 (47,8)
-moderado (30-90 g/día) *	86 (18,1)	175 (15,1)
-alto (>90 g/día) **	21 (4,4)	24 (2,1)
<b>Cafeína</b>		
-no consumo	82 (17,3)	199 (17,2)
-bajo (0-10 mg/día)	97 (20,5)	245 (21,1)
-moderado (10-350 mg/día)	182 (38,4)	404 (34,8)
-alto (>350 mg/día)	113 (23,8)	312 (26,9)

Códigos p-value: \* 0,2-0,05; \*\*<0,05-0,001; \*\*\* <0,001

Las cantidades de alcohol y cafeína se recogieron como consumo diario en gramos y miligramos, respectivamente; pero se categorizaron para facilitar la visualización de los resultados de consumo.

### Consumo de medicación

El consumo de AINE fue superior en los casos que en los controles, tanto en individuos automedicados como en los que consumen AINE bajo prescripción médica. Al diferenciar entre automedicación con EFP o con fármacos que necesitan prescripción, también se halló que, en ambas situaciones, su uso fue mayor en los casos.

El consumo de anticoagulantes y antiagregantes fue mayor en los casos, mientras que el uso de inhibidores de la bomba de protones fue más habitual en los controles.

Tabla 9. Consumo de medicación de los casos y controles

	Casos n (%)	Controles n (%)
<b>Medicación con AINE</b>		
AINE Totales ***	220 (46,4)	246 (21,2)
AINE grupo M01A ***	115 (24,3)	109 (9,4)
AAS y derivados ***	73 (15,4)	36 (3,1)
Analgésicos no narcóticos ***	86 (18,1)	130 (11,2)
COX-2	3 (0,6)	6 (0,5)
<b>Automedicación con AINE</b>		
AINE automedicación ***	95 (20,0)	68 (5,9)
AINE automedicación con EFP ***	75 (15,8)	47 (4,1)
AINE automedicación sin EFP ***	30 (6,3)	25 (2,2)
AINE sin automedicación **	146 (30,8)	190 (16,4)
AINE automed. como antigripales **	20 (4,2)	26 (2,2)
<b>Medicación con otras terapias</b>		
Inhibidores de la bomba de protones *	50 (10,5)	151 (13,0)
Antiagregantes plaquetarios ***	99 (20,9)	160 (13,8)
Anticoagulantes (acenocumarol y heparinas) **	35 (7,4)	59 (5,1)
ISRS	27 (5,7)	65 (5,6)
Estatinas	70 (14,8)	177 (15,3)

Códigos p-value: \* 0,2-0,05; \*\*<0,05-0,001; \*\*\* <0,001

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; COX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; EFP: especialidades farmacéuticas publicitarias; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

### 4.3. Resultados del contraste de hipótesis

#### Influencia de la medicación con AINE en las hemorragias gastrointestinales

Se estimaron los OR junto con el IC95% para HGIA, úlcera gástrica y úlcera duodenal en función de la exposición a diferentes grupos de AINE y otros grupos asociados a mayor riesgo de hemorragia digestiva.

Tabla 10. Asociación entre diferentes grupos de medicamentos y las hemorragias gastrointestinales, úlceras gástricas y úlceras duodenales.

Medicación	Tipo de lesión	ORa (IC95%)	p-value
Todos los AINE (M01A+AAS+Analgésicos)	HGIA	4,49 (3,28-6,16)	<0,001
	Úlcera gástrica	5,60 (3,58-6,95)	<0,001
	Úlcera duodenal	3,35 (2,24-5,00)	<0,001
AINE (M01A)	HGIA	5,70 (3,85-8,42)	<0,001
	Úlcera gástrica	7,31 (4,20-12,7)	<0,001
	Úlcera duodenal	4,63 (2,80-7,66)	<0,001
AAS y Salicilatos	HGIA	6,63 (3,88-11,3)	<0,001
	Úlcera gástrica	7,34 (3,59-15,0)	<0,001
	Úlcera duodenal	4,73 (2,45-9,12)	<0,001
Analgésicos no narc	HGIA	1,92 (1,30-2,85)	0,001
	Úlcera gástrica	1,69 (0,93-3,06)	0,084
	Úlcera duodenal	1,50 (0,88-2,57)	0,135
Antiagregantes	HGIA	1,62 (1,14-2,30)	0,007
	Úlcera gástrica	1,54 (0,92-2,59)	0,102
	Úlcera duodenal	1,57 (0,99-2,48)	0,052
Anticoagulantes	HGIA	2,00 (1,18-3,39)	0,010
	Úlcera gástrica	2,33 (1,09-4,98)	0,029
	Úlcera duodenal	1,23 (0,52-2,91)	0,636

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), presencia de *H. pylori*, artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

HGIA: hemorragia gastrointestinal alta; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; COX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; EFP: especialidades farmacéuticas publicitarias; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

El grupo que se asoció a un mayor riesgo de HGIA o cualquier tipo de úlcera fue el ácido acetilsalicílico y salicilatos, mientras que los analgésicos no narcóticos y los antiagregantes plaquetarios fueron los que menos riesgo suponían. En términos generales se observa que la úlcera gástrica se relaciona en mayor grado con el tratamiento farmacológico que la úlcera duodenal.

**Influencia de la automedicación con AINE en las hemorragias gastrointestinales**

En la tabla 11 se presentan los resultados de los modelos empleados para estimar el riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE automedicados. En el modelo 1 se aprecia un riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE prescritos OR= 3,99 (IC95% 2,76-5,76), riesgo menor que el hallado para los AINE utilizados en automedicación 5,40 (IC95% 3,23-9,04) y menor que el riesgo para la combinación de ambos 7,31 (IC95% 2,80-19,09).

En el modelo 2, se analizó a los individuos que consumían AINE automedicados, diferenciando entre EFP y no EFP. Se obtiene que el riesgo de HGIA es más de dos veces superior en los sujetos que consumen AINE EFP que en los que se automedican con AINE que necesitan prescripción médica [OR 6,21 (IC95% 3,37-11,43) vs. OR 3,03 (IC95% 1,12-8,22)].

El riesgo de HGIA en los individuos que se automedicaban simultáneamente con AINE EFP y AINE con prescripción médica automedicado, era de 7,07 (IC95% 1,33-37,63). Por otro lado, el riesgo en los que consumían simultáneamente AINE prescritos y AINE en automedicación era de 8,42 (IC95% 3,15-22,50).

Tabla 11. Riesgo de HGIA y uso de AINE automedicados y/o prescritos.

	Número de casos/controles	OR <sub>a</sub>	IC (95%)
<b>Modelo 1</b>			
No uso AINE	254/914	1 (ref)	---
AINE prescritos	125/178	3.99	2.76-5.76
AINE automedicados	74/56	5.40	3.23-9.04
Combinaciones			
- AINE (prescrito + automedicado)	21/12	7.31	2.80-19.09
<b>Modelo 2</b>			
No uso AINE	254/914	1 (ref)	---
AINE prescritos	125/178	3.98	2.76-5.76
AINE automedicados			
- AINE EFP	51/33	6.21	3.37-11.43
- AINE No-EFP	14/20	3.03	1.12-8.22
Combinaciones			
- AINE (prescrito + automedicado)	20/11	8.42	3.15-22.50
- AINE (EFP + no-EFP)	10/4	7.07	1.33-37.63

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), presencia de *H. pylori*, artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EFP: especialidades farmacéuticas publicitarias.

Por otro lado, se realizó un análisis secundario considerando la automedicación con AAS (tabla 12). En el modelo se aprecia que el riesgo de HGIA es 6 veces mayor en los pacientes que consumieron AAS prescrito OR=2,30 (0,82-6,46) frente a AAS automedicado OR=13,10 (5,96-28,77). En este modelo se estableció una variable de consumo combinado en la que se incluyeron pacientes que consumían un medicamento prescrito y otro automedicado bien fueran AINE o AAS. Se observó un riesgo de HGIA asociado a estas combinaciones de 110,65 (13,33-918,32). En cualquier caso, estos resultados deben ser analizados con precaución debido al bajo número de sujetos que cumplen los requisitos para formar parte del análisis.

Tabla 12. Riesgo de HGIA y uso de ácido acetilsalicílico automedicado y/o prescrito.

	Numero de casos/controles	ORa	(95%) CI
<b>Modelo: Automedicación AAS</b>			
No uso AINE	301/1011	1 (ref)	---
<b>AAS</b>			
Prescrito	16/22	2.30	0.82-6.46
Automedicado	40/13	13.10	5.96-28.77
<b>AINE</b>			
Prescrito	89/101	5.53	3.58-8.54
Automedicado	11/12	3.15	0.86-11.46
Combinación	17/1	110.65	13.33-918.32

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), presencia de *H. pylori*, artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustado.

### Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a automedicación con AINE para gripe o resfriado común

Entre los sujetos con automedicación por AINE 20 casos (4,2%) y 26 controles (2,2%) refirieron haber consumido AINE para el tratamiento del resfriado o gripe en las dos semanas previas. En 3 casos y 7 controles se observó un consumo combinado de más de un AINE para el tratamiento de la gripe o resfriado. Los tratamientos empleados se recogen en la tabla 13. Cabe destacar en estos resultados que, aunque no se contó con la muestra suficiente para demostrarlo estadísticamente, el tratamiento más empleado en los casos fue el ácido acetilsalicílico, el principio activo que se asocia a un mayor riesgo

de HGIA, mientras que en los controles fue el paracetamol, que por el contrario, es el que menos se asocia con HGIA.

Tabla 13. Principios activos consumidos para gripe y resfriado en los casos y controles.

	Casos n (%)	Controles n (%)
Ibuprofeno	2 (0,42%)	5 (0,43%)
Ácido acetilsalicílico	13 (2,74%)	9 (0,78%)
Paracetamol	8 (1,69%)	18 (1,55%)

El riesgo de sufrir HGIA debido al consumo de AINE para resfriado común o gripe fue de OR=1,91 (IC95% 1,06-3,48). Al ajustar en el modelo multivariante se perdió la significación estadística, obteniéndose un odds ratio de 1,79 (IC95% 0,80-4,03).

### Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a ácido acetilsalicílico consumido para enfermedades cardíacas

El consumo de ácido acetilsalicílico consumido como antiplaquetario en sujetos con patología cardíaca se asoció a un riesgo de desarrollar HGIA de 1,71 (IC95% 1,05-2,78), que se multiplicaba por cinco al consumirlo en combinación con otro AINE. Se pueden ver observar estos resultados de forma más pormenorizada en la tabla 14.

Tabla 14. Riesgo de HGIA y uso de ácido acetilsalicílico antiplaquetario.

	Numero de casos/controles	OR <sub>a</sub>	IC95%	Índice de sinergismo
<b>Modelo 1: modelo sin interacciones</b>				
AINE	220/246	4,49	3,28-6,16	
AAS antiplaquetario	67/116	1,56	1,04-2,33	
<b>Modelo 2: interacción entre AINE y AAS antiplaquetario</b>				<b>1,86 (0,78-4,44)</b>
No consumidores de AINE				
No consumo AAS antiplaq	209/817	1	-	
Consumo AAS antiplaq	45/97	1,71	1,05-2,78	
Consumidores de AINE				
No consumo AAS antiplaq	198/227	4,26	3,07-5,92	
Consumo AAS antiplaq	22/19	8,77	3,92-19,6	

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), artrosis, presencia de *H. pylori*, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones y anticoagulantes orales.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustado.

### Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a *Helicobacter pylori*

Los resultados mostraron que 305 (92,4%) casos y 894 (81,5%) controles fueron positivos para *H. pylori*, siendo el riesgo de HGIA asociado a la infección sin tener en cuenta la interacción con AINE de 2,35 (IC95% 1,44-3,81).

Para investigar los efectos de la interacción de la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE sobre el riesgo de HGIA, se calcularon los valores de OR obtenidos para ambas variables. Cuando el efecto de las infecciones por *H. pylori* se estratificó por el consumo de AINE (tabla 15, modelo 2), se observó que la infección tenía un efecto entre los no consumidores de AINE de 2,46 (IC95%: 1,29-4,68), pero que había un riesgo de HGIA más de 4 veces mayor (OR = 10,7 [IC95%: 5,44-21,0]) entre los consumidores de AINE que en los no consumidores de AINE y *H. pylori*-negativos. La interacción fue aditiva, con un índice de sinergia de 1,91 (IC95%: 0,93 a 3,90).

Tabla 15. Riesgo de HGIA e infección por *H. pylori*.

	Numero de casos/controles	ORa	IC95%	Índice de sinergismo
<b>Modelo 1: modelo sin interacciones</b>				
AINE	220/246	4,49	3,28-6,16	
<i>H. pylori</i>	305/894	2,35	1,44-3,81	
<b>Modelo 2: interacción entre AINE y <i>H. pylori</i></b>				<b>1,88 (0,93-3,90)</b>
No consumidores de AINE				
<i>H. pylori</i> -negativo	13/155	1	-	
<i>H. pylori</i> -positivo	176/716	2,46	1,29-4,68	
Consumidores de AINE				
<i>H. pylori</i> -negativo	12/48	4,61	1,82-11,7	
<i>H. pylori</i> -positivo	129/178	10,7	5,44-21,0	

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

Los datos de la tabla 16 muestran la asociación entre el tipo de lesiones gastrointestinales y su ubicación observados por endoscopia en los casos, con respecto a la infección por *H. pylori*. No se observan grandes diferencias en el riesgo en función de la lesión y su localización, aunque sí parece que existe un mayor riesgo de úlcera duodenal en los pacientes con infección por *H. pylori*.

Tabla 16. Riesgo de HGIA y úlceras gástricas y duodenales en pacientes con infección por *H. pylori*.

	HGIA		Úlcera gástrica		Úlcera duodenal	
	ORa (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)	p-value
<i>H. pylori</i>	2,23 (1,39-3,56)	0,001	2,22 (1,03-4,75)	0,041	2,65 (1,37-5,11)	0,004

HGIA: hemorragia gastrointestinal alta; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza

El número de casos con úlcera gástrica y duodenal impide poder realizar el modelo de interacción específico en estos dos supuestos.

### Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a *Anisakis simplex*

Para el estudio de la sinergia entre AINE y la infección por *Anisakis simplex* sobre el riesgo de desarrollar HGIA sólo se pudo disponer de las muestras de 215 casos y 650 controles. No fue posible recuperar las muestras de ninguno de los pacientes de Barcelona, ni se consiguió recuperar las de algunos pacientes de Valladolid, Galdakao y Santiago. Los signos clínicos más frecuentes presentados por este subgrupo de casos fueron similares a los del global: mareos (58,1%); vómito negro y/o vómitos de sangre (40,5%), y la melena (19%). Respecto a las características de los controles ocurría lo mismo, la mayoría eran sujetos que acudían a la unidad de pre-operatorio para una operación de cataratas 295 (45,4%), y para hernias inguinales, 168 (25,8%). Las características demográficas y clínicas de los casos y los controles también fueron similares a las del total de la muestra empleada en el resto del estudio.

Los resultados mostraron que 54 (25,1%) casos y 100 (15,4%) controles fueron positivos para *Anisakis* (Ani s1 o Ani s7), mientras que 73 (33,9%) casos y 76 (11,7%) controles eran consumidores de AINE (Tabla 2).

Las determinaciones de IgE en el total de sujetos (casos y controles) fue de 85 sujetos (55,2%) seropositivos para Ani s1 más Ani s7, 40 sujetos (25,9%) positivos sólo para Ani s1, y 29 sujetos (18,8%) positivos sólo para Ani s7. En cuanto a los casos, 30 (55,5%) pacientes fueron positivos para ambos alérgenos, 16 casos (29,6%) fueron positivos para Ani s1 y 8 pacientes (14,8%) sólo fueron positivos para Ani s7. Mientras que en el grupo control 55 (55,0%) sujetos fueron positivos para ambos alérgenos, 24 (24,0%) sujetos fueron positivos sólo por Ani s1 y 21 sujetos (21,0%) fueron positivos sólo por Ani s7. En cuanto a la distribución por sexo en pacientes seropositivos *Anisakis* (ya sea para Ani s1 o Ani s7), en los casos 35 (64,8%) eran varones y 76 (76,0%) en los controles.

Para investigar los efectos de la interacción entre la sensibilización a IgE de *Anisakis simplex* y el consumo de AINE en el riesgo de HGIA, se calcularon los valores de OR obtenidos para ambas variables con y sin interacciones. En los resultados de la Tabla 17, modelo 1, se muestran los valores de OR con y sin interacciones. Los sujetos seropositivos a *Anisakis* registraron un riesgo 1,74 (IC95% 1,13-2,69) veces mayor de sufrir de HGIA que los sujetos seronegativos. Sin embargo, cuando el efecto de las infecciones por *Anisakis* se estratificó por el consumo de AINE (Tabla 17, modelo 2), se observó que la infección no tenía efecto entre los no consumidores de AINE (OR=1,46 IC95% 0,87-2,43), pero que había un riesgo de HGIA más de 14 veces mayor (OR=14,45 IC95% 6,46-32,33) entre los consumidores de AINE que en los no consumidores de AINE y *Anisakis*-negativos. La interacción fue aditiva, con un índice de sinergia de 3,01 (IC95% 1,18-7,71).

Tabla 17. Riesgo de HGIA asociado con AINE y *Anisakis*, y su interacción

	Numero de casos/controles	ORa	IC95%	Índice de sinergismo
<b>Modelo 1: modelo sin interacciones</b>				
AINE	73/76	5,80	3,82-8,82	
<i>Anisakis</i>	54/100	1,74	1,13-2,69	
<b>Modelo 2: interacción entre AINE y <i>Anisakis</i></b>				3,01 (1,18-7,71)
No consumidores de AINE				
<i>Anisakis</i> -negativo	109/485	1	-	
<i>Anisakis</i> -positivo	33/89	1,46	0,87-2,43	
Consumidores de AINE				
<i>Anisakis</i> -negativo	52/65	5,01	3,14-8,01	
<i>Anisakis</i> -positivo	21/11	14,45	6,46-32,33	

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), presencia de *H. pylori*, artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

Los datos de la tabla 18 muestran la ubicación y el tipo de lesiones gastrointestinales observados por endoscopia en los casos, con respecto a la sensibilización a *Anisakis* y la ingesta de AINE. No se observan diferencias en el número y localización de lesiones sangrantes entre los pacientes sensibilizados a *Anisakis*, consumidores AINE, o pacientes que presentan ambos factores de riesgo.

Tabla 18. Tipo y localización de la lesión respecto a la sensibilización a *Anisakis* y el consumo de AINE.

Tipo y localización de la lesión	<i>Anisakis</i> n = 54	AINE n = 73	AINE y <i>Anisakis</i> n = 21	AINE o <i>Anisakis</i> n = 85	Ninguno n = 109
<b>Úlceras</b>					
Gástrica	19 (35,2)	31 (42,4)	9 (42,9)	32 (37,6)	41 (37,6)
Duodenal	27 (50,0)	35 (47,9)	11 (52,4)	39 (45,9)	47 (43,1)
<b>Erosiones</b>					
Gástrica	15 (27,8)	21 (28,8)	3 (14,3)	30 (35,3)	32 (29,4)
Duodenal	8 (14,8)	9 (12,3)	2 (9,5)	13 (15,3)	12 (11,0)

Además, los informes endoscópicos revelaron un solo caso de anisakiasis aguda. Correspondía a una mujer de 53 años de edad, con tres larvas de *Anisakis* penetrando en dos úlceras gástricas ubicadas en la región fórnix del estómago. La paciente presentó un cuadro de hematemesis acompañado de dispepsia y pirosis, y era seropositiva para Ani s1 y Ani s7.

### Efecto protector sobre hemorragias gastrointestinal altas de los inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos antiulcerosos

El empleo de inhibidores de la bomba de protones mostró un efecto protector sobre las hemorragias gastrointestinales y las úlceras duodenales. El mayor efecto se observó en la protección de las úlceras duodenales, con una reducción del riesgo del 70% (IC95% 37%-86%). En el caso de las úlceras gástricas el efecto protector no fue estadísticamente significativo. En la tabla 19 se amplían los resultados.

Tabla 19. Riesgo de HGIA y úlceras gástricas y duodenales en pacientes con infección por *H. pylori*.

	HGIA		Úlcera gástrica		Úlcera duodenal	
	ORa (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)	p-value	ORa (IC95%)	p-value
IBP	0,59 (0,38-0,92)	0,021	0,49 (0,24-1,01)	0,052	0,30 (0,14-0,63)	0,001

IBP: inhibidores de la bomba de protones; HGIA: hemorragia gastrointestinal alta; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza.

Los efectos de la interacción entre los IBP y el consumo de AINE en el riesgo de HGIA, se calcularon mediante los valores de OR obtenidos para ambas variables con y sin interacciones (tabla 20). En los resultados del modelo 1 se muestran los valores de OR sin interacciones. Los sujetos que consumieron IBP registraron una disminución del riesgo de 0,54 (IC95% 0,34 a 0,86) de sufrir de HGIA que los sujetos que no

consumieron. El efecto de los IBP cuando se estratificó por el consumo de AINE (modelo 2), se observó los consumidores de AINE que no tomaban IBP tenían un riesgo de HGIA similar al modelo sin interacción (OR=4,87 IC95% 3,50-6,79); en cambio en los sujetos que consumieron IBP, el riesgo de HGIA bajaba a 1,45 (IC95% 0,68-3,10) y se perdía la significación estadística. La interacción fue aditiva, con un efecto antagonico de 0,13 (IC95% 0,01 a 1,41).

Tabla 20. Riesgo de HGIA asociado con AINE y Anisakis, y su interacción

	Numero de casos/controles	ORa	IC95%	Índice de sinergismo
<b>Modelo 1: modelo sin interacciones</b>				
AINE	220/246	4,49	3,28-6,16	
IBP	50/151	0,54	0,34-0,86	
<b>Modelo 2: interacción entre AINE e IBP</b>				0,13 (0,01-1,41)
<b>No consumidores de AINE</b>				
No consumen IBP	225/813	1	-	
Consumen IBP	29/101	0,76	0,44-1,32	
<b>Consumidores de AINE</b>				
No consumen IBP	199/196	4,87	3,50-6,79	
Consumen IBP	21/50	1,45	0,68-3,10	

\*Los modelos se ajustaron por sexo, edad, antecedentes personales de trastornos gastrointestinales (úlceras, sangrado), artrosis, presencia de *H. pylori*, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales.

IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HGIA: hemorragia gastrointestinal alta; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza.

Se recogieron y analizaron datos de otros agentes para el tratamiento de alteraciones digestivas causadas por ácidos (subgrupo A02), aunque no presentaron diferencias significativas entre los casos y los controles. Respecto a la exposición a los antagonistas de H<sub>2</sub> (grupo A02BA) había un mayor porcentaje de controles expuestos que casos; 14 casos (3,0%) y 60 controles (5,2%). En este grupo se recogían exposiciones a cimetidina, ranitidina, famotidina y roxatidina.

Por el contrario, hubo un mayor porcentaje de casos expuestos a los fármacos del grupo de antiácidos (A02A) con 42 casos (8,9%) y 45 controles (3,9%).

En los otros dos subgrupos de principios activos estudiados hubo muy pocos sujetos expuestos: 2 casos (0,4%) y 2 controles (0,2%) en el grupo de las prostaglandinas (misoprostol) y un caso (0,2%) y un control (0,1%) en el subgrupo A02BX de “otros fármacos para úlcera péptica y reflujo” compuesto por sucralfato, acexamato y dosmalfato.





**5**

## **Discusión**

---



## 5. DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico de casos y controles se ha identificado a la automedicación con AINE como un importante factor de riesgo de HGIA. Además, se ha determinado que *Anisakis*, *H. pylori* y los antiagregantes incrementan en varias veces el riesgo de HGIA por consumo de AINE. Por último, se han detectado efectos sinérgicos entre las exposiciones de AINE-*Anisakis*, y de AINE-*H. pylori* y AINE-AAS antiagregante, aunque estos dos últimos resultaron ser no significativos. Dada la prevalencia de estas exposiciones, estos hallazgos indican que se podrían disminuir el número de HGIA evitando las exposiciones conjuntas con el consumo de AINE.

### 5.1. Características de los participantes y el método

Debido a la relativamente baja incidencia de las HGIA, el diseño elegido, casos y controles, es el más adecuado para estudiar diferentes factores de riesgo involucrados en una misma patología [Rothman y cols. 2008].

Los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECAs) diseñados para evaluar la eficacia de una determinada estrategia, en su mayor caso medicamentos, no detectan complicaciones o efectos adversos poco frecuentes ni complicaciones a largo plazo. En este tipo de estudios, además, se protocolizan rigurosos criterios de inclusión y exclusión, por lo que los pacientes con morbilidades o aquellos que tienen un alto riesgo de efectos adversos a medicamentos son generalmente excluidos. Por ello, la abundante evidencia disponible sobre AINE y otros fármacos relacionados con la HGIA, que procede en su mayor parte de ECAs llevados a cabo pre y post comercialización, no es suficiente para completar el modelo teórico que explicaría las causas de esta patología.

Los estudios de casos y controles, como el planteado, si bien pueden estar sujetos a posibles sesgos, reflejan mejor la práctica clínica diaria: se incluyen todos los sujetos que en la vida real sufren una HGIA, y se estudian todos los factores (medicamentosos y no) que pudieran haber tenido relación con la causalidad de la misma.

La selección de casos con HGIA diagnosticada por endoscopia, excluyendo las hemorragias digestivas por varices u otros diagnósticos como el síndrome de Mallory-

Weiss también han ayudado a darle mayor validez a nuestros resultados, puesto que este tipo de HGIA no ha demostrado una asociación con los factores de riesgo estudiados, y de ser incluidas la determinación del riesgo se podría haber visto infraestimada. Además, se incluyeron controles emparejados por sexo y edad, lo que resulta de gran importancia puesto que el sexo y la edad son factores de riesgo de HGIA conocidos y de esta manera están igualmente representados en ambos grupos [Longstreth 1995].

Los controles fueron recogidos de las unidades de preoperatorio de los centros participantes para poder incluir a sujetos semejantes a la población general en cuanto a la exposición. Nos hemos encontrado que aproximadamente la mitad de estos controles acudía a la unidad para una operación por cataratas y una cuarta parte por hernias no dolorosas. En estos casos se les preguntaba si tenían dolor y si estaban tomando algún analgésico por este motivo, si la respuesta era afirmativa el control era excluido. En cuanto al elevado porcentaje de sujetos con cataratas en el grupo control, cabe señalar que los sujetos incluidos afirmaron no estar tomando ningún tratamiento analgésico por este motivo. Por otro lado, y aunque existe comercializado algún preparado oftálmico para cataratas que contiene AINE (ketorolaco), a la hora de analizar la exposición a AINE no se tuvieron en cuenta las exposiciones con especialidades administradas por vía oftálmica y/o tópica por considerar que los niveles sistémicos que se podrían alcanzar con medicamentos administrados por estas vías, serían mínimos.

Un punto fuerte de nuestro estudio radica en la solidez de los datos. La información fue recogida directamente de los propios participantes de forma sistemática y exhaustiva con un cuestionario diseñado a tal efecto, y se llevó a cabo por personal sanitario cualificado y entrenado. Esta es una diferencia significativa respecto a estudios en los que los datos se obtienen a partir de la información contenida en bases de datos hospitalarias. Este tipo de información habitualmente se recoge de registros que no han sido creados específicamente para el estudio y en algunos casos faltan datos relevantes, como puede ser la exposición a fármacos de venta libre sin receta (EFP) o de otras sustancias no prescritas.

Por su parte, los eventos gastrointestinales fueron recogidos a partir de los informes de endoscopias digestivas, revisados a diario y contrastados con facultativos de los servicios de digestivo de los centros participantes cuando era necesario.

Las variables finalmente introducidas en el modelo (antecedentes personales de desórdenes gastrointestinales: úlcera y sangrado, presencia de *H. pylori*, artrosis, número de entrevistas realizadas con cada paciente, fiabilidad de la entrevista, y exposición a inhibidores de la bomba de protones, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales) concuerdan con los principales factores de riesgo de HGIA detectados en estudios previos [Sostres y cols. 2010]. Las variables del modelo se han mantenido al valorar diferentes exposiciones, lo que demuestra la robustez del modelo y la relación con el evento de las variables incluidas en el mismo.

## **5.2. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado al consumo de AINE**

En el estudio del riesgo de HGIA asociado al consumo de todos los AINE agrupados se observó que los pacientes que consumieron AINE tenían alrededor de 4,5 (IC95% 3,28-6,16) veces más riesgo de padecer HGIA que los sujetos que no habían consumido. El análisis de diferentes grupos de AINE y de analgésicos mostró que los principios activos más asociados a la HGIA eran los del grupo de AINE no selectivos y los derivados del ácido salicílico, con un riesgo de HGIA más de 5 veces superior que los no consumidores. Por el contrario, el grupo de los consumidores de analgésicos no narcóticos, especialmente representados por el paracetamol, presentaron un riesgo de HGIA inferior a 2 (OR= 1,92 IC95% 1,30-2,85). A pesar de que los resultados coinciden con los de otros estudios previos, el riesgo obtenido para el grupo de AINE y el grupo del ácido salicílico y sus derivados es algo superior a lo estimado en otros estudios [Lanas y cols. 2006, García-Rodríguez & Barreales-Tolosa 2007, Liang y cols. 2014]. Estas diferencias se pueden deber a los criterios de selección del tipo de HGIA, ya que se incluyeron solo las HGIA diagnosticadas por endoscopia en las primeras 48h tras el ingreso y se excluyeron HGIA producidas por varices y/o síndrome de Mallory-Weiss. Además, en la evaluación de la exposición a AINE solo se tuvo en cuenta que el sujeto estuviera expuesto a éstos. No se tuvo en cuenta ni el número de principios activos, ni las combinaciones con otros AINE ni la dosis consumida.

Por otra parte, se encontró que los consumidores de cualquier AINE tenían mayor riesgo de sangrado por úlcera gástrica (5,6 veces) que por úlcera duodenal (3,3 veces). En todos los grupos de tratamiento estudiados por separado se observó esta mayor asociación con la úlcera gástrica, lo que nos permite establecer que existe una mayor

asociación de los sangrados por exposición a AINE con las úlceras gástricas. Este hallazgo es consistente con los resultados de otros estudios en los que también se observó una mayor asociación entre el consumo de AINE y úlcera gástrica que con la úlcera duodenal [Al-Assi y cols. 1996, Katzka y cols. 1987]. Aunque, cabe señalar en este sentido que no hemos encontrado muchos estudios que profundicen en el análisis estratificado del riesgo de los diferentes AINE sobre la localización de la úlcera.

La principal limitación de nuestro estudio está relacionada con el tamaño de la muestra, que a pesar de ser bastante grande no era suficiente alto como para llevar a cabo un análisis del riesgo de cada uno de los principios activos por separado, y de ahí que fueran agrupados por los grupos de la clasificación ATC. Sin embargo, fue lo suficientemente grande como para poder analizar el efecto de cada estos grupos terapéuticos en función de la localización de la úlcera.

En cualquier caso la detección de grupos de tratamiento con una mayor asociación con las HGIA y la estratificación por su localización puede ayudar a la hora de elegir el AINE más seguro y efectivo en pacientes con alto riesgo de hemorragia. Si nuestros resultados se confirman en otros estudios y, teniendo en cuenta que los AINE son uno de los grupos terapéuticos más utilizados y la elevada incidencia de HGIA relacionadas con AINE, estos hallazgos podrían tener importantes implicaciones para la práctica clínica y la salud pública.

### **5.3. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado al consumo de AINE en automedicación**

Este estudio muestra que la automedicación con AINE incrementa en más de 5 veces el riesgo de HGIA, y que este riesgo es 1,35 veces superior al riesgo asociado a AINE consumidos bajo prescripción médica. Además, se ha observado que el riesgo asociado a la automedicación con EFP es superior -más del doble- al riesgo hallado en los individuos que se automedican con AINE que requieren receta. Estos resultados podrían sugerir la necesidad de replantear las condiciones de uso de los AINE como EFP.

Los resultados obtenidos no son comparables con los de la mayoría de los estudios publicados, debido a la diferente definición de la exposición. En este estudio se ha considerado automedicación con AINE al hecho de consumir algún AINE que no fue

prescrito por un médico (con independencia de la dosis). Este criterio contrasta con la mayoría de los estudios publicados sobre este tema, que consideran automedicación al consumo de AINE a dosis de automedicación, a pesar de que el fármaco esté prescrito [Biskupiak y cols. 2006, Blot & McLaughlin 2000]. La prescripción facultativa de un AINE a dosis bajas no debería considerarse automedicación ya que cuando un médico prescribe un AINE a una dosis concreta, está teniendo en cuenta otros posibles factores de riesgo de daño gástrico (patrón de uso, antecedentes de HGIA, *H. pylori*, uso concomitante de fármacos antiulcerosos, antiagregantes o anticoagulantes) [Hernández-Díaz & Rodríguez 2000], factores que difícilmente puede tener en cuenta un paciente e, incluso, un farmacéutico. En una reciente revisión sistemática de Michaels y cols. [Michels y cols. 2012] definen automedicación como el consumo de ibuprofeno igual o menor a 1200 mg/día, con independencia de si los fármacos son EFP o fueron prescritos por un médico. Según este criterio si el paciente toma AINE a dosis inferiores a 1200mg/día pero fue prescrita por el médico se consideraría automedicación.

El único estudio que presenta una definición de la exposición similar a la de nuestro estudio, es el de Lewis y cols. [Lewis y cols. 2005] que también clasifica la automedicación con AINE en función de si existe o no prescripción facultativa. En este estudio hallan un OR de 1.83 a dosis bajas de AINE automedicado y de 5.21 a dosis altas. Las diferencias de magnitud de efecto con nuestro estudio podrían deberse a que: no consideran la aspirina a dosis de uso antiinflamatorio; no consideran los inhibidores selectivos de la COX-2 como AINE y; diferencian entre usuarios que siempre usan fármacos EFP o de prescripción, que los usan a veces o que nunca usan estos fármacos. Una ventaja que presenta el estudio de Lewis y cols. es que consideran la dosis de AINE consumida [Lewis y cols. 2005].

La elevada magnitud de efecto (OR 5,40 IC95% 3,23-9,04) encontrada entre automedicación con AINE y el riesgo de HGIA, podría deberse a un exceso de confianza en la seguridad de los fármacos EFP, ya que la mitad de los usuarios desconocen sus efectos adversos y consideran que los fármacos que se dispensan con receta son más seguros [Wilcox y cols. 2005]. Este desconocimiento genera un mal uso de los EFP, ya que es frecuente que se produzcan tratamientos más prolongados de lo recomendado, o a dosis superiores a las aprobadas [Wilcox y cols. 2005]. Además, se

recurre a la automedicación en situaciones en las que, debido al riesgo individual del paciente, un facultativo no prescribiría ese fármaco, o lo haría con gastroprotección.

Un hallazgo que *a priori* puede resultar paradójico, es que el riesgo de HGIA es mayor en los individuos que se automedican con AINE EFP, que en los que lo hacen con AINE que necesitan prescripción. Sin embargo, el consumo por cuenta propia de fármacos que necesitan receta, se considera más peligroso o menos seguro [Wilcox y cols. 2005], lo que implica que el paciente se automedique con mayor precaución (tanto en dosis como en duración); además, diversos estudios han asociado los riesgos de HGIA a la dosis consumida [Lewis y cols. 2002, Henry y cols. 1996].

El farmacéutico, como responsable de la dispensación de fármacos EFP, tiene un papel fundamental en la información al paciente para que estos medicamentos se utilicen de forma adecuada [Wertheimer & Serradell 2008]. Sin embargo, en muchas ocasiones, carece del tiempo necesario para realizar un correcto consejo farmacéutico. Una posible solución sería instaurar un símbolo específico en el envase de las EFP con mayor riesgo de provocar una RAM (igual que existen símbolos para marcar psicotrópicos o necesidad de conservación en frío) con el fin de alertar al farmacéutico para que realice un consejo farmacéutico un poco más exhaustivo en esos casos. El principal inconveniente de este hecho es que el farmacéutico a menudo desconoce el historial clínico del paciente y, aunque la formulación de una serie de preguntas al paciente podría mejorarla, en numerosas ocasiones el solicitante del fármaco no es el receptor del mismo.

Las principales limitaciones de este estudio fueron no poder valorar el efecto de la dosis de AINE en el riesgo de sufrir HGIA y no valorar el uso simultáneo de dos o más AINE, debido a que, a pesar de que el tamaño de la muestra es elevado, al estratificar por dosis o por AINE, el número de sujetos de las categorías era bajo y disminuía la precisión de las estimaciones.

Otra limitación es que se evaluaron exposiciones prevalentes, lo que podría dar lugar a "depleción de los susceptibles", es decir, los pacientes con sensibilidad digestiva a algún AINE en particular sufren problemas gástricos la primera vez que lo consumen, por lo que es probable que cambien de analgésico hasta que encuentren uno que puedan tolerar bien. Esto se refleja en que los usuarios prevalentes de AINE serían las menos

susceptibles a las reacciones adversas de estos medicamentos. Este potencial sesgo tiende a subestimar el efecto.

Finalmente, aunque existen varios estudios que analizan el riesgo de HGIA por principio activo [Biskupiak y cols. 2006, DeArmond y cols. 1995] no era un objetivo de este estudio, únicamente se ha realizado un análisis secundario para AAS obteniendo unos riesgos de HGIA muy elevados tanto para el AAS automedicado como para su combinación con otros AINE, aunque los intervalos de confianza son poco precisos y los resultados deben ser analizados con precaución.

#### **5.4. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a automedicación con AINE para gripe o resfriado común**

Este estudio no ha podido demostrar de manera significativa que existe un mayor riesgo de HGIA asociado al consumo agudo de AINE para el resfriado común o gripe. A pesar de que en el análisis crudo de los datos se observó un riesgo de HGIA dos veces mayor en los sujetos que sufrieron una gripe o un resfriado y consumieron AINE al ajustar por las variables del modelo se perdió la significación estadística.

Los resultados obtenidos concuerdan con los observados en dos revisiones previas que evaluaron esta asociación [Choi y cols. 2013, Kimy cols. 2015]. En ambas revisiones, se aprecia un mayor riesgo de eventos adversos entre los consumidores de AINE pero sin llegar a ser significativo. Es importante señalar que en ninguna de las dos revisiones hubo casos de HGIA grave y que se analizaban los eventos adversos en general. Dada la poca evidencia existente y la incertidumbre de la existente no pueden ignorarse los efectos adversos de los AINE en el tratamiento de este tipo de patologías.

Aunque no contamos con la muestra suficiente para demostrarlo estadísticamente, el tratamiento más empleado en los casos expuestos a AINE fue el ácido acetilsalicílico, uno de los principios activos más asociados a HGIA, mientras que en los controles fue el paracetamol, que por el contrario, es de los principios activos menos asociados a HGIA. Este hallazgo sugiere que si bien no hay un riesgo significativo asociado al consumo de cualquier analgésico si podría existir un mayor riesgo asociado a determinados principios activos. La poca casuística nos ha impedido poder llevar a cabo los análisis por principio activo.

Este es el primer estudio en el que realmente se valora el riesgo de HGIA asociada al tratamiento para resfriado común y gripe. En los pocos estudios que hemos encontrado, que estudien una posible asociación entre la HGIA y el consumo de AINE para resfriado común y gripe, los efectos adversos no están claramente definidos y se informaron de formas diferentes, lo que sumado a la gran variedad y poca claridad en las exposiciones a AINE estudiadas impiden poder establecer asociaciones robustas.

El riesgo de HGIA asociado al consumo de AINE para gripe y el catarro común es un tema de gran interés, puesto que son enfermedades con una elevadísima incidencia, que en población sin otras comorbilidades cursan con una sintomatología leve, y de existir un mayor riesgo de eventos gastrointestinales graves asociados al consumo de estos principios activos podría estar desaconsejado su uso.

Dada la poca evidencia existente, el interés que suscita y el bajo número de sujetos que consumieron AINE para gripe o resfriado común encontrados en nuestro estudio sería conveniente hacer nuevos estudios que aporten mayor y mejor evidencia sobre esta asociación.

### **5.5. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a ácido acetilsalicílico empleado como antiagregante**

En el estudio del riesgo de HGIA asociado al consumo de AAS empleado como antiagregante plaquetario en pacientes con problemas cardíaco se observó que estos pacientes tenían 1,5 veces más riesgo de sufrir HGIA que los sujetos que no habían consumido. Por otro parte, se encontró que los pacientes que además del AAS consumían algún otro AINE el riesgo es modificado por el consumo de AINE, en la medida en que el riesgo de HGIA puede aumentar en casi 9 veces a través del efecto sinérgico entre AAS antiplaquetario y los AINE, mostrando a su vez, que el efecto conjunto de los dos factores de riesgo es casi 2 veces mayor que la suma de sus efectos individuales.

Este riesgo individual obtenido en los consumidores de AAS antiplaquetario es análogo a los resultados de estudios previos [Maslee y cols. 2014, McQuaid & Laine 2006]. En un metanálisis de 8 ensayos clínicos [Derry & Loke 2000] sobre un total de 49.927 pacientes obtuvieron un odds ratio agrupado de 1,59 (IC95% 1,40-1,81), prácticamente igual al observado en nuestro estudio, mientras que en estudios como el

de Masclee y cols. fue incluso superior. En este estudio, al igual que en nuestro análisis, también se estudio el uso combinado con AINE, encontrando un riesgo conjunto de HGIA de 6,8 veces. En este caso el riesgo combinado fue similar a la suma de los riesgos individuales, a diferencia de nuestro análisis que el riesgo combinado fue el doble que la suma de los riesgos por separado.

Aunque el AAS ha demostrado ser efectivo como protector cardiovascular por su reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en pacientes con enfermedades coronarias y cerebrovasculares, esta terapia con dosis bajas de AAS, como hemos visto, se asocia con eventos adversos gastrointestinales, de ahí que la evaluación del riesgo GI en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento es un paso crucial en la prevención de las complicaciones de los agentes antiplaquetarios. Otros factores que han demostrado un aumento del riesgo de complicaciones ulcerosas relacionados con el AAS son los antecedentes de hemorragia digestiva por úlcera péptica, edad superior a 70 años, la infección por *H. pylori*, la terapia concomitante con AINE, otros agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Por tanto, los pacientes que sean subsidiarios de tratamiento con AAS como antiagregante plaquetario con un alto riesgo de úlcera péptica o complicaciones gastrointestinales deben al menos recibir co-tratamiento con un agente antisecretor, especialmente inhibidores de la bomba de protones, y sería recomendable la erradicación de *H. pylori* [Derry & Loke 2000, Masclee y cols. 2014].

La principal limitación del análisis se debió a la determinación de la exposición crónica al AAS antiplaquetario. A la hora de definir la exposición se ha tenido en cuenta el consumo en las dos semanas previas al día índice, pero no se ha valorado el tiempo que lo llevaban consumiendo o las dosis a la que lo estaban tomando. Como el consumo del AAS se ha recogido, principalmente, a partir de la indicación se asume que las dosis de tratamiento están entre los 100mg/día y los 325mg/día, que es la dosis habitual en esta indicación. Otra limitación ha sido el tamaño de la muestra, que a pesar de ser bastante grande y suficiente para encontrar diferencias significativas, no es comparable a otros estudios publicados en los que incluyeron muestras de más de 100.000 pacientes [Masclee y cols. 2014].

Independientemente de estos aspectos, nuestros resultados confirman los obtenidos en otros estudios, y teniendo en cuenta el elevado empleo del AAS como antiagregante, la incidencia de HGIA relacionados con AAS, especialmente en combinación con

AINE, y que la mortalidad por HGIA en pacientes con problemas cardiovasculares es mayor que en otro tipo de pacientes, estos hallazgos podrían tener importantes implicaciones para la práctica clínica. Consideramos que al menos sería recomendable una evaluación individualizada y cuidadosa de los factores de riesgo de HGIA a la hora de prescribir el tratamiento óptimo en cada paciente.

### **5.6. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a infección por *Helicobacter pylori***

Este estudio mostró que: i) las infecciones previas por *H. pylori* son un factor de riesgo independiente de HGIA (con un aumento del riesgo de más del doble) y ii) que este efecto es modificado por el consumo de AINE, en la medida en que el riesgo de HGIA puede aumentar en más de 10 veces a través del efecto sinérgico entre *H. pylori* y los AINE, mostrando a su vez, que el efecto conjunto de los dos factores de riesgo es casi 2 veces mayor que la suma de sus efectos individuales.

En el presente estudio, un gran número de sujetos (92,4% en los casos y 81,5% en los controles) fue positivo a infección por *H. pylori*. Sin embargo, los resultados parecen ser fiables puesto que las técnicas serológicas usadas para la detección de *H. pylori* no se ven afectadas por la presencia de HGIA o por el uso de IBP [Gisbert & Abaira 2006]. Los resultados de prevalencia de la infección fueron un poco superiores a los obtenidos en estudios anteriores, en los cuales muestran una prevalencia media en pacientes con HGIA de 72% [Sánchez-Delgado y cols. 2011], 80% [Gisbert & Pajares 2003] y 70% [Macenlle García y cols. 2006]. En este estudio, realizado en población general de la provincia de Ourense se observó que la prevalencia de *H. pylori* en la población general entre 45 y 75 años era del 80,3%, prevalencia similar a la observada en el grupo control de nuestro estudio. En una revisión sistemática en la que se incluyeron 25 estudios, estimaron la prevalencia tanto en pacientes con úlcera péptica como en controles emparejados por edad y sexo. Se obtuvo una prevalencia de infección por *H. pylori* de 73,6% en pacientes con úlceras y 67,3% en los controles [Huang y cols. 2002]. Estas diferencias con otros estudios también podrían deberse a los métodos de detección de la infección, ya que en nuestro estudio se empleó la serología que tiene un menor número de falsos negativos que el test rápido de la ureasa o la histología [Colin y cols. 2000], el elevado porcentaje de úlceras duodenales (más asociadas al *H. pylori* que

las gástricas) [Huang y cols. 2002] y la elevada edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio [Sánchez-Delgado y cols. 2011]. La positividad de este tipo de pruebas se basa en la detección de anticuerpos IgG anti-*H. pylori*, por tanto su presencia revela que el paciente ha sufrido una o más infecciones anteriores por esta bacteria; sin embargo, se debe tener en cuenta que no tiene porque ser una infección activa.

Los resultados de riesgo de HGIA asociado a infección por *H. pylori*, AINE y su efecto conjunto han sido muy semejantes a un metanálisis de seis estudios de casos y controles [Huang y cols. 2002]. En nuestro estudio el riesgo de HGIA en pacientes con *H. pylori* positivo fue de 2,3 veces, el de AINE 4,5 veces y el efecto conjunto 10,8 veces; mientras que en este estudio el riesgo asociado a infección por *H. pylori* fue de 1,8, el de AINE 4,8 y el conjunto de 6,1 veces, aunque al ver el riesgo HGI asociado a infección por *H. pylori* detectado por serología el valor se acercaba al obtenido en nuestro estudio (2,16 IC95% 1,54-3,04). En este mismo estudio se hizo un subanálisis de 4 estudios para ver la asociación de a infección con la localización de la úlcera, y al igual que lo encontrado en nuestro estudio la infección por *H. pylori* se asoció más con las úlceras duodenales mientras que el consumo de AINE se asoció más con las úlceras gástricas. Todos estos datos demuestran la consistencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Una debilidad de nuestro estudio fue que debido a la baja prevalencia de consumo de AINE individuales en la muestra, no se pudo estudiar el efecto individual de la interacción de cada AINE en particular con *H. pylori*. No obstante, puesto que todos los AINE comparten el mismo mecanismo de acción, es de esperar que todos actúen sinérgicamente con *H. pylori* en mayor o menor medida.

De todos estos resultados podemos concluir que resulta de gran importancia la detección de la infección por *H. pylori* antes de prescribir un AINE durante períodos largos. Para los pacientes con una prueba positiva sería recomendable la erradicación de la bacteria si la infección esta activa, valorar la posibilidad de emplear AINE poco gastrolesivos, co-terapia con gastroprotectores, dosis bajas del fármaco y realizar un seguimiento estrecho del paciente durante el tratamiento.

### 5.7. Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado a infección por *Anisakis*

Este es el primer estudio que mostró que: i) las infecciones previas por *Anisakis* son un factor de riesgo independiente para la HGIA (con un aumento del riesgo de casi el doble) y ii) que este efecto es modificado por el consumo de AINE, en la medida en que el riesgo de HGIA puede aumentar en más de 14 veces a través del efecto sinérgico entre *Anisakis* y los AINE, mostrando a su vez, que el efecto conjunto de los dos factores de riesgo es 3 veces mayor que la suma de sus efectos individuales.

En el presente estudio, un gran número de sujetos (15,4% en el grupo control) dio positivo por alérgenos Ani s1 o Ani s7. Sin embargo, los resultados parecen ser fiables puesto que los test ELISA combinados de Ani s 1 y Ani s 7 utilizados en este estudio son altamente sensibles y específicos en comparación con otros métodos serológicos [Anadón y cols. 2010]. Los resultados obtenidos son consistentes con estudios anteriores [del Rey Moreno y cols. 1997, Puente y cols. 2008] que muestran una seroprevalencia extremadamente alta para anticuerpos IgE frente a este parásito en las regiones norte, centro y sur de España, donde se observan valores de IgE positivos en más del 10% de la población. Además, resultados de otros estudios muestran que los pacientes seropositivos siempre tenían antecedentes de ingestión de pescado crudo o poco cocinado [Valiñas y cols. 2001], excluyendo la posibilidad de que estos valores se debieran al reconocimiento de alérgenos de reacción cruzada presentes en otros organismos como los ácaros [Johansson y cols. 2001]. Las infecciones por *Anisakis* en España están relacionadas principalmente con la ingestión de boquerones en vinagre [Valiñas y cols. 2001, Audicana & Kennedy 2008], aunque también se han reportado infecciones causadas por el consumo de pescado poco hecho (por ejemplo, la merluza) [Audicana & Kennedy 2008, del Rey Moreno y cols. 1997, Alonso-Gómez y cols. 2004].

La presencia de anticuerpos IgE en el suero específicos contra alérgenos secretados por *Anisakis* como Ani s7, y probablemente Ani s1, revela que el paciente ha sufrido una o más infecciones anteriores por este parásito [Anadón y cols. 2009]. Sin embargo, para la correcta interpretación de los resultados, el efecto de las infecciones por *Anisakis* activos actualmente e infecciones pasadas deben considerarse por separado. Los pacientes con anisakiasis gástrica activa pueden sufrir erosiones o lesiones hemorrágicas de la mucosa, que pueden ser detectados por gastroscopia [Audicana & Kennedy 2008].

El sangrado durante esta fase se puede explicar por varias causas, entre ellas: a) la respuesta inflamatoria alérgica de la mucosa, acompañado por la infiltración masiva de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos en respuesta a antígenos excretados por el parásito [Sakanari & McKerrow 1989]; b) la acción erosiva directa de las larvas en la mucosa gástrica [Namiki & Yazaki 1989]; y c) la actividad de las proteasas [Morris & Sakanari 1994] y ciertas sustancias anticoagulantes [Perteguer y cols. 1996] liberadas por el parásito.

En un estudio reciente [Anadón y cols. 2010], se observado que alrededor del 94% y 61% de los pacientes sintomáticos sensibilizados a los antígenos de *Anisakis* tienen anticuerpos IgE para los alérgenos Ani s7 y Ani s1, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes que reconocían ambos alérgenos la respuesta a Ani s1 fue más prolongada en el tiempo. Los datos de nuestro estudio, muestran que una proporción considerable de los sueros (25,9%) eran solamente positivos al alérgeno Ani s1, los que sugiere que muchos de los resultados positivos de IgE se deben a infecciones pasadas que habían pasado inadvertidas. Además, se sabe que las infecciones gástricas por *Anisakis* son mucho más frecuentes que las anisakiasis duodenales [Ishikura y cols. 1993]. El hecho de que en nuestro estudio el número de sangrados por lesiones ulcerosas era similar a nivel gástrico y duodenal, y que sólo se detectó un caso positivo de anisakiasis activa en las endoscopias realizadas, también sugieren que el aumento del riesgo de HGIA en pacientes seropositivos a *Anisakis* no se debe a infecciones activas.

A diferencia de las anisakiasis activas, la implicación de las infecciones pasadas por *Anisakis* como un factor de riesgo para la HGIA es menos evidente. Es posible que se puedan deber a que moléculas efectoras producidas por las células de defensa previamente activadas en el tracto GI en respuesta a los alérgenos y otros antígenos de *Anisakis*, podrían provocar lesión de la mucosa actuando ya sea solo o sinérgicamente con otros factores nocivos presentes, tales como AINE. Las células candidatas para mediar esta acción son los eosinófilos y, tal vez otras células proinflamatorias que permanecen infiltrando el tejido granulomatoso alrededor de la larva infectante, o sus restos, por períodos largos [Ishikura y cols. 1993]. En particular, los eosinófilos son células gastrointestinales residentes primarias [Weller 1991], que tienen funciones inmunorreguladoras [Akuthota y cols. 2008] y actúan como células presentadoras de antígeno en respuesta a los nematodos intestinales [Padigel y cols. 2007]; los citotóxicos que producen tras la activación son capaces de causar daño a las mucosas, como se ve

en algunas enfermedades inflamatorias intestinales [Colombel y cols. 1992, Dubucquoi y cols. 1995]. En este sentido, se cree que la metaloproteinasa-1 que se expresa en el citoplasma de los eosinófilos puede ser capaz de digerir los tipos de colágeno I y III, que componen la pared del estómago, y por lo tanto contribuyen a la perforación de úlcera [Otani y cols. 1997]. Curiosamente, los AINE también estimulan la producción de eosinófilos reduciendo la síntesis de PGE2 y aumentando la producción de cisteinil leucotrienos [Elsas y cols. 2008] lo que sugiere que los mecanismos bioquímicos por el que ambos factores de riesgo potencian la HGIA pueden estar interconectados.

Al igual que en las infecciones por *Anisakis*, otros agentes infecciosos que causan infecciones crónicas del tracto gastrointestinal superior tales como *H. pylori*, o hipersensibilidad a los alimentos [Carroccio y cols. 2009], también pueden modificar el riesgo de HGIA en los consumidores de AINE. En el presente estudio, el sinergismo observado entre consumidores de AINE y las infecciones previas por *Anisakis* sobre el riesgo de HGIA se obtuvieron de los datos ajustados por la seroprevalencia de *H. pylori*, descartando así cualquier posible sesgo causado por esta variable de confusión. Asimismo, para la hipersensibilidad alimentaria no debería tener un efecto confusor puesto que para ello debería haber una correlación positiva entre la alergia a los alimentos y la exposición a los AINE o la infección por larvas de *Anisakis*. Sin embargo, este no es el caso porque no hay ninguna razón para pensar que los sujetos con alergia a los alimentos pueden ser más propensos a consumir AINE o estar infectados por el parásito.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que debido a la baja prevalencia de consumo de los AINE en la muestra, no se pudo estudiar el efecto individual de la interacción de cada AINE en particular, con *Anisakis*. No obstante, puesto que todos los AINE comparten el mismo mecanismo de acción, es de esperar que todos actúen sinérgicamente con *Anisakis* en mayor o menor medida.

De los resultados de este estudio se concluye que, en los países donde existe una sospecha de presencia de la infección por *Anisakis*, sería prudente confirmar los antecedentes de ingestión de pescado crudo o poco cocinado de los pacientes antes de prescribir AINE durante largos períodos. Para los pacientes con respuesta positiva a esta consulta, se recomienda realizar una determinación de IgE específica del parásito y la realización de un seguimiento estrecho durante el tratamiento con AINE cuando la prueba es positiva.

### **5.8. Efecto protector sobre la hemorragia gastrointestinal alta de los inhibidores de la bomba de protones y otros antiulcerosos**

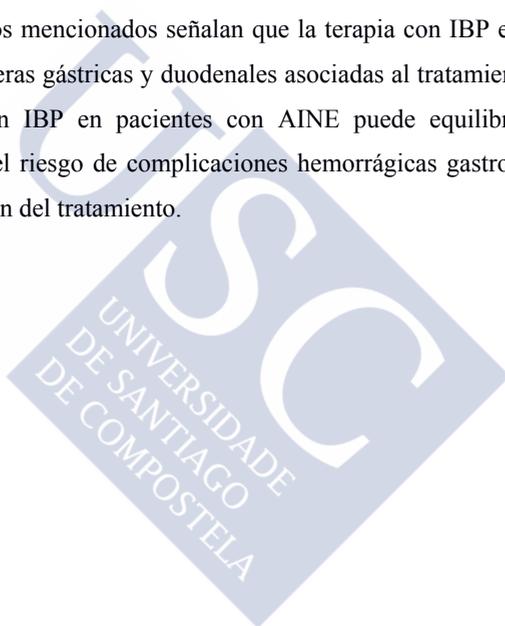
En el estudio de la asociación entre HGIA y consumo de inhibidores de la bomba de protones se observó que i) los pacientes que consumieron IBP tenían un 46% menos de riesgo de desarrollar una HGIA, ii) en pacientes consumidores de AINE el consumo conjunto de AINE e IBP reduce en más de 3 veces el riesgo de desarrollar una HGIA y iii) los IBP mostraron una mayor protección frente a úlceras duodenales que frente a úlceras gástricas o HGIA en general.

Estos resultados son análogos a los observados en estudios previos. La reducción del riesgo de hemorragia ha sido documentada en diferentes ensayos clínicos, en los que sitúan esta reducción del riesgo entre el 79% [Lai 2003] y el 60% [Graham 2002]. La reducción de riesgo obtenida en estos estudios es superior al obtenido en nuestro estudio, probablemente debido a que estos estudios están realizados en condiciones muy controladas mientras que nuestro estudio se hizo en condiciones de uso habitual, con población más mayor, con más comorbilidades y con tratamientos concomitantes. En otros estudios de casos y controles el uso de IBP también se asoció con una reducción significativa del riesgo de complicaciones gastrointestinales entre AINE tradicionales, no tradicionales y AAS a bajas dosis. En un estudio de casos y controles realizado en Holanda con 104 casos y 284 controles, el uso de IBP se asoció a una reducción significativa del riesgo de úlcera asociada a AINE ( $OR_{ajustado}$  0,33; IC95% 0,17-0,67;  $p=0,002$ ) [Vonkeman y cols. 2007]. Como sucede en nuestro trabajo, en estudios en los que han estudiado la interacción entre los dos tratamientos se observó que sigue existiendo un cierto riesgo de HGIA, aunque muy inferior y no significativo estadísticamente a si el AINE se toma sin IBP.

Rostrom y cols. en un metanálisis en el que se valoraba la efectividad en la prevención de IBP, ARH<sub>2</sub> y misoprostol concluye que los IBP reducen la secreción ácida gástrica de forma notable y prolongada y que IBP son mucho más efectivos que los anti-H<sub>2</sub> y el misoprostol en el tratamiento y prevención de úlceras pépticas por AINE [Rostrom y cols. 2011]. En este estudio, al igual que en el nuestro, también se confirma la mayor protección frente a úlceras duodenales que gástricas.

Una limitación de nuestro estudio es que no hubo el número suficiente de pacientes medicados con otros gastroprotectores como para valorar el efecto protector del misoprostol ni de los ARH<sub>2</sub>. Solo se pudo comprobar que había un mayor porcentaje de controles expuestos a ARH<sub>2</sub> (5,2%) que en el grupo de casos (3,0%). Por otra parte, podría existir un cierto sesgo por indicación, habitual en la investigación observacional, sobre todo cuando los fármacos estudiados se prescriben para tratar el evento de interés, como es el caso de IBP para HGIA. Este sesgo consiste en que la prescripción de los IBP probablemente se realice en pacientes con mayor riesgo de HGIA y que por tanto el riesgo obtenido sea mayor que en la población general. Este sesgo lo hemos intentado controlar al ajustar el análisis por factores de riesgo conocidos de HGIA.

En definitiva, los datos mencionados señalan que la terapia con IBP es eficaz en la prevención de HGIA, úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE y que el tratamiento con IBP en pacientes con AINE puede equilibrar el riesgo-beneficio disminuyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas gastrointestinales y evitando así la interrupción del tratamiento.





# 6

## Conclusiones

---



## 6. CONCLUSIONES

1. El consumo de analgésicos se asoció con un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales altas, úlcera gástrica y úlcera duodenal. El riesgo fue mayor en el grupo de los agentes antiinflamatorios no esteroideos y del ácido salicílico y sus derivados.

2. El consumo de agentes antiinflamatorios no esteroideos automedicados, especialmente las especialidades farmacéuticas publicitarias (venta libre sin receta), se asocia a un mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales altas, y este riesgo aumenta cuando se combina con el consumo de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos.

3. El consumo agudo de agentes antiinflamatorios no esteroideos para tratar los síntomas de la gripe y el resfriado común se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas, aunque no es estadísticamente significativo.

4. El consumo de ácido acetilsalicílico como antiplaquetario para enfermedades cardiovasculares aumenta el riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas, y actúa como modificador de efecto de la relación entre consumo de agentes antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de hemorragias gastrointestinales altas.

5. La infección por *H. pylori* se asocia a un mayor riesgo de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas, especialmente las úlceras duodenales, y es un modificador del efecto que incrementa el riesgo en la relación entre consumo de agentes antiinflamatorios no esteroideos y las hemorragias gastrointestinales altas.

6. La presencia de anticuerpos anti-*Anisakis* es un factor de riesgo independiente de desarrollar hemorragias gastrointestinales altas, y su efecto conjunto con AINE es tres veces superior que la suma de los efectos individuales.

7. El consumo de inhibidores de la bomba de protones se asocia a un efecto protector de las hemorragias gastrointestinales altas, es un modificador de efecto de la relación entre el consumo de agentes antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de hemorragias gastrointestinales altas, reduciendo el riesgo de forma significativa.





**7**

# **Implicaciones**

---



## 7. IMPLICACIONES

Los hallazgos de este estudio permitirán definir estrategias preventivas encaminadas a disminuir la incidencia de hemorragias gastrointestinales altas. Por un lado, se podrán evitar exposiciones simultáneas a factores que han demostrado un incremento del riesgo de hemorragia; y por otro, antes del inicio del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos sería interesante determinar la existencia de infecciones previas por *Anisakis* y *H. pylori*.

El estudio inicial de infecciones previas por *Anisakis* y *H. pylori* y de la exposición concomitante con antiagregantes antes del inicio del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos posibilitaría establecer el perfil de riesgo de hemorragia gastrointestinal y en consecuencia, ajustar la dosis del fármaco, realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes y pautar el empleo de gastroprotectores si fuera necesario.

La automedicación con antiinflamatorios no esteroideos ha demostrado ser un factor de riesgo importante de hemorragia gastrointestinal, especialmente con especialidades farmacéuticas publicitarias, por lo que sería importante llevar a cabo iniciativas dirigidas a mejorar la utilización de estos fármacos por parte de los pacientes con el fin de disminuir la incidencia de las hemorragias digestivas relacionadas con su empleo.





# 8

## **Bibliografía**

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a Nationwide analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81(4): 882-8.
- Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42(5): 390-7.
- Akuthota P, Wang HB, Spencer LA, et al. Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clin Exp Allergy* 2008;38(8): 1254-63.
- Al-Assi MT, Genta RM, T. J. Karttunen TJ, et al. Ulcer Site and Complications: Relation to *Helicobacter pylori* Infection and NSAID Use. *Endoscopy* 1996;28(2): 229-33.
- Alonso-Gómez A, Moreno-Ancillo A, López-Serrano MC, et al. *Anisakis simplex* only provokes allergic symptoms when the worm parasitises the gastrointestinal tract. *Parasitol Res* 2004;93: 378-84.
- Anadón AM, Rodríguez E, Gárate MT, et al. Diagnosing human anisakiasis: recombinant Ani s 1 and Ani s 7 allergens versus the UniCAP 100 Fluorescence Enzyme Immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(4): 496-502.
- Anadón AM, Romarís F, Escalante M, et al. The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol* 2009;156(3): 471-8.
- Audicana M, Kennedy MW. *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2): 360-79.
- Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and

- proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7): 1238-46.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152(2): 101-13.
- Barth KH. Radiological intervention in upper and lower gastrointestinal bleeding. *Baillieres. Clin Gastroenterol* 1995; 9(1):53-69.
- Bates D, Maechler M, Bolker B, et al. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.0-4; 2013 <http://CRAN.R-project.org/package=lme4> .
- Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, et al. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006; 20(3): 7-14.
- Bjorkman DJ, Kimmey MB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig Dis* 1995; 13(2): 119-29.
- Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, et al. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1): 1-8.
- Blot WJ and McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat* 2000; 5(2): 137-42.
- Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(7): 788-94.
- Bouree P, Paugam A, Petithory JC. Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1995;18(2): 75-84.
- Bretagne JF, Raoul JL. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Dig Dis* 1995;13(Suppl 1):89-105.
- Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd Edition. Chichester: John Wiley and Sons LTD; 2006.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill, California; 2010.

- Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Barrera VH, et al. Predictive factors of self-medicated drug use among the Spanish adult population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(2): 193-9.
- Carroccio A, Iacono G, Di Prima L, et al. Food hypersensitivity as a cause of rectal bleeding in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1): 120-2.
- 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 Int J Med Toxicol Drug Exp* 2012; 35(12): 1127-46.
- Cavallaro LG, Monica F, Germana B, et al. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010. *Dig Liver Dis* 2014;46(4): 313-7
- Chan FK, Ching JY, Suen BY, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144(3):528-35.
- Chandran S, Testro A, Urquhart P, et al. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(6): 891-8.
- Chason RD, Reisch JS, Rockey DC. More favorable outcomes with peptic ulcer bleeding due to *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 2013;126(9): 811-8.
- Choi IK, Lee HK, Ji YJ, et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs versus Acetaminophen in Symptom Relief for the Common Cold: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Studies. *Korean J Fam Med*. 2013;34(4): 241-9.
- Colin R, Czernichow P, Baty V, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24(1): 31-5
- Colombel JF, Torpier G, Janin A, et al. Activated eosinophils in adult celiac disease: evidence for a local release of major basic protein. *Gut* 1992;33(9): 1190-4.
- Couture C, Measures L, Gagnon J, et al. Human intestinal anisakiasis due to consumption of raw salmon. *Am J Surg Pathol* 2003;27(8): 1167-72.

- Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R. Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1 pt 1): 176-81.
- Daschner A, Cuéllar C. The hidden sense of symptoms: Urticaria can be beneficial. *Med Hypotheses* 2010;75(6): 623-6.
- De Abajo FJ, del Pozo JG, del Pino A. [Trends of non-steroidal anti-inflammatory drugs use in Spain, 1990 through 2003]. *Atencion Primaria Soc Española Med Fam Comunitaria* 2005;36(8): 424-433.
- De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3): 691-701.
- De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307(21): 2286-94.
- Deardorff TL, Kayes SG, Fukumura T. Human anisakiasis transmitted by marine food products. *Hawaii Med J* 1991;50(1): 9-16.
- DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, et al. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther* 1995; 17(4): 587-60.
- Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L, et al, Prometeo Study Group of the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). The "Prometeo" study: online Collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(4): 33-7.
- del Rey Moreno A, Valero A, Mayorga C, et al. Sensitization to *Anisakis simplex* in a healthy population. *Acta Tropica* 1997;97(3): 265-9.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321(7270): 1183-7
- Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938;232(6013): 1222-5.
- Dubucquoi S, Janin A, Klein O, et al. Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut* 1995;37(2): 242-6.

- Elsas PX, Queto T, Mendonça-Sales SC, et al. Cysteinyl leukotrienes mediate the enhancing effects of indomethacin and aspirin on eosinophil production in murine bone marrow cultures. *Br J Pharmacol* 2008;153(3): 528-35.
- Emslie JT, Zarnegar K, Siegel ME, et al. Technetium-99m-labeled red blood cell scans in the investigation of gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(7): 750-4.
- Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008;67(3): 422-9.
- Estany-Gestal A. Polimorfismos genéticos del CYP2C9 y hemorragias gastrointestinales asociadas al consumo de antiinflamatorios no esteroideos: un estudio multicéntrico de casos y controles [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Farmacia; 2012.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2009;136(2):376-86.
- Figueiras A, Caamaño F, Gestal-Otero JJ. Sociodemographic factors related to self-medication in Spain. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1): 19-26.
- Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C. Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med* 1998;17(18): 2099-105.
- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2(7877): 394-7.
- 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.
- Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4): 848-63.

- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? Scand J Gastroenterol. 2003;38(1): 2-9.
- González-González JA, García-Compean D, Vázquez-Elizondo G, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study. Ann Hepatol 2011;10(3): 287-95.
- Graham DY. Endoscopic ulcers are neither meaningful nor validated as a surrogate for clinically significant upper gastrointestinal harm. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7(11): 1147-50.
- Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. N Engl J Med 2008;359(9): 928-37.
- Gralnek IM, Ching JY, Maza I, et al. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. Endoscopy 2013; 45(1): 12-9.
- Gutiérrez-Ramos R, Guillén-Bueno R, Madero-Jarabo R, et al. Digestive haemorrhage in patients with anti-*Anisakis* antibodies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(3): 337-43.
- Haastrup P, Paulsen MS, Zwisler JE. Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors in primary care despite interventions: a nationwide observational study. Eur J Gen Pract. 2014;20(4): 290-3
- Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. Scand J Gastroenterol 1996; 31(2): 126-30.
- Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut 2011;60(10):1327-35.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996; 312(7046): 1563-6.

- Hernández E, Delgado A, González M, et al. Evaluación de la calidad de estudios farmacoeconómicos del uso de los inhibidores de la bomba de protones en enfermedad ácido péptica. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 2013; 42(2): 315-42.
- 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.
- Hockberg NS, Hamer DH. Anisakidosis: Perils of deep. *Clin Infect Dis* 2010;51(7): 806-12.
- Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18(11): 1202-7.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110(4): 1244-52.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 1992;3(5): 452-6.
- Huang JQ, Subbaramiah S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet* 2002;359 (9300):14-22.
- Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori* negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1845-50.
- Ibarrola I, Arilla MC, Herrero MD, et al. Expression of a recombinant protein immunochemically equivalent to the major *Anisakis simplex* allergen Ani s 1. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2): 78-83.
- Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, et al. Anisakidae and anisakidosis. *Prog Clin Parasitol* 1993;3: 43-102.
- Jairath V, Martel M, Logan RF, et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol* 2012;26(8):537-43.

- Johansson E, Aponno M, Lundberg M, et al. Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 2001;56(7): 660-6.
- Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80(5): 1035-68.
- Katzka DA, Sunshine AG, Cohen S. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on upper gastrointestinal tract symptoms and mucosal integrity. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(2): 142-8.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287(3): 337-344.
- Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 21;9:CD006362. [Epub ahead of print]
- Koch M, Dezi A, Ferrario F, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156(20): 2321-32.
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2): 59-69.
- Lai K, Chu K, Hui W, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *American Journal of Medicine* 2005;118(11):1271-8.
- Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3): 345-60.
- Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331(11):717-27.
- Laine L, Yang H, Chang SC, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107(8): 1190-5.

- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3): 507-15.
- Lanas 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(12): 1731-8.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(5): 585-91.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8): 1685-93.
- Lanas A, Wu P, Medin J, et al. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(9): 762-8.
- Lanas AI, Remacha B, Esteva F, et al. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 1995; 109(4): 1124-33.
- Laporte JR, Carne X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet* 1991;337(8733): 85-9.
- Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27(6): 411-420.
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013;381(9882): 2033-43.
- Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, et al. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3): 331-45.

- Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2005;129(6): 1865-74.
- Lewis SC, Langman MJS, Laporte J-R, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(3): 320-6.
- Liang CC, Muo CH, Wang IK, et al. Peptic Ulcer Disease Risk in Chronic Kidney Disease: Ten-Year Incidence, Ulcer Location, and Ulcerogenic Effect of Medications. *PLoS ONE* 2014;9(2):e87952. doi:10.1371/journal.pone.0087952.
- Longo D, Faucy A. HARRISON'S gastroenterology and hepatology, 17th edition, McGraw-Hill, New York; 2010.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2):206-10.
- Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2): 212-24.
- Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general adult population of the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(4): 241-8.
- Maguire TA. Ibuprofen: a model medicine for self-care of common conditions. *Int J Clin Pract Suppl* 2013;178: 43-6
- Marlicz W, Łoniewski I, Grimes DS, et al EM. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Proton Pump Inhibitors, and Gastrointestinal Injury: Contrasting Interactions in the Stomach and Small Intestine. *Mayo Clinic Proceedings* 2014;89(12): 1699-709.
- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6): 1284-91.
- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al, PNED Investigators. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1639-47.

- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(5): 741-9.
- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89 (Suppl 8): 116-28.
- Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147(4):784-92.
- McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(2): 101-12.
- McCarthy DM. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(5): 755-73.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119(8):624-38.
- Meltzer AC, Ali MA, Kresiberg RB, et al. Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2013; 61(4): 438-43.
- Meltzer AC, Pinchbeck C, Burnett S, et al. Emergency physicians accurately interpret video capsule endoscopy findings in suspected upper gastrointestinal hemorrhage: a video survey. *Acad Emerg Med* 2013; 20(7): 711-5.
- Michels SL, Collins J, Reynolds MW, et al. Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2012;28(1): 89-99.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Informe de Utilización de Medicamentos U/AIN/V1/1501. Publicado 27/01/2014.
- Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *International Journal of Clinical Practice* 2002;56(10): 732-4.

- Morris SR, Sakanari JA. Characterization of the serine protease and serine protease inhibitor from the tissue-penetrating nematode *Anisakis simplex*. *J Biol Chem* 1994;269(44): 27650-6.
- Müller T, Barkun AN, Martel M. Non-variceal upper GI bleeding in patients already hospitalized for another condition. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2): 330-9.
- Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79(1): 3-11.
- Namiki N, Yazaki Y. Endoscopic findings of gastric anisakiasis with acute symptoms. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer; 1989.
- Otani Y, Sakurai Y, Kameyama K, et al. Matrix metalloproteinase gene expression in chronic gastric ulcer: a potencial role of eosinophils in perforation. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(Suppl 1): 101-4.
- Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, et al. Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 2007;196(12): 1844-51.
- Pajares JM. *H. pylori* infection: its role in chronic gastritis, carcinoma and peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 1995; 42(6): 827-41.
- Pampiglione S, Rivasi F, Criscuolo M, et al. Human anisakiasis in Italy: a report of eleven new cases. *Pathol Res Pract* 2002;198(6): 429-34.
- Parasa S, Navaneethan U, Sridhar AR, et al. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013;77(4): 609-16.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330(18): 1267-71.
- Perteguer MJ, Raposo R, Cuéllar C. In vitro study on the effect of larval excretory/secretory products and crude extracts from *Anisakis simplex* on blood coagulation. *Int J Parasitol* 1996;26(1): 105-8.

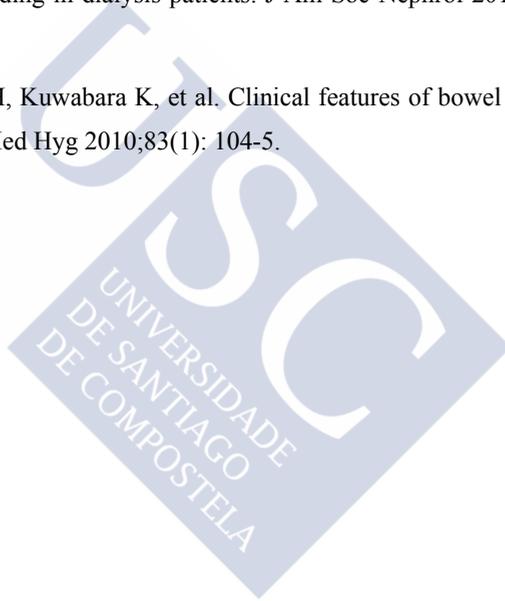
- Puente P, Anadón AM, Rodero M, et al. *Anisakis simplex*: the high prevalence in Madrid (Spain) and its relation with fish consumption. *Exp Parasitol* 2008;118(2): 271-4.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2012. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, et al. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9): 859-64.
- Rodríguez E, Anadón AM, García-Bodas E, et al. Novel sequences and epitopes of diagnostic value derived from the *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen. *Allergy* 2008;63(2): 219-25.
- Rosenstock SJ, Møller MH, Larsson H, et al. Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13,498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9): 1449-57.
- Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL *Modern epidemiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia; 2008.
- Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43(4): 643-63.
- Sakamoto Y, Shimoyama T, Nakagawa S, et al. Proton Pump Inhibitor Treatment Decreases the Incidence of Upper Gastrointestinal Disorders in Elderly Japanese Patients Treated with NSAIDs. *Intern Med* 2014;53(11): 1107-11.
- Sakanari JA, McKerrow JH. Anisakiasis. *Clin Microbiol Rev* 1989;2(3): 278-84.
- Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, et al. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3): 398-405.

- Sarin N, Monga N, Adams PC. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009;23(7): 489-93.
- Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994; 12(4):210-22.
- Serin A, Tankurt E, Şarkış C, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric and duodenal ulcers - a 10-year, single-centre experience. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(3):160-3.
- Shibata O, Uchida Y, Furusawa T. Acute gastric anisakiasis with special analysis of the location of the worms penetrating the gastric mucosa. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis and treatment.* Springer Tokyo; 1989.
- Shibata T, Imoto I, Ohuchi Y, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer* 1996; 77(6):1044-9.
- Skrondal A. Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol* 2003;158(3): 251-8.
- Sleisenger MH, Fortran JS, Feldman M et al. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases: pathophysiology/diagnosis/Management.* 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia, USA; 1998.
- Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141(6): 539-45.
- Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA* 1996; 275(8):622-9.
- Sostre C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(2): 121-32.
- Sostres C, Lanás A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21(4): 567-81.

- Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, et al. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? JAMA 2012; 307(10):1072-9.
- Stosic R, Dunagan F, Palmer H, et al. Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. Int J Pharm Pract 2011;19(4): 236-45.
- Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gut 2011;60(9): 1170-7.
- Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. Am J Gastroenterol 2010; 105(1): 84-9.
- Taefi A, Cho WK, Nouraie M. Decreasing trend of upper gastrointestinal bleeding mortality risk over three decades. Dig Dis Sci 2013;58(10): 2940-8.
- Targownik LE, Metge CJ, Leung S, et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology 2008;134(4): 937-44.
- Thorsen K, Soreide JA, Kvaloy JT et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender- adjusted análisis of incidente and mortality. World J Gastroenterol 2013; 19(3): 347-54.
- Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2015;25: 415-28
- Tsoi KK, Chiu PW, Chan FK, et al. The risk of peptic ulcer bleeding mortality in relation to hospital admission on holidays: a cohort study on 8,222 cases of peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2012;107(3): 405-10.
- Tsoi KK, Ma TK, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6(8): 463-9.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150(6): 396-404.
- Valiñas B, Lorenzo S, Eiras A, et al. Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to *Anisakis simplex* in a Spanish population. Allergy 2001;56(7): 667-71.

- Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(2): 125-40.
- van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(2): 209-24.
- van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut* 2011;60(12): 1650-9.
- Vargas E, Cabrera L, Morón A, et al. Evaluación del coste hospitalario derivado del diagnóstico y tratamiento de las hemorragias digestivas en pacientes tomadores de antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93 (6): 390-3.
- Vonkeman HE, Fernandes RW, van der Palen J, et al. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Research & Therapy* 2007;9(3): R52.
- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995;333(15): 984-91.
- Wang CY, Qin J, Wang J, et al. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2013;19(22): 3466-72.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324(16): 1110-8.
- Weng SC, Shu KH, Tarng DC, et al. In-hospital mortality risk estimation in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding undergoing hemodialysis: a retrospective cohort study. *Ren Fail* 2013;35(2): 243-8.
- Wertheimer AI, Serradell JA. Discussion paper on self-care and its implications for pharmacists. *Pharm World Sci Pws* 2008;30(4): 309-15.
- Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 2005; 32(11): 2218-222.

- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24): 1888-99.
- World Health Organization. WHO Drug Information, Vol. 14, No. 1; 2000.
- World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication; 1998.
- Wysocki JD, Srivastav S, Winstead NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(1): 30-6.
- Yang JY, Lee TC, Montez-Rath ME, et al. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3): 495-506.
- Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, et al. Clinical features of bowel anisakiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1): 104-5.







9

## **Anexos**

---





# **Anexo I**

## **Cuestionarios**

---



Pegatina al  
ingreso

Código cuestionario

Polimorfismos genéticos y respuesta idiosincrásica a fármacos: Un estudio multicéntrico sobre el riesgo de hemorragias gastrointestinales.

Datos generales del paciente				
Nombre y apellidos*				
Fecha de nacimiento	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de <input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>			
Sexo	<input type="checkbox"/>	hombre	<input type="checkbox"/>	mujer
Talla	<input type="text"/>	m		
Peso	<input type="text"/>	Kg		
Dirección* (Municipio)	<input type="text"/>	Tiempo <input type="checkbox"/> > o = 3meses <input type="checkbox"/> < 3meses		
Teléfono*				
Profesión				
Nº historia*				
Fecha ingreso/referencia	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de <input type="text"/>
Fecha de entrevista	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de <input type="text"/>
Etnia <i>(se codificará a posteriori)</i>	Caucasoide Negroide Mongoloide Dudoso	Propia	Padre	Madre
		Pais de origen		
		Lengua nativa		
Estudios	<input type="text"/>			

¿Cuándo fue la última vez que acudió a un centro asistencial (urgencias, hospital de día) o ingresó en un hospital?	
Fecha de ingreso	<input type="text"/>
Fecha de alta	<input type="text"/>
Centro	
Motivo ingreso/preoperatorio	



Código cuestionario

TIPO DE CONTROL (Programados)				
TIPO*			Dia inicio	
⑨ Adenoma de próstata / hiperplasia prostática	No	SI	NS	
				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
Retención aguda de orina				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
Sonda vesical permanente en los últimos 3 meS (solo se podrá incluir si ha llevado sonda en los últimos 15 días)				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
⑨ Hernia			inicio tumoración	<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
Dolor en los últimos 2 meses (solo se podrá incluir si el dolor ha sido en los últimos 15 días antes del ingreso)				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
⑨ Fimosis, orejas en asa, ligadura de trompas, nódulo tiroides eutiroideo				
⑨ Cataratas				
⑨ Cirugía plástica				
⑨ Lipomas				
⑨ Quiste cuerdas				
⑨ Septoplastia				
⑨ Varicectomia				
⑨ Otros (Especificar)				

Cuando se trate de uno de estos tipos de controles hacer las siguientes preguntas:

¿Le han dicho que no tomara ningún medicamento en relación con esta operación, o ha dejado de tomar alguno por su cuenta?				
⑨ No ⑨ Si → ¿cuáles? →		Fecha de la última ingesta		
1			<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>	
2			<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>	
3			<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>	
9	Desconocido		<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>	

\* Señalar con una "X" el tipo de control de que se trate

Código cuestionario 

Antecedentes personales						
	¿Ha tenido en el pasado?			¿Acudió a un hospital?		¿Cuántos años tenía?(¿Cuánto tiempo hace?)
	No	Si	NS	No	Si	
A. Úlcera de estómago						<input type="text"/> ( )
B. Úlcera de intestino						<input type="text"/> ( )
C. Heces oscuras/negras						<input type="text"/> ( )
D. Vómitos oscuros /sanguinolentos						<input type="text"/> ( )
E. Heces con sangre (asegurar no hemorroides)						<input type="text"/> ( )
F. Molestias de estómago	Ardor/acidez/quemazón					<input type="text"/>
	Pesadez/digestión lenta					
	Dolor epigástrico					

(Para los que tienen antecedentes de úlcera/ sangrado)	Episodio*	No	Si	NS	¿Conoce el nombre del medicamento?
¿Le han dicho alguna vez que había tenido ese episodio por algún medicamento?					

\*Especificar el código (A, B...E) del episodio de la tabla anterior. Si hay más de un medicamento asociado a un episodio, poner el código del episodio en otra línea, y poner el medicamento

Antecedentes familiares			
(Para TODOS)	No	Si	NS
¿Conoce Vd. algún familiar que padeciese o padezca sangrado de estómago o de intestino a causa de una úlcera?			
	No	Si	NS
¿Fue por algún medicamento?			
¿Parentesco?	<input type="checkbox"/> Padres, hermanos, hijos. <input type="checkbox"/> Abuelos, tíos directos		

Código cuestionario

<b>Antecedentes personales</b>				
	¿Ha tenido en el pasado?			¿Cuántos años tenía? (¿Cuánto tiempo hace?)
	No	Si	NS	
1. Enfermedad del corazón especificar _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
2. Enfermedad de la sangre especificar _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
3. Enfermedad renal especificar _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
4. Enfermedad respiratoria especificar _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
5. Enfermedad del hígado especificar _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
6. Hipertensión arterial				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
7. Colesterol elevado				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
8. Diabetes				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
9. Depresión				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
10. Migraña				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
11. Artrosis				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
12. Artritis				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
13. Osteoporosis				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
Otras enfermedades crónicas				
14. _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
15. _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )
16. _____				<input type="text"/> <input type="text"/> ( )

Código cuestionario 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**¿cuál de las siguientes situaciones describe su consumo de tabaco?**

<input type="radio"/> No fumador			D	S	M		
<input type="radio"/> Fumador		Nº de cigarrillos					TIPO    Si    No Rubio <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Nº de puros					
		Nº de pipas					
<input type="radio"/> Exfumador		Edad de inicio del hábito					
		Edad de finalización del hábito					

**¿Ha tomado alguna de estas bebidas en los últimos dos meses?**

	¿Toma?		Fecha		¿Con que frecuencia y nº? (2):			
	No	Si	Ultima toma		Diaria	Semanal	Fin semana	Mensual
Café			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Descafeinado			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Te			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Coca-cola			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Vino tinto			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Vino blanco			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Cerveza			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Licores <sup>(1)</sup> :			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
.....			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
.....			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Zumo de pomelo			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
Hierbas medicinales <sup>(1)</sup> :			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
.....			<input type="text"/>	<input type="text"/>				
.....			<input type="text"/>	<input type="text"/>				

- (1) Especificar tipos  
 (2) En bebidas, especificar el numero de vasos consumidos durante ese periodo de tiempo, y en hierbas medicinales el número de dosis (con independencia de si es bebida, sobres, cápsulas, grageas...)

<b>H. pylori</b>		No	Si	NS
¿Recuerda que su médico alguna vez le haya dicho que tiene alguna bacteria o microorganismo en el estómago que le provoque úlceras o problemas de estómago?				
	No	Si	NS	Fecha de inicio
¿Ha tomado algún medicamento para ello?				<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>

Código cuestionario

Información sobre la entrevista			
	Paciente	Familiar	Cuidador
Presente en la entrevista			
Principal fuente de de información			
N° de veces que se ha visitado/contactado con el paciente: ___			
Valoración de la fiabilidad de la entrevista (de 0 a 10): ___			

Parámetros Clínicos (en el momento del ingreso/ preoperatorio)			
N° concentrados hematies		Urea plasmática	
Albúmina			
Tiempo Quick			
Creatinina plasmática			

Informe de endoscopia (sólo casos)	
Fecha de la endoscopia	Códigos
<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>

Diagnósticos al alta (I CD10) (sólo casos)			
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

Códigos de las muestras biológicas			
	Código	Resultado H.pylori	Fecha de extracción
Sangre			<input type="text"/> de <input type="text"/> de <input type="text"/>
Suero/plasma			

Alta  Muerte  Fecha  de  de



## GUIA DE CODIFICACIÓN

<u>CODIFICACIÓN FORMA FARMACÉUTICA</u>		<u>FRECUENCIA (semanas 1 a 4)</u>	
Cápsulas, grageas, comprimidos	<b>81</b>		
Inyectables	<b>82</b>	Diario	<b>01</b>
Supositorios	<b>83</b>	4-6 días/semana	<b>02</b>
Otros	<b>84</b>	2-3 días/semana	<b>03</b>
Tópica piel (pomadas, parches)	<b>85</b>	1 día/semana	<b>04</b>
Líquidos, vía oral (jarabes, granulados, efervescentes)	<b>86</b>	Desconocido	<b>99</b>
Endovenosa	<b>87</b>		
Inhalatoria	<b>88</b>	<u>FRECUENCIA (mes 2)</u>	
Desconocido	<b>99</b>	Diario	<b>01</b>
		4-6 días/semana	<b>02</b>
		2-3 días/semana	<b>03</b>
		1 día/semana	<b>04</b>
		2-4 días/mes	<b>05</b>
		1 día/mes	<b>06</b>
		Ocasional*	<b>07</b>
		Desconocido	<b>99</b>
		Cíclica <sup>b</sup>	
		Intermitente <sup>c</sup>	
		<u>* FRECUENCIA OCASIONAL</u>	
		Es un uso esporádico, poco frecuente, sin ningún modelo establecido de uso.	
		<u><sup>b</sup> FRECUENCIA CÍCLICA</u>	
		Escribir el número de <b>días por mes</b> .	
		Si son <b>menos de 10</b> , preceder el número por un <b>5</b> .	
		<u><sup>c</sup> FRECUENCIA INTERMITENTE</u>	
		Escribir el número de <b>semanas por año</b> y precederlas por un <b>6</b> o el número de <b>meses por año</b> y precederlas por un <b>7</b> .	
		<u>DURACIÓN (mes 2)</u>	
		Toda la vida	<b>97</b>
		<u>EQUIVALENCIAS en medidas de cerveza</u> (para el estudio).	
		- 1 caña = 2 cortos = 2 zuntos = 1 quinto =	
		1 cuarto = un botellín de 25	
		- 2 cañas = 1 lata = 1 tubo = 1 mediana = un botella de 33	
		- 3 cañas = una jarra	
		- 4 cañas = un tanque	
<u>CODIFICACIÓN Q</u>			
Médico	<b>1</b>		
Farmacéutico	<b>2</b>		
Enfermera	<b>3</b>		
Vecino	<b>4</b>		
Familiar	<b>5</b>		
Cuidador	<b>6</b>		
Enfermo	<b>7</b>		
Amigo	<b>8</b>		
<u>CODIFICACIÓN I</u>			
1. Medicamento recordado en la pregunta abierta.			
2. Medicamento recordado a partir de la hoja de síntomas y/o repaso de los antecedentes.			
3. Medicamento recordado a partir del catálogo de fotos.			
<u>USO (semanas 1 a 4)</u>			
<b>N</b> = No, no lo ha tomado, o bien, no recuerda si aquella semana lo ha tomado. Dejar en blanco la frecuencia y los días.			
<b>S</b> = Sí, sí lo ha tomado. Hay que marcar exactamente qué días de la semana.			
<b>NS</b> = no sabe. Lo ha tomado aquella semana, pero no recuerda qué días en concreto se lo tomó, hay que poner frecuencia y no marcar ningún día.			

## SÍNTOMAS

Ahora me gustaría saber qué medicamentos ha tomado usted en los últimos 2 meses, aunque sólo lo haya tomado 1 día, se lo haya recetado el médico o lo haya tomado por su cuenta, cualquier cosa, incluso pomadas, supositorios, jarabes,...

¿Qué fármacos ha tomado durante estos últimos dos meses?

Además de lo que me ha dicho ¿ha tomado algún medicamento durante estos dos últimos meses para alguna de estas molestias?

17. Gripe
18. Catarro
19. Fiebre
20. Tristeza
21. Nerviosismo/ansiedad
22. Problemas para dormir
23. Para estar bien
24. Luto reciente
25. Dolor de cabeza
26. Dolor de espalda
27. Dolor menstrual
28. Dolor de muelas
29. Hemorroides
30. Oído
31. Profilaxis gastritis
32. Otros dolores
33. Otros

Antes me ha dicho que había tenido (preguntar sobre los antecedentes patológicos). ¿Ha tomado para este problema algún medicamento en los últimos 2 meses?

- |                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| 1. Enfermedad del corazón  | 9. Depresión     |
| 2. Enfermedad de la sangre | 10. Migraña      |
| 3. Enfermedad renal        | 11. Artrosis     |
| 4. Enfermedad respiratoria | 12. Artritis     |
| 5. Enfermedad del hígado   | 13. Osteoporosis |
| 6. Hipertensión arterial   | 14. Otras        |
| 7. Colesterol elevado      | 15. Otras        |
| 8. Diabetes                | 16. Otras        |

Ahora me gustaría que se mirara estas fotos de medicamentos y me dijera si en Este periodo de tiempo ha tomado alguno, aunque sólo lo haya tomado un día.





Pegatina al  
ingreso

Código cuestionario

Polimorfismos genéticos y respuesta  
idiosincrásica a fármacos: Un estudio  
multicéntrico sobre el riesgo de  
hemorragias gastrointestinales.

## Casos: exclusiones secundarias

Datos generales del paciente				
Nombre y apellidos*				
Fecha de nacimiento	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de
Edad	<input type="text"/>			
Sexo	<input type="checkbox"/> hombre	<input type="checkbox"/> mujer		
Talla	____ m			
Peso	____ Kg			
Dirección*(Municipio)	_____		Tiempo <input type="checkbox"/> > o =3meses <input type="checkbox"/> <3meses	
Teléfono*				
Profesión				
Nº historia*				
Fecha ingreso/referencia	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de
Fecha de entrevista	<input type="text"/>	de	<input type="text"/>	de
Etnia (se codificará a posteriori)	Caucasoide		Propia	Padre
	Negroide			
	Mongoloide			
	Dudoso			
		Pais de origen		
		Lengua nativa		
Estudios	<input type="text"/>			

\* Información confidencial. No incluir en la base de datos

¿Cuándo fue la última vez que acudió a un centro asistencial (urgencias, hospital de día) o ingresó en un hospital?	
Fecha de ingreso	<input type="text"/>
Fecha de alta	<input type="text"/>
Centro	
Motivo ingreso/preoperatorio	

Código cuestionario 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<b>Parámetros Clínicos (en el momento del ingreso/ preoperatorio)</b>			
Nº concentrados hematies		Urea plasmática	
Albúmina			
Tiempo Quick			
Creatinina plasmática			

<b>Informe de endoscopia</b>											
Fecha de la endoscopia								Códigos			
<input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/>											
.....											
.....											
.....											
.....											
.....											
.....											
.....											
.....											
.....											

Alta  Muerte  Fecha   de   de

<b>Diagnósticos al alta (ICD10) (sólo casos)</b>			
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

<b>Códigos de las muestras biológicas</b>			
	Código	Resultado H.pylori	Fecha de extracción
Sangre			<input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/> de <input type="text"/> <input type="text"/>
Suero/plasma			

Código cuestionario

<b>Motivo exclusión secundaria</b>	
Rehusa firmar el consentimiento informado	Ⓞ
Ocurrido en fin de semana o en periodos cortos de vacaciones dados de alta	Ⓞ
Exitus antes de entrevistarlos	Ⓞ
Endoscopia realizada posteriormente a las 48 h del ingreso	Ⓞ
Alta de un hospital o hayan acudido a un centro asistencial durante los 15 días antes del ingreso	Ⓞ
Estado grave	Ⓞ
Alteraciones psíquicas (demencia, desorientación....)	Ⓞ
Analfabetos	Ⓞ
Ciegos, sordos	Ⓞ
Vive en una residencia o institución cerrada y no conozca los fármacos que toma	Ⓞ
Rehusa contestar la entrevista o no la realiza completamente	Ⓞ
No ha sido posible la entrevista dentro de los primeros 15 días desde el ingreso	Ⓞ
Otras: _____	Ⓞ





Código cuestionario

<b>Motivo de exclusión</b>	
Rehusa firmar el consentimiento informado	Ⓞ
<18 años	Ⓞ
Antecedentes patológicos	Ⓞ
Portadores de SNG o percutánea	Ⓞ
Residencia en el área de estudio inferior a 3 meses	Ⓞ
Exitus antes de entrevistarlos	Ⓞ
Estado grave	Ⓞ
Alteraciones psíquicas (demencia, desorientación....)	Ⓞ
Analfabetos	Ⓞ
Ciegos, sordos	Ⓞ
Vive en una residencia o institución cerrada y no conozca los fármacos que toma	Ⓞ
Rehusa contestar la entrevista o no la realiza completamente	Ⓞ
No ha sido posible la entrevista dentro de los primeros 15 días desde el ingreso	Ⓞ
Otras: _____	Ⓞ

Si tiene dos criterios de exclusión (uno primario y otro secundario) prima el primario sobre el secundario.



**Anexo II**

**Dictamen del comité de ética de  
los centros participantes**

---



## Informe del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia



Edificio Administrativo San Lázaro, s/n  
15771 Santiago de Compostela  
Telf. (981) 54 64 25 — Fax (981) 54 18 04  
E-mail: [ceic@mail.xunta.es](mailto:ceic@mail.xunta.es)

## Informe del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

D. Miguel Amor Otero, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en su reunión del 13 de febrero de 2002 la propuesta de Adolfo Figueiras Guzmán para que se realice el estudio titulado "*Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos: Un estudio multicéntrico de casos y controles*", con nuestro número de registro: **2002/020**, y considera que:

Se cumplen los requisitos éticos aplicables a este tipo de estudios.

Y que este Comité acepta, de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, que dicho estudio sea realizado en el Centro/s C.H. Universitario de Santiago por Adolfo Figueiras Guzmán como investigador/es principal/es.

Lo que firmo en Santiago de Compostela a 14 de febrero de 2002.

Firmado:  
  
Miguel Amor Otero



**NOTA genérica:** Debido a las connotaciones éticas y la especial naturaleza del consentimiento informado, es exigible que, con anterioridad al reclutamiento de pacientes, esté disponible una versión fidedigna y redactada en gallego normativo del mismo (hojas de información y de firmas). Garantizándose así, el derecho de los gallegos al uso de su lengua oficial y la completa comprensión del consentimiento informado.



## Informe del Comité Ético del Hospital Universitario de Vall d'Hebrón



La Sra. Mireia Navarro, secretaria técnica del CEIC del Hospital Universitario Vall d'Hebron,

### CERTIFICA:

Que en el acta número 197 que corresponde a la reunión del CEIC de 23 de marzo de 2012, consta lo siguiente:

El CEIC del HUVH considera que el estudio "*Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos: un estudio multicéntrico de casos y controles*", cuyo investigador principal en nuestro centro es la Dra. Luisa Ibañez Mora, es adecuado desde el punto de vista ético y científico.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu [https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03), ou=Serveis Publics de Certificacio  
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,  
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN  
Fecha: 2012.03.29 15:34:59 +02'00'

Sra. Mireia Navarro  
Secretaria del CEIC  
Barcelona, 28 de enero de 2012



## Informe del Comité Ético del Hospital Universitario de Valladolid



HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
Avda. Ramón y Cajal, 3  
Tfno. 983 42 00 00  
47005 - VALLADOLID



### COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

### ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

*D<sup>a</sup> ANA ALMARAZ GÓMEZ, como Presidenta de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de Valladolid,*

### **CERTIFICO:**

Que ha sido sometido a esta Comisión para su valoración el Proyecto de Investigación titulado:

**“ Polimorfismos Genéticos y respuesta idiosincrásica a fármacos: un estudio multicéntrico sobre riesgo de hemorragias gastrointestinales “**

Que una vez estudiado dicho Proyecto, así como la capacidad del equipo investigador y los medios disponibles para su realización, esta Comisión ha evaluado favorablemente el mismo y su conducción por el **Doctor ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO** , como Investigador/a Principal.

En Valladolid, a 20 de junio de 2005

LA PRESIDENTA DE LA COMISIÓN.

RECIBIDO EN EL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID EL 20 DE JUNIO DE 2005

Junta de  
Castilla y León



**COMISION DE INVESTIGACION**

**RESUMEN DEL INFORME REFERENTE AL PROYECTO DE INVESTIGACION TITULADO:**

" Polimorfismos genéticos y respuesta idiosincrásica a fármacos: un estudio multicéntrico sobre riesgo de hemorragias gastrointestinales"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL.**

**DR. ALFONSO CARVAJAL GARCIA PANDO. FACULTAD DE MEDICINA.**

**EQUIPO INVESTIGADOR :**

**DRA. CRISTINA MINER**

**DR. LUIS MARTÍN ARIAS.**

**DR. ELADIO VELASCO.**

**DRA. LOURDES DEL OLMO. (Servicio de Digestivo H.C.U.V.)**

De la atenta consideración de los datos aportados y en virtud de los motivos que se indican, esta Comisión de Investigación ha resuelto:

- Aceptar el Proyecto de Investigación.
- Aceptar el Proyecto de Investigación, previa revisión de los aspectos que se indican a continuación: (observaciones)
- Rechazar el proyecto de investigación en virtud de los aspectos que se indican a continuación: (observaciones).

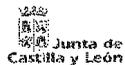
**OBSERVACIONES:**

**\*\* Pendiente de evaluación definitiva en la próxima reunión de la Comisión.**

En Valladolid, a 7 de abril de 2005

**LA PRESIDENTE DE LA COMISION,**

**Dr. Ana Almaraz Gómez.**



## Informe del Comité Ético del Hospital de Galdakao



Osakidetza  
Servicio vasco de salud

GALDAKAKO OSPITALEA  
HOSPITAL DE GALDAKAO  
Barrio Labeaga, s/n.  
Teléfono 94 400 70 00  
48960 - GALDAKAO (Bizkaia)

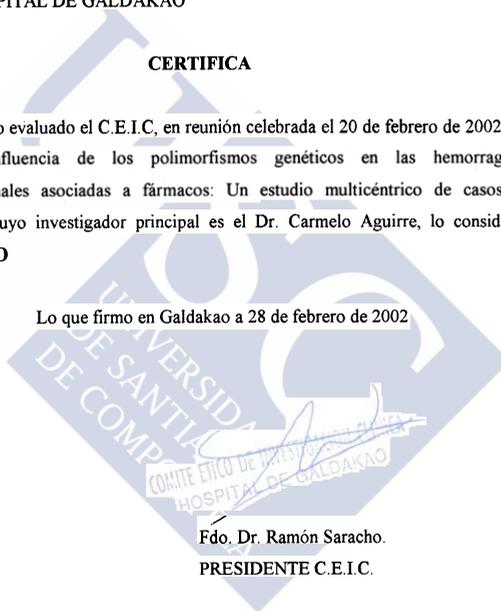
### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don **RAMON SARACHO ROTAECHE**, Presidente del comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL DE GALDAKAO

#### CERTIFICA

- Que habiendo evaluado el C.E.I.C, en reunión celebrada el 20 de febrero de 2002, el estudio: "Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos: Un estudio multicéntrico de casos y controles", cuyo investigador principal es el Dr. Carmelo Aguirre, lo considera **APROBADO**

Lo que firmo en Galdakao a 28 de febrero de 2002



Fdo. Dr. Ramón Saracho.  
PRESIDENTE C.E.I.C.





## **Anexo III**

# **Hoja de información y consentimiento informado**

---



## Consentimiento informado empleado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

*Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos: Un estudio multicéntrico de casos y controles*

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Introducción.** El riesgo de trastornos hemorrágicos producidos por fármacos es un problema sanitario muy importante por la gravedad potencial que reviste este tipo de procesos; máxime cuando los fármacos a estudiar (antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) son de elevado consumo y el riesgo individual de producción de hemorragias puede verse potenciado por su administración conjunta.

Los enzimas biotransformadores de fármacos son las responsables de su eliminación (detoxificación) transformándolos en otros productos, por lo general menos activos. La capacidad metabolizadora varía de una persona a otra dependiendo de su dotación enzimática que está sometida a influencias genéticas y ambientales.

El hecho de que los enzimas metabolizadores estén sometidas a control genético, posibilita en nuestro caso poder establecer una asociación entre el perfil genético de una persona y el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas.

**Objetivo del estudio.** Valorar el riesgo de hemorragias por consumo de antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y su relación con los polimorfismos de los genes (genes diferentes) codificadores de los enzimas metabolizadores de fármacos.

**Obtención de las muestras de sangre para el análisis genético.** Se le extraerá una muestra de sangre (alrededor de 10 centímetros cúbicos) por el procedimiento habitual para efectuar sobre dicha muestra un análisis genético de los genes de dichos enzimas metabolizadores.

**Confidencialidad.** Las muestras serán utilizadas solo para los fines del estudio. El equipo de este estudio mantendrá confidencialidad de la información médica y genética obtenida. A cada muestra se le asociará un código con el que será posible identificar su muestra. Por otro lado, usted podrá tener acceso a su información genética que sea determinada durante el estudio.

**Participación voluntaria.** Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede rechazar tomar parte en el estudio, o abandonarlo una vez iniciado, sin dar explicaciones o cuando así lo desee.

**Institución:** Facultad de Medicina (Departamento de Medicina Preventiva) y Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Servicio de Medicina Preventiva, Servicio de Farmacología Clínica, Servicio de Aparato digestivo).

**Investigador principal del estudio:** Adolfo Figueiras Guzmán (Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Santiago de Compostela. Tel: 981581237).

**Monitor:** María José López Otero (Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela).

Formulario de aceptación del estudio: “Influencia de los polimorfismos genéticos en las hemorragias gastrointestinales asociadas a fármacos: Un estudio multicéntrico de casos y controles”

Yo \_\_\_\_\_, declaro bajo mi responsabilidad que he recibido información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por \_\_\_\_\_

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.

Santiago de Compostela,

Fecha

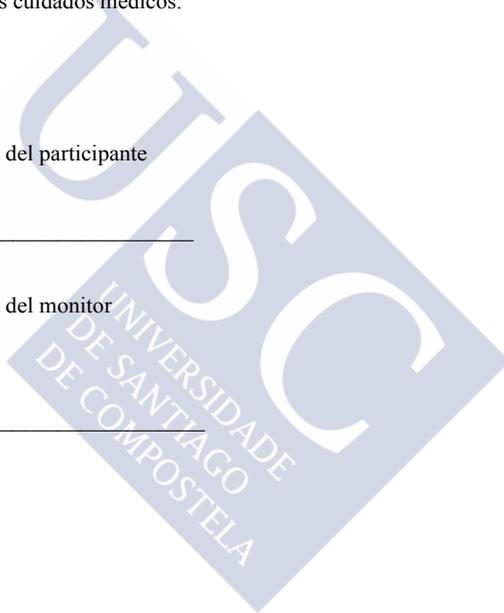
Firma del participante

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del monitor

\_\_\_\_\_





## **Anexo IV**

### **Artículo de *Anisakis***

---



# Synergism between Prior *Anisakis simplex* Infections and Intake of NSAIDs, on the Risk of Upper Digestive Bleeding: A Case-Control Study

Florencio M. Ubeira<sup>1</sup>, Ana M. Anadón<sup>1</sup>, Angel Salgado<sup>2,3</sup>, Alfonso Carvajal<sup>4</sup>, Sara Ortega<sup>4</sup>, Carmelo Aguirre<sup>5</sup>, María José López-Goikoetxea<sup>6</sup>, Luisa Ibanez<sup>7</sup>, Adolfo Figueiras<sup>2,3\*</sup>

**1** Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Pharmacy, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **2** Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Santiago de Compostela, Spain, **3** Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **4** Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Valladolid, Valladolid, Spain, **5** Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, **6** Microbiology Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao, Spain, **7** Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Autonomous University, Catalanian Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology Service, Vall d'Hebron University Teaching Hospital, Barcelona, Spain

## Abstract

**Background:** The aim of this study was to investigate the relationship between prior *Anisakis* infections and upper gastrointestinal bleeding (UGIB), and its interaction with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) intake.

**Methods/Principal Findings:** We conducted a hospital-based case-control study covering 215 UGIB cases and 650 controls. Odds ratios (ORs) with their confidence intervals (95% CIs) were calculated, as well as the ratio of the combined effects to the sum of the separate effects of *Anisakis* allergic sensitization and NSAIDs intake. Prior *Anisakis* infections were revealed by the presence of anti-*Anisakis* IgE antibodies specific to the recombinant Ani s 1 and Ani s 7 allergens used as the targets in indirect ELISA. Prior *Anisakis* infections (OR 1.74 [95% CI: 1.10 to 2.75]) and the intake of NSAIDs (OR 6.63 [95% CI: 4.21 to 10.43]) increased the risk of bleeding. Simultaneous NSAIDs intake and *Anisakis* allergic sensitization increased the risk of UGIB 14-fold (OR = 14.46 [95% CI: 6.08 to 34.40]). This interaction was additive, with a synergistic index of 3.01 (95% CI: 1.18–7.71).

**Conclusions:** Prior *Anisakis* infection is an independent risk factor for UGIB, and the joint effect with NSAIDs is 3 times higher than the sum of their individual effects.

**Citation:** Ubeira FM, Anadón AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, et al. (2011) Synergism between Prior *Anisakis simplex* Infections and Intake of NSAIDs, on the Risk of Upper Digestive Bleeding: A Case-Control Study. PLoS Negl Trop Dis 5(6): e1214. doi:10.1371/journal.pntd.0001214

**Editor:** Helton da Costa Santiago, National Institutes of Health, United States of America

**Received:** October 14, 2010; **Accepted:** May 11, 2011; **Published:** June 28, 2011

**Copyright:** © 2011 Ubeira et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was supported by grants PI021512, PI021364, PI020661, PI021572 (Health Research Fund / Fondo de Investigación Sanitaria), SAF2002-04057 (Ministry of Health and Consumer Affairs, Spain), PGIDIT03PXIC20806PN (Galician Regional Authority, Spain) and 02/1572 (Basque Regional Authority, Spain). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: adolfo.figueiras@usc.es

## Introduction

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is a relatively frequent and potentially lethal multicausal medical emergency [1]. Gastric and duodenal ulcers are a major cause of UGIB, and bleeding from these lesions is frequently related to intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [2]. In countries where *Anisakis* infections are frequent, acute infections by this parasite may also provoke UGIB [3].

Anisakiasis is a worldwide re-emerging disease produced by the consumption of raw, lightly cooked, smoked or marinated fish containing the infective larvae of the *Anisakis* genus [4,5]. Most human cases of anisakiasis have been reported in Japan [6,7], but there has been an increase in the frequency of reports of *Anisakis* infections in other parts of the world, such as Europe [8,9], the USA, [10,11] and Canada [12].

Depending on the site of infection and the predominant clinical symptoms, acute infections by *Anisakis* can be classified as gastric anisakiasis, gastro-allergic anisakiasis, and intestinal anisakiasis. In

gastric and intestinal anisakiasis, severe gastric or abdominal symptoms predominate, while in gastro-allergic anisakiasis, allergic symptoms ranging from mild urticaria to anaphylactic shock are more important [13,14]. However, recent evidence from seroepidemiologic studies undertaken in Spain indicates that the great majority of human cases of anisakiasis are asymptomatic, and that the prevalence of disease in different Spanish regions may range from a minimum of 0.4% [5] to more than 10% of the population [15,16].

In comparison with the healthy population, a high seroprevalence of anti-*Anisakis* antibodies has been reported in patients with GI bleeding [17]. However, the relevance of prior *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB and its possible interaction with NSAID intake have never been investigated. We now report the results of a case-control study, which sought to determine the risk of UGIB associated with prior *Anisakis simplex* infections and any potential interaction with NSAID intake.

## Author Summary

*Anisakiasis* is a worldwide re-emerging disease produced by the consumption of raw, lightly cooked, smoked or marinated fish containing live *Anisakis* larvae. In acute anisakiasis, mucosal lesions generated by the larvae may provoke upper gastrointestinal bleeding (UGIB). However, the effect of past unnoticed *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB, and a possible synergism with other risk factors such as NSAIDs intake, have never been investigated. In this case-control study we observed that: i) prior *Anisakis* infections and NSAIDs intake are two independent risk factors for UGIB, and ii) that both risk factors act synergistically to the extent that their joint effect is 3 times higher than the sum of their individual effects. We concluded that, in countries where *Anisakis* infections are frequent, it would be wise to determine parasite-specific IgE antibodies and to conduct a closer follow-up of patients who consume raw or lightly cooked fish and who are prescribed NSAIDs for long periods.

## Methods

### Patients

We based our study on data provided by a wider, multicenter, incident case-control study, which sought to analyze the influence of environmental and genetic risk factors on UGIB (primary study). Three Spanish hospitals (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Galicia; Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Castilla-León; and Hospitales de Galdakao-Usansolo/Basurto, Basque Country) that had stored serum samples for *Anisakis* determinations were included in the study. We defined cases as any patient admitted in the period 2003–2006 with primary diagnosis of UGIB and subsequent endoscopic diagnosis of duodenal or gastric ulcer, acute lesions of the gastric mucosa, erosive duodenitis or mixed lesions. To ensure that cases and controls come from the same source population, all patients were recruited from the same hospitals [18]. For each case, we selected 3 controls, matched by sex, age ( $\pm 5$  years), hospital and point in time. To avoid selection of controls being associated with exposure to NSAIDs, the controls were recruited from among patients in preoperative care for scheduled surgical interventions for non-painful processes such as cataracts, inguinal or umbilical hernias, and prostate adenomas. The enrolment criteria of the primary study (cases and controls) excluded patients who, at the starting date, had a history of cancer, coagulopathy, Mallory-Weiss syndrome or esophageal varices, and subjects who were not resident in the study area.

**Anti-*Anisakis* IgE determinations.** Prior *Anisakis* infections were detected by investigating patient's sera for the presence of anti-*Anisakis* IgE antibodies to the Ani s 1 [19] and Ani s 7 [20] allergens, which are secretory antigens only produced by the parasite while the infecting larvae remain alive [21]. The IgE determinations were by indirect ELISA as previously described [22]. Briefly, wells in columns 1, 4, 7, and 10 of the 96-well microtiter plates (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) were filled with 100  $\mu$ l of phosphate-buffered saline (PBS) containing rAni s 1 at a concentration of 5  $\mu$ g/ml, and wells in columns 2, 5, 8, and 11 were filled with 100  $\mu$ l of 0.1 M Tris buffer, pH 10.5, containing 0.6  $\mu$ g/ml of t-Ani s 7. The wells in the remaining columns (controls) were filled with PBS alone. After incubation of the plates at 4°C overnight and washing with Tris-buffered saline containing 0.2% Tween 20 (TBS-T), the nonreactive sites were blocked with 200  $\mu$ l of TBS-T containing 1% of skimmed dry milk (TBS-T1) for 2 h at 37°C. Later, 100  $\mu$ l

of undiluted serum was added to each well and incubated for 2 h at 37°C. After a washing step, specific IgE antibodies were detected by incubation first with 100  $\mu$ l of a mouse IgE anti-human mAb (Ingenasa, Madrid, Spain; dilution 1:5000 in TBS-T1) labeled with fluorescein isothiocyanate (FITC) and afterwards with 100  $\mu$ l of peroxidase-conjugated rabbit anti-FITC Ig (Abcam, Cambridge, England; 1:5000 in TBS-T1). Optical densities (ODs) at 492 nm were calculated by subtracting the OD value produced by the same serum in the absence of antigen. Patients displaying specific IgE antibodies to either of these allergens were classified as positive. All IgE determinations were performed in duplicate in a single laboratory.

**Anti-*Helicobacter pylori* IgG determinations.** Anti-*H. pylori* IgG antibodies were determined in human serum, using a commercially available ELISA kit (Trinity Biotech Captia, Co. Wicklaw, Ireland) in accordance with the manufacturer's protocol. The choice of this method was based on previous studies, which reported that serological methods for *H. pylori* determinations are not influenced by UGIB [23]. For statistical analysis purposes, dubious results were deemed negative.

### Variable definitions

Qualified, purpose-trained health staff interviewed cases and controls, after first obtaining written informed consent from the subjects. Pharmacologic anamnesis was comprehensive. Patients were first asked about any medications consumed during the two months prior to admission, and were then presented with a list of symptoms usually associated with NSAID consumption and asked whether they had taken any medication for any of these. Finally, patients who failed to remember the name of any medication were later telephoned at home to enable them to provide the name.

We defined an NSAID consumer as any subject shown by pharmacological anamnesis to have consumed some medication belonging to this therapeutic group in the week preceding the index date. Subjects taking Acetylsalicylic acid at doses of less than 0.125 g/day (considered to be antiaggregant) were not considered as NSAIDs consumers. Also, NSAIDs and corticoids administered by ophthalmic, dermal or rectal route were not deemed to be exposures.

We calculated a case index date, based on disease course and symptom-onset dates. For controls, the index date was the date of the interview. For cases, the consumption of medications between index and interview dates was not taken into account. Finally, we reviewed and assessed endoscopy reports of all cases according to whether or not they described detection of *Anisakis* larvae in the stomach or duodenum.

### Statistical calculations

We calculated odds ratios (ORs) and their adjusted confidence intervals (CIs) using hierarchical logistic model through a generalized linear mixed model [24]. For the purpose of constructing such models, patients were taken as level one, strata (each case and their matched controls) as level two, and hospitals as level three. In the estimation of the models we used the *lmer* function, implemented in the context of the *lme4* R package (version 2.7.2) [25]. To construct these models, a bivariate analysis of each independent variable was performed, and variables with 0.2 in the bivariate analysis were then included in the multivariate analysis. Independent variables with the highest level of statistical significance were successively eliminated from the original model, provided that the coefficients of the principal variables of exposure changed by no more than 10% and Schwarz's Bayesian Information Criterion (BIC) improved [26]. The confidence intervals of the interaction terms were calculated using the method

proposed by Figueiras et al. [27]. The results of the generalized linear mixed model were validated by comparing them against results from comparable models obtained by running conditional logistic regression. We calculated the ratio of the combined effects to the sum of the separate effects of *Anisakis* and NSAID (S) (along with its 95% confidence interval) [28] as a measure of additive interaction, [18] since S has been shown to be the most reliable measure of additive interaction when adjusting for confounding [29].

### Ethics statement

The study protocol was approved by the following ethics committees: i) Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia; ii) Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valladolid; and iii) Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Galdakao-Usansolo. All cases and controls were required to give written informed consent, and where such approval was not forthcoming, the subject concerned was excluded from the study.

### Results

Sera from 215 cases and 650 controls were available for the study. The clinical signs most frequently presented by cases were: dizziness (58.1%); black vomitus and/or vomiting of blood (40.5%), and melena (19%). With regard to controls, most of patients were recruited from the pre-operative unit for minor surgical procedures: 295 (45.4%) for cataracts, and 168 (25.8%) for inguinal hernias. The demographic and clinical characteristics of cases and controls are listed in Table 1.

The results showed that 54 (25.1%) cases and 100 (15.4%) controls were positive for *Anisakis* (Ani s 1 or Ani s 7), while 73 (33.9%) cases and 76 (11.7%) controls were NSAID consumers (Table 2). Considering IgE determinations in cases plus controls, 85 subjects (55.2%) were seropositive for Ani 1 plus Ani s 7, 40 subjects (25.9%) positive for only Ani s 1, and 29 subjects (18.8%) positive for only Ani s 7. As regards cases, 30 (55.5%) patients were positive for both allergens, 16 (29.6%) patients were positive for only Ani s 1 and 8 (14.8%) patients were positive for only Ani s 7. In the control group 55 (55.0%) subjects were positive for both allergens, 24 (24.0%) subjects were positive for only Ani s 1 and 21 (21.0%) subjects were positive for only Ani s 7. With regard to sex distribution in *Anisakis* seropositive patients (either for Ani s 1 or Ani s 7 allergens), 35 cases (64.8%) and 76 controls (76.0%) were male.

To investigate the effects of the interaction between *Anisakis simplex* IgE sensitization and NSAID intake on risk of UGIB, we calculated the ORs values obtained for both variables with and without interactions. The results in Table 2, model 1, show the ORs values without interactions. *Anisakis* seropositive subjects registered a 1.74 fold higher risk of suffering from UGIB than seronegative subjects (95% CI: 1.13–2.69). However, when the effect of prior *Anisakis* infections was stratified by NSAID consumption (Table 2, model 2), we observed that this had no effect among non-consumers of NSAIDs (OR = 1.46, [95%CI: (0.87–2.43)], but that there was a more than 14-fold higher risk of UGIB (OR = 14.45 [95% CI: 6.46–32.33]) among NSAID consumers than in *Anisakis*-negative non-consumers of NSAIDs. The interaction was additive, with a synergistic index of 3.01 (95% CI: 1.18–7.71). Applying conditional logistic regression to these analyses provided very similar ORs, but with wider 95%CI range.

The data in Table 3 show the location and type of gastrointestinal lesions observed by endoscopy in cases, with respect to *Anisakis* sensitization and NSAIDs intake. There were no

**Table 1.** Demographic, comorbid conditions and medication used in patients included in the case and control groups.

	Cases (n = 215)	Controls (n = 650)
<b>Demographics</b>		
Men, no.(%)	157 (73.0)	465 (71.5)
Age, mean (SD)	65.0 (±16.2)	63.4 (±15.6)
<b>Comorbid conditions (%)</b>		
Gastric ulcer*	40 (18.6)	45 (6.9)
Duodenal ulcer*	28 (13.0)	24 (3.7)
Unspecific ulcer*	0 (0.0)	3 (0.5)
Diabetes mellitus	27 (12.6)	89 (13.7)
Depression	38 (17.7)	112 (17.2)
Heart disease	62 (28.8)	133 (20.5)
Hypertension	81 (37.7)	234 (36.0)
Hypercholesterolemia	76 (35.3)	195 (30.0)
Arthrosis	59 (27.4)	190 (29.2)
Arthritis	16 (7.4)	40 (6.2)
Osteoporosis	11 (5.1)	31 (4.7)
Hepatic disease	12 (5.6)	59 (9.1)
<i>Helicobacter pylori</i>	201 (93.5)	549 (84.5)
Tobacco dependence	40 (18.6)	130 (20.0)
<b>Alcohol</b>		
No consumption	77 (35.8)	249 (38.3)
Low	83 (38.6)	269 (41.4)
Moderate	42 (19.5)	115 (17.7)
Heavy	13 (6.0)	17 (2.6)
<b>Medication</b>		
Drugs, Mean (SD)	3.90 (±2.6)	2.98 (±2.4)
NSAIDs, no. (%)	73 (34.0)	76 (11.7)
PPI, no. (%)	23 (10.7)	82 (12.6)
Antiplatelet drugs, no. (%)	50 (23.3)	94 (14.5)
Oral anticoagulants, no. (%)	19 (8.8)	35 (5.4)
Selective serotonin reuptake inhibitors, no. (%)	15 (7.0)	40 (6.2)

(\*): Antecedent not directly related with current illness.

doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t001

differences in the number and location of bleeding lesions between *Anisakis* sensitized patients, NSAIDs consumers, or patients lacking these risk factors. In addition, the endoscopic reports revealed a single case of acute anisakiasis. This corresponded to a 53-year-old female with three *Anisakis* larvae penetrating two gastric ulcers located in the fornix region of the stomach. The patient presented with hematemesis accompanied by dyspepsia and pyrosis, and was seropositive for Ani s 1 and Ani s 7 allergens.

### Discussion

This is the first epidemiological study showing that: i) prior *Anisakis* infections causing IgE sensitization are an independent risk factor for UGIB (with an almost twofold increase in the risk) and ii) that this effect is modified by NSAID consumption, to the extent that the risk of UGIB can increase by more than 14 times through a synergic effect between *Anisakis* and NSAIDs, showing in turn that the joint effect of the two risk factors is 3 times higher than the sum of their individual effects.

**Table 2.** Odds ratios for upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs and *Anisakis*, and their interaction.

Independent variables	Cases	Controls	Adjusted OR (95% CI)*	Synergistic Index (95% CI)
<b>MODEL 1: Model without interactions</b>				
NSAIDs	73	76	5.80 (3.82–8.82)	---
<i>Anisakis</i>	54	100	1.74 (1.13–2.69)	---
<b>MODEL 2: Interaction between NSAIDs and <i>Anisakis</i></b>				
NSAID non-consumers				
<i>Anisakis</i> -negative	109	485	1.00	3.01 (1.18–7.71)
<i>Anisakis</i> -positive	33	89	1.46 (0.87–2.43)	---
NSAID consumers				
<i>Anisakis</i> -negative	52	65	5.01 (3.14–8.01)	---
<i>Anisakis</i> -positive	21	11	14.45 (6.46–32.33)	---

(\*): Adjusted for past history of GI disorders, proton pump inhibitors, antiplatelet drugs, oral anticoagulants, reliability of interview.  
doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t002

In the present study, a large number of subjects (15.4% in the control group) tested positive for Ani s 1 or Ani s 7 allergens. However, the results appear to be accurate because the combined Ani s 1 and Ani s 7 ELISAs used in this study are highly sensitive and specific in comparison with other serological methods [22]. The present results are also consistent with previous reports [15,16] showing an extremely high seroprevalence for IgE antibodies to this parasite in the northern, central, and southern regions of Spain, where positive IgE values are observed in more than 10% of the population. Furthermore, other results showing that seropositive patients always had a prior history of ingestion of raw or undercooked fish [5] exclude the possibility that these high values were due to recognition of cross-reacting allergens present in other organisms such as mites [30]. *Anisakis* infections in Spain are mainly related to the ingestion of *boquerones en vinagre* (pickled anchovies) [4,5], although infections caused by eating undercooked fish (e.g. hake) have also been reported [4,15,31].

The presence of IgE antibodies in serum against specific secretory *Anisakis* allergens as Ani s 7, and probably Ani s 1, reveals that the patient has suffered one or more previous infections by this parasite [32]. However, for correct interpretation of the results, the effect of currently active and past *Anisakis* infections should be considered separately. In patients with active gastric anisakiasis, some of them may suffer erosions or hemorrhagic lesions of the mucosa, which can be detected by gastroscopy [4]. Bleeding during this phase can be explained by several causes,

including: a) the marked inflammatory allergic status of the mucosa, accompanied by massive infiltration of eosinophils, neutrophils, macrophages and lymphocytes in response to parasite excretory antigens [33]; b) the direct erosive action of larvae moving into the gastric mucosa [34]; and c) the activity of proteases [35] and anticoagulant [36] substances released by the parasite.

In a recent study [22] we have observed that about 94% and 61% of symptomatic patients sensitized to *Anisakis* antigens have IgE antibodies to the Ani s 7 and Ani s 1 allergens, respectively. However, for patients that recognized both allergens the response to Ani s 1 was more prolonged in time. The data in the present study, showing that a considerable proportion of sera (25.9%) were only positive to the Ani s 1 allergen, suggest that many positive IgE results are due to past, unnoticed, *Anisakis* infections. In addition, it was reported that gastric *Anisakis* infections are much more frequent than duodenal anisakiasis [37]. The similar number of bleeding ulcerous lesions observed in our study at gastric and duodenal level, and the fact that only one positive case of active anisakiasis was detected by endoscopy, also suggest that the increased risk of UGIB in *Anisakis* seropositive patients is not due to active infections.

Unlike active anisakiasis, the implication of past *Anisakis* infections as a risk factor for UGIB is less evident. One could hypothesize, however, that effector molecules produced by defense cells previously activated in the GI tract in response to allergens

**Table 3.** Type and location of endoscopic lesions observed in cases with respect to *Anisakis* sensitization and NSAIDs intake.

Type and location of lesions	<i>Anisakis</i> n = 54	NSAIDs n = 73	NSAIDs plus <i>Anisakis</i> n = 21	NSAIDs or <i>Anisakis</i> n = 85	None n = 109
<b>Erosions</b>					
Gastric	15 (27.8)	21 (28.8)	3 (14.3)	30 (35.3)	32 (29.4)
Duodenal	8 (14.8)	9 (12.3)	2 (9.5)	13 (15.3)	12 (11.0)
<b>Ulcers</b>					
Gastric	19 (35.2)	31 (42.4)	9 (42.9)	32 (37.6)	41 (37.6)
Duodenal	27 (50.0)	35 (47.9)	11 (52.4)	39 (45.9)	47 (43.1)

The numbers between parenthesis show the corresponding percentages.  
doi:10.1371/journal.pntd.0001214.t003

and other *Anisakis* antigens, might provoke mucosal injury acting either alone or synergistically with other noxious factors present, such as NSAIDs. Candidate cells for mediating such action are eosinophils and, perhaps other pro-inflammatory cells that remain infiltrating the granulomatous tissue around the infecting larvae, or its debris, for long periods [37]. In particular, eosinophils are GI primary resident cells [38] which reportedly have immunoregulatory roles [39] and act as antigen-presenting cells in response to intestinal nematodes [40], and the cytotoxic preformed cationic proteins that they produce upon activation are able to cause mucosal damage, as seen in some intestinal inflammatory diseases [41,42]. Eosinophils have also been reported to be present in the granulation tissue of perforated gastric ulcers in Japan, the country where *Anisakis* infections are most frequent, and the degree of infiltration by these cells was suggested to be a marker of perforation risk [43]. In this sense, it is thought that the matrix metalloproteinase-1 expressed in the cytoplasm of eosinophils may be able to digest collagen types I and III, which compose the stomach wall, and thus contribute to ulcer perforation [44]. Interestingly, NSAIDs also stimulate eosinophil production by downregulating PGE2 synthesis and upregulating production of cysteinyl leukotrienes [45] suggesting that the biochemical mechanisms whereby both risk factors potentiate UGIB may be interconnected.

As in *Anisakis* infections, it can be hypothesized that other infectious agents causing chronic infections of the upper gastrointestinal tract such as *Helicobacter pylori*, or food hypersensitivity [46], may also modify the risk of UGIB in NSAID consumers. In the present study, the observed synergism between NSAID consumption and prior *Anisakis* infections on the risk of UGIB were obtained from data adjusted by seroprevalence to *H. pylori*, thus discounting any possible bias caused by this confounding variable. Likewise, for food hypersensitivity to have a confounding effect there would have to be a positive correlation between food allergy and exposure to NSAIDs or infection by *Anisakis* larvae. However, this is not the case because there is no

reason to think that subjects with food allergy may be more likely to consume NSAIDs or to be infected by the parasite.

Finally, it should be noted that because of the low prevalence of consumption of the individual NSAIDs in the sample, the individual effect of the interaction of each particular NSAID with *Anisakis* could not be observed. Nonetheless, since all NSAIDs share the same mechanism of action, it is expected that all act synergistically with *Anisakis* to a greater or lesser extent.

From the results of the present study we concluded that, in countries where there is a suspected presence of *Anisakis* infection, it would be wise to confirm whether or not the patient has a history of ingesting raw or undercooked fish before prescribing NSAIDs for long periods. For patients giving a positive response to this query, we recommend performing a parasite-specific IgE determination and conducting a closer follow-up during treatment with NSAIDs when the test is positive.

## Acknowledgments

The authors of this paper would like to express their gratitude to Enrique Domínguez, Antía Romani Fernández, María Jose López Otero, Alberto Ruano, Juan Miguel Barros Dios, María Piñeiro Lamas at the Santiago de Compostela University Clinical Teaching Hospital, Luis Orbañanos at the Department of Pharmacology (University of Valladolid), Borja Ruiz at the Pharmacovigilance Unit (Galdakao-Usansolo Hospital, Galdakao), José Gil-Longo at the Department of Pharmacology (University of Santiago de Compostela), Teresa Gárate at the Carlos III Institute of Health (Majadahonda, Madrid) and Fernanda Romaris at the Department of Microbiology and Parasitology (University of Santiago de Compostela) for their invaluable help with and collaboration on different phases of the study, and their critical review of the manuscript.

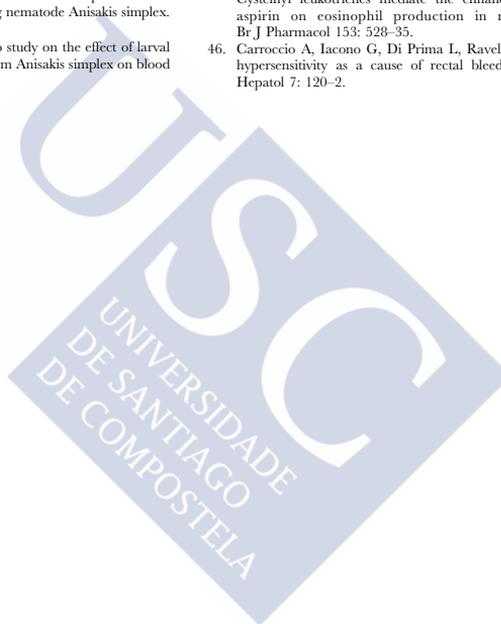
## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: FMU AF. Performed the experiments: FMU AMA AS AF. Analyzed the data: FMU AS AF AC SO CA MJL-G LI. Contributed reagents/materials/analysis tools: AF FMU AC SO CA MJL-G LI. Wrote the paper: FMU AF. Other: AC SO CA MJL-G LI AF.

## References

1. Arasaradnam RP, Donnelly MT (2005) Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J* 81: 92–8.
2. Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 27: 411–20.
3. Shibata O, Uchida Y, Furusawa T (1989) Acute gastric anisakiasis with special analysis of the location of the worms penetrating the gastric mucosa. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan*. Epidemiology, diagnosis and treatment. Tokyo: Springer. pp 117–27.
4. Audicana M, Kennedy MW (2008) Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 21: 360–79.
5. Valiñas B, Lorenzo S, Eiras A, Figueiras A, Sanmartín ML, et al. (2001) Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to *Anisakis simplex* in a Spanish population. *Allergy* 56: 667–71.
6. Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, et al. (1993) Anisakidae and anisakidosis. *Prog Clin Parasitol* 3: 43–102.
7. Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S (2010) Clinical features of bowel anisakiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 83: 104–5.
8. Bourne P, Paugam A, Petithory JC (1995) Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 18: 75–84.
9. Pampiglione S, Rivas F, Criscuolo M, De Benedittis A, Gentile A, et al. (2002) Human anisakiasis in Italy: a report of eleven new cases. *Pathol Res Pract* 198: 429–34.
10. Deardorff TL, Kayes SG, Fukumura T (1991) Human anisakiasis transmitted by marine food products. *Hawaii Med J* 50: 9–16.
11. Hockberg NS, Hamer DH (2010) Anisakidosis: Perils of deep. *Clin Infect Dis* 51: 806–12.
12. Couture C, Measures L, Gagnon J, Desbiens C (2003) Human intestinal anisakiasis due to consumption of raw salmon. *Am J Surg Pathol* 27: 1167–72.
13. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suarez-de-Parga JM, López-Serrano MC (2000) Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease—clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 105: 176–81.
14. Daschner A, Cuéllar C (2010) The hidden sense of symptoms: Urticaria can be beneficial. *Med Hypotheses* 75: 623–6.
15. del Rey Moreno A, Valero A, Mayorga C, Gomez B, Torres MJ, et al. (1997) Sensitization to *Anisakis simplex* in a healthy population. *Acta Tropica* 97: 265–9.
16. Puente P, Anadón AM, Rodero M, Romaris F, Ubeira FM, et al. (2008) *Anisakis simplex*: the high prevalence in Madrid (Spain) and its relation with fish consumption. *Exp Parasitol* 118: 271–4.
17. Gutiérrez-Ramos R, Guillén-Bueno R, Madero-Jarabo R, Cuéllar del Hoyo C (2000) Digestive haemorrhage in patients with anti-*Anisakis* antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 337–43.
18. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008) *Modern epidemiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer. Philadelphia. pp 119.
19. Ibarrola I, Arilla MC, Herrero MD, Esteban MI, Martínez A, et al. (2008) Expression of a recombinant protein immunochemically equivalent to the major *Anisakis simplex* allergen Ani s 1. *J Invest Allergol Clin Immunol* 18: 78–83.
20. Rodríguez E, Anadón AM, García-Bodas E, Romaris F, Iglesias R, et al. (2008) Novel sequences and epitopes of diagnostic value derived from the *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen. *Allergy* 63: 219–25.
21. Anadón AM, Romaris F, Escalante M, Rodríguez E, Gárate T, et al. (2009) The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol* 156: 471–8.
22. Anadón AM, Rodríguez E, Gárate MT, Cuéllar C, Romaris F, et al. (2010) Diagnosing human anisakiasis: recombinant Ani s 1 and Ani s 7 allergens versus the UniCAP 100 Fluorescence Enzyme Immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 17: 496–502.
23. Gisbert JP, Abairra V (2006) Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 101: 848–63.
24. Brown H, Prescott R (2006) *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 455 p.
25. Bates D, Sarkar D (2007) lme4: Linear Mixed-Effects Models Using S4 Classes. R package version 0.999375-26, URL <http://CRAN.R-project.org/>.

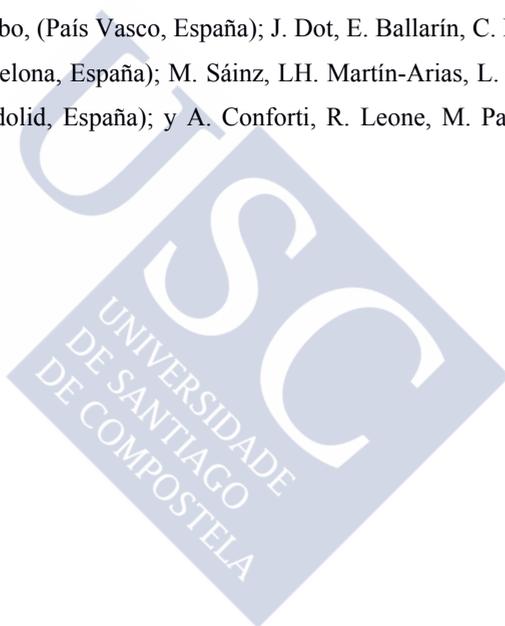
26. Schwarz G (1978) Estimating the dimension of a model. *Ann Statist* 6: 461–4.
27. Figuerías A, Domenech-Massons JM, Cadarso C (1998) Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med* 17: 2099–105.
28. Hosmer DW, Lemeshow S (1992) Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 3: 452–6.
29. Skrondal A (2003) Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol* 158: 251–8.
30. Johansson E, Aponso M, Lundberg M, van Hage-Hamsten M (2001) Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 56: 660–6.
31. Alonso-Gómez A, Moreno-Ancillo A, López-Serrano MC, Suarez-de-Parga JM, Daschner A, et al. (2004) *Anisakis simplex* only provokes allergic symptoms when the worm parasitises the gastrointestinal tract. *Parasitol Res* 93: 378–84.
32. Anadón AM, Romarís F, Escalante M, Rodríguez E, Gárate T, et al. (2009) The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol* 156: 471–8.
33. Sakanari JA, McKerrow JH (1989) *Anisakiasis*. *Clin Microbiol Rev* 2: 278–84.
34. Namiki N, Yazaki Y (1989) Endoscopic findings of gastric *anisakiasis* with acute symptoms. In: Ishikura H, Namiki M, eds. *Gastric anisakiasis in Japan*. Epidemiology, diagnosis, treatment. Tokyo: Springer. pp 59–66.
35. Morris SR, Sakanari JA (1994) Characterization of the serine protease and serine protease inhibitor from the tissue-penetrating nematode *Anisakis simplex*. *J Biol Chem* 269: 27650–6.
36. Perteguer MJ, Raposo R, Cuéllar C (1996) In vitro study on the effect of larval excretory/secretory products and crude extracts from *Anisakis simplex* on blood coagulation. *Int J Parasitol* 26: 105–8.
37. Ishikura H, Kikuchi Y, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, et al. (1993) *Anisakidae* and *Anisakidosis*. In: Sun T *Progress in Clinical Parasitology*, vol 3. New York: Springer-Verlag. pp 43–117.
38. Weller PF (1991) The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 324: 1110–8.
39. Akuthota P, Wang HB, Spencer LA, Weller PF (2008) Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clin Exp Allergy* 38: 1254–63.
40. Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, et al. (2007) Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 196: 1844–51.
41. Colombel JF, Torpier G, Janin A, Klein O, Cortot A, et al. (1992) Activated eosinophils in adult celiac disease: evidence for a local release of major basic protein. *Gut* 33: 1190–4.
42. Dubucquoi S, Janin A, Klein O, Desreumaux P, Quandalle P, et al. (1995) Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease. *Gut* 37: 242–6.
43. Branicki EJ (2003) Surgical aspects of peptic ulcer disease. In: Majid AA, Kingsnorth A, eds. *Advanced surgical practice*. London: Greenwich Medical Media. pp 47–62.
44. Otani Y, Sakurai Y, Kameyama K, Igarashi N, Yokoyama T, et al. (1997) Matrix metalloproteinase gene expression in chronic gastric ulcer: a potential role of eosinophils in perforation. *J Clin Gastroenterol* 25: S101–S4.
45. Elsas PX, Queto T, Mendonça-Sales SC, Elsas MIG, Kanaoka Y, et al. (2008) Cysteinyl leukotrienes mediate the enhancing effects of indomethacin and aspirin on eosinophil production in murine bone marrow cultures. *Br J Pharmacol* 153: 528–35.
46. Carroccio A, Iacono G, Di Prima L, Ravelli A, Pirrone G, et al. (2009) Food hypersensitivity as a cause of rectal bleeding in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 120–2.



## APÉNDICE

---

Participantes en el proyecto EMPHOGEN: A. Figueiras, A. Estany-Gestal, A. Salgado-Barreira, P. Sánchez-Diz, M. Piñeiro-Lamas, P. López-Vázquez, JM. Barros-Dios, E. Domínguez, A. Ruano-Raviña, JJ. Gestal-Otero, A. Romani-Otero, MJ. López-Otero (Santiago de Compostela, España. Grupo de coordinación); V. Orive, P. Ruiz, J. Cabriada, MM. DePancorbo, (País Vasco, España); J. Dot, E. Ballarín, C. Rebordosa, L. Vendrell, S. Martín (Barcelona, España); M. Sáinz, LH. Martín-Arias, L. Orbañanos, I. Salado, S. Ortega (Valladolid, España); y A. Conforti, R. Leone, M. Passiu (Verona, Italia).





---

**Factores de Riesgo de la Hemorragia  
Gastrointestinal Alta. Un estudio  
multicéntrico de casos y controles**

---

Ángel Salgado Barreira

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, RADIOLOGÍA Y  
SALUD PÚBLICA

ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

Santiago de Compostela, 2015