



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

La infección por *H. pylori* no aumenta el riesgo de recurrencia de hemorragia digestiva péptica en pacientes bajo tratamiento antitrombótico en una población con alta prevalencia de uso de IBP

H. pylori infection does not increase the risk of recurrence of peptic gastrointestinal bleeding in antithrombotic users in a population with a high prevalence of PPI use

Autor:

Lucía Lanaspá Olloqui

Director/es:

Ángel Lanás Arbeloa

Samuel Jesús Martínez Domínguez

FACULTAD DE MEDICINA

2024-25

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	5
1.1.1. Epidemiología	5
1.1.2. Patogénesis	5
1.1.3. Diagnóstico	7
1.1.4. Tratamiento	9
1.2. Hemorragia digestiva alta péptica	10
1.2.1. Epidemiología	10
1.2.2. Fisiopatología	11
1.2.3. Diagnóstico	11
1.2.4. Tratamiento	12
1.3. Relación entre HDA y los fármacos antitrombóticos y los IBP	13
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. Tipo de estudio y fuentes de información	17
3.2. Población del estudio y seguimiento	17
3.3. Cohortes del estudio y endpoints	18
3.4. Variables a estudio	19
3.5. Análisis estadístico	20
3.6. Consideraciones éticas	20
4. RESULTADOS	22
4.1. Diagrama de flujo	22
4.2. Características basales de los participantes	23
4.3. Incidencia y riesgo de la recurrencia de HDA según status <i>H. pylori</i>	24
4.3.1. Toda la cohorte	24
4.3.2. Subgrupo antitrombóticos	24
4.3.3. Subgrupo anticoagulantes	25
4.3.4. Subgrupo antiagregantes	25
4.4. Incidencia y riesgo de primera recurrencia de HDA: <i>H. pylori</i> positivos tratados vs <i>H. pylori</i> positivos no tratados	26
4.4.1. Toda la cohorte	27
4.4.2. Subgrupo antitrombóticos	27
4.4.3. Subgrupo anticoagulantes	28

4.4.4	Subgrupo antiagregantes	28
4.5.	Mortalidad por primera recurrencia de HDA	29
5.	DISCUSIÓN	30
6.	CONCLUSIONES	35
7.	BIBLIOGRAFÍA	37
	GLOSARIO	41
	ANEXOS	42
	ANEXO I – Códigos	42
	ANEXO II - Compromiso de confidencialidad	43
	ANEXO III – Dictamen favorable del CEICA	44

Resumen

Introducción: La hemorragia digestiva alta (HDA) péptica es una causa relevante de morbimortalidad, y el riesgo de HDA aumenta en pacientes que toman antitrombóticos, así como en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Objetivos: Evaluar el efecto de la infección por *H. pylori* (y su erradicación) en la prevención de recurrencias de HDA péptica en pacientes antiagregados y/o anticoagulados.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 1.674 pacientes, que padecieron una primera HDA péptica entre 2008 y 2023. Se realizó un seguimiento hasta la aparición de una primera recurrencia de HDA péptica, fallecimiento, pérdida de datos o, en ausencia de las anteriores, la fecha de revisión. Se comparó la incidencia de las recurrencias y mortalidad entre los grupos *H. pylori* positivo y negativo para toda la cohorte, así como en pacientes anticoagulados y/o antiagregados tras el alta de la HDA índice. También se estudiaron las diferencias entre los pacientes *H. pylori* positivo en el momento de la HDA índice que se erradicaron posteriormente o no. Se calcularon la incidencia acumulada, la densidad de incidencia y el riesgo mediante la regresión de COX y el análisis de Fine&Gray. Se consideró $p < 0,05$ el valor de significación.

Resultados: Se observó que la incidencia de recurrencia fue de un 22,8% vs 7,7% en aquellos pacientes *H. pylori* positivo vs negativo. La incidencia de recurrencia fue mayor en los pacientes *H. pylori* positivos no erradicados cuando se comparó con los erradicados (22,8% vs 7,4%). Sin embargo, al analizar los subgrupos de pacientes que recibían tratamiento antitrombótico no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia ni en el riesgo de recurrencia en función del status del *H. pylori*. Una alta proporción de la cohorte (60,8%) se encontraba en tratamiento con IBP.

Conclusiones: La erradicación de *H. pylori* en pacientes bajo tratamiento antitrombótico presenta escasos beneficios en la prevención de recurrencias de HDA péptica en una población con alta prevalencia de uso de IBP, por lo que se debería reconsiderar la necesidad de tratar la infección en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades en este contexto.

PALABRAS CLAVE: hemorragia digestiva alta, recurrencia, *Helicobacter pylori*, antitrombóticos, anticoagulantes, antiagregantes.

Abstract

Introduction: Peptic upper bleeding (PUB) is a relevant cause of morbidity and mortality, and the risk of PUB is increased in patients taking antithrombotics, as well as in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

Objectives: To assess the effect of *H. pylori* infection (and its eradication) on the prevention of peptic PUB recurrences in antiplatelet and/or anticoagulant users.

Material and methods: A multicentre retrospective cohort study including 1,674 patients who suffered a first PUB event between 2008 and 2023. Follow-up continued until the occurrence of a first PUB recurrence, death, loss to follow-up, or in the absence of the above, the review date. The incidence of recurrences and mortality was compared between the *H. pylori* positive and negative groups for the entire cohort, as well as in anticoagulant and/or antiplatelet users after discharge from the first PUB. Differences between *H. pylori* positive at the time of the first PUB that were subsequently eradicated or not were also studied. Cumulative incidence, incidence density and risk were calculated. COX regression and Fine&Gray analysis were used. $P < 0.05$ was considered the significance value.

Results: The incidence of first PUB recurrence was 22.8% vs 7.7% in *H. pylori* positive vs negative patients. The incidence of first PUB recurrence was also higher in non-eradicated *H. pylori* positive patients when compared with eradicated *H. Pylori* positive patients (22.8% vs 7.4%). However, when the subgroups of patients receiving antithrombotic therapy were analysed, no statistically significant differences were observed in the incidence or risk of recurrence. A high proportion of the follow-up cohort (60.8%) received long-term PPI treatment.

Conclusions: Eradication of *H. pylori* in patients on antithrombotic therapy has little benefit in preventing PUB recurrences in a population with a high prevalence of PPI use, and the need to treat infection in elderly patients or those with comorbidities in this setting should be reconsidered.

KEY WORDS: peptic ulcer bleeding, recurrence, *Helicobacter pylori*, antithrombotics, anticoagulants, antiplatelets.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que infecta a más de la mitad de la población mundial, afectando principalmente a la mucosa gástrica produciendo una gastritis crónica. Generalmente se adquiere en la infancia y es un factor de riesgo para el desarrollo de úlceras pépticas, adenocarcinoma de estómago o de tejido linfóide asociado a mucosas (MALT)¹.

Aunque no se conoce con certeza la vía exacta de transmisión, se piensa que *H. pylori* se propaga principalmente de persona a persona, a través de un mecanismo fecal-oral¹.

1.1.1. Epidemiología

La alta prevalencia de la infección por *H. pylori* se encuentra influenciada por muchos factores, uno de los más importantes y en los que encontramos más diferencias, es según la localización geográfica, existiendo una mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados (África 79,1%, Norte América 37,1% u Oceanía 24,4%)².

Otro de los factores de riesgo que influyen en la infección por *H. pylori* y que provocan cambios de prevalencia dentro de una misma zona geográfica es el estatus socioeconómico, observándose que un nivel socioeconómico más alto, así como una educación universitaria superior se relacionan con menores tasas de *H. pylori*^{3,4}.

En una revisión sistemática realizada en el 2018 se llegó a la conclusión que el aumento de prevalencia en adultos con respecto a niños se debía al aumento de riesgo con la edad (siendo la edad otro de los factores de riesgo), y obteniendo una prevalencia similar entre sexos, aunque esto no concuerda con otros estudios realizados que muestran una mayor tasa en hombres que en mujeres⁵.

1.1.2. Patogénesis

La infección por *H. pylori* se desarrolla en varias etapas desde la colonización del epitelio gástrico, la interacción con el sistema inmune tanto innato como adaptativo, hasta el daño celular y la progresión a las diversas enfermedades potencialmente relacionadas con la infección.

El primer paso de la infección es la colonización, lo cual puede hacer gracias a la movilidad que le confieren los flagelos y un sistema de quimiotaxis basado en cuatro receptores (TlpA, TlpB, TlpC y TlpC), la kinasa CheA, el regulador reactivo CheY y otra serie de proteínas. Esta movilidad y quimiotaxis le permite detectar en mucosa gástrica zonas menos ácidas que faciliten la supervivencia de la bacteria. Otros factores que influyen en la movilidad son el regulador Fur y la enzima LuxS. La supervivencia en un ambiente ácido lo consigue gracias a la secreción de ureasa y a los transportadores de níquel. Para la infección persistente es crucial la adhesión de la bacteria a la mucosa gástrica gracias a las adhesinas como BabA y HopQ⁶.

Tras la colonización la bacteria activa el sistema inmune innato al estimular los receptores tipo Toll (TLRs) que acaba por inducir la secreción de IL-8, la cual atrae a los neutrófilos iniciando el proceso inflamatorio. En este momento juega un papel importante la oncoproteína CagA, que es traslocada en las células epiteliales por el sistema de secreción tipo IV, que principalmente actúa de dos formas: interactúa con la tirosina fosfatasa SHP-2, alterando la proliferación celular, e interfiere en la activación de la proteína p53, bloqueando la apoptosis de las células infectadas⁶.

A parte de este sistema de secreción tipo IV, otros factores de virulencia que presenta es la proteína HtrA (facilita la migración de la bacteria a través de las uniones celulares al degradar la E-cadherina, permitiendo la entrada de la toxina CagA), la Lpp20 y la γ -glutamil transpeptidasa⁷.

También hay una respuesta del sistema inmune adaptativo, al presentar las células dendríticas a través de un complejo mayor de histocompatibilidad antígenos del *H. pylori* a linfocitos T que desencadenaran una respuesta Th1, con producción del interferón gamma (IFN γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Además, se produce una respuesta Th17, con la consiguiente producción de IL-17, que atraerá neutrófilos. Ambas respuestas al final lo que producen es una amplificación de la inflamación⁶.

Al final la inflamación crónica lleva a un aumento de especies reactivas de oxígeno, causando daño en el ADN y promoviendo el desarrollo de cáncer. El *H. pylori* también favorece la inestabilidad genómica ya que promueve el acortamiento de los telómeros de las células epiteliales lo que produce daño en la mucosa gástrica. Esta bacteria

además está relacionada con mecanismos de autoinmunidad al producir autoanticuerpos que acaban generando una gastritis atrófica o que dañan a la bomba de protones promoviendo la inflamación crónica y el desarrollo de metaplasia intestinal⁶.

Todo esto concluye en la aparición de enfermedades como la gastritis crónica, las úlceras gástricas e intestinales o el adenocarcinoma gástrico.

1.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de *H. pylori* se puede basar en pruebas no invasivas o pruebas invasivas dependiendo de la situación clínica del paciente, así como de la disponibilidad.

Test no invasivos:

- Test del aliento, este método se basa en la actividad de la ureasa. Consiste en que el paciente ingiere urea marcada con carbono 13 o 14. Si el *H. pylori* está presente, la ureasa secretada por este la descompondrá en amoníaco y dióxido de carbono marcado que se detectará en el aire exhalado⁸.
- Test de antígeno en heces mediante inmunoensayo, esta prueba puede basarse en anticuerpos policlonales o monoclonales. Los primeros utilizan una mezcla de anticuerpos dirigidos contra varios epítomos del *H. pylori*, tienen una alta sensibilidad, pero pueden darse reacciones cruzadas que disminuyen su especificidad. Sin embargo, los monoclonales están diseñados para la detección de un epítomo específico, por lo que la especificidad es más elevada y se reducen los falsos positivos, presentando un mayor rendimiento diagnóstico⁹.
- Serología se basa en la detección de anticuerpos IgG en sangre, el problema es que no distingue infección activa de pasada por lo que no sirve como control tras el tratamiento¹⁰.

Los métodos invasivos precisan la realización de una gastroscopia con toma de biopsias y se realizan preferentemente en pacientes con síntomas de alarma como pueden ser la hemorragia digestiva, la pérdida de peso importante o la sospecha de un cáncer gástrico.

A partir de la biopsia se puede realizar:

- Histología, presenta la ventaja que aparte del diagnóstico de *H. pylori* nos proporciona información sobre el estado de la mucosa gástrica. En el contexto de una HDA puede dar falsos negativos¹⁰, por lo que se recomienda repetir el estudio de la infección una vez pasado el momento agudo de las HDA o con una prueba no endoscópica posterior¹¹.
- Test de ureasa rápido sobre la pieza biopsiada permite obtener un resultado inmediato tras la realización de la gastroscopia, la rapidez del resultado dependerá de la carga bacteriana de la muestra, por lo que pacientes en tratamiento con IBPs, antibióticos y bismuto pueden presentar menor cantidad de bacterias y dar falsos negativos¹⁰.
- Cultivo permite realizar un estudio de sensibilidad antibiótica, especialmente útil en pacientes refractarios al tratamiento.
- PCR en biopsia es una técnica de alta sensibilidad y especificidad que se basa en la amplificación de secuencias específicas de ADN, lo que facilita la detección del *H. pylori* incluso en aquellas infecciones de baja carga bacteriana o en pacientes en tratamiento con antibióticos. Esta técnica también permite identificar mutaciones relacionadas con la resistencia a antibióticos que resulta útil para orientar el tratamiento erradicador. El problema de este método diagnóstico es la disponibilidad y el alto precio⁹.

Tras el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se procede a su erradicación, de lo que se hablará a continuación. Tras la erradicación se debería comprobar el éxito del tratamiento. Los métodos más comúnmente utilizados para este cometido son el test del aliento y el test de antígeno en heces. No se recomienda la serología para comprobar dicha erradicación por los posibles falsos positivos, debido a la persistencia de los anticuerpos durante meses o años. Tampoco es preciso repetir gastroscopia para realizar método invasivo salvo que esté indicado por otro motivo¹².

1.1.4. Tratamiento

Los regímenes de tratamiento han presentado recientes actualizaciones tanto en el Consenso de Maastricht/Florence VI (2022) como en el V Consenso Español (2022).

En cuanto al Consenso de Maastricht/Florence VI, recomienda como tratamientos de primera línea una terapia cuádruple basada en un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 14 días o un IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol también durante 14 días. El fracaso de estas opciones puede atribuirse tanto a la resistencia antibiótica, para lo cual recomiendan un estudio de las resistencias o acomodar la terapia a las resistencias locales conocidas, o a una supresión ácida inadecuada por parte del IBP. La otra opción de primera línea es una combinación de vonoprazan, amoxicilina y opcionalmente claritromicina según las resistencias conocidas¹².

Tanto en España como en Europa, la resistencia a la claritromicina ha aumentado en los últimos años, por lo que la eficacia a las terapias basadas en este antibiótico en la erradicación del *H. pylori* ha disminuido. Diversos estudios establecen altas tasas de resistencia (>20%), lo que ha derivado en la realización de pruebas de resistencia antibiótica durante el diagnóstico, así como al uso de terapias alternativas que no contengan claritromicina en el esquema terapéutico. Se cree que el incremento en la resistencia se asocia al uso generalizado de macrólidos en las infecciones respiratorias¹³.

En caso de fallo de la primera línea de tratamiento, la segunda opción es la otra terapia cuádruple que no se usó o como alternativa la terapia con vonoprazan si no se utilizó previamente. Si aun así no se llegara a erradicar el *H. pylori* existen terapias de rescate basadas en un IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 14 días¹².

El otro consenso es el V Consenso Español también recomienda como primera línea de tratamiento las terapias cuádruples, con la diferencia que la que incluye bismuto en vez de una duración de 14 días, tenga una duración de 10 días (especialmente si se utiliza la pauta cuádruple con bismuto comercializada en cápsula única). Si estas terapias fracasaran, las segundas líneas de tratamiento son el intercambio por la terapia cuádruple que no se hubiera usado o la opción de rescate (IBP, amoxicilina, levofloxacino

y bismuto). En caso de fracaso sugieren reevaluar la necesidad de erradicación del *H. pylori* y en caso afirmativo usar terapias basadas en pruebas de sensibilidad antibiótica o incluir en las combinaciones con rifabutina para evitar resultados falsos negativos¹⁴.

En ambos consensos se recomienda como primera opción la terapia cuádruple con bismuto y se establece que se debería confirmar la erradicación con un test del aliento o antígenos en heces unas 4 semanas después de la finalización del tratamiento.

1.2. Hemorragia digestiva alta péptica

La HDA es una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes con una morbilidad y una mortalidad significativas. Se define como el sangrado que se origina el tracto digestivo superior (por encima del ángulo de Treitz) y suele estar muy asociado tanto a úlceras gástricas como duodenales. La mayoría de HDA son de causa no varicosa, siendo la etiología más frecuente la úlcera péptica gastroduodenal, seguido del síndrome de Mallory-Weiss y las erosiones gástricas¹⁵.

1.2.1. Epidemiología

La HDA presenta una incidencia de entre 50 y 150 casos por cada 100.000 habitantes al año. Esta incidencia ha disminuido en las últimas décadas gracias a las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*, y de la HDA, así como por el extenso uso de IBP. Sin embargo, sigue siendo una importante causa de hospitalización y mortalidad, la cual se sitúa entre el 5-10% a nivel global. Esta cifra aumenta en los pacientes que durante la hemorragia presentan edad avanzada, shock hipovolémico, coagulopatías u otros factores de mal pronóstico^{11,16}.

Es una patología más frecuente en los varones y que tiene una edad media de presentación alrededor de los 66 años. En cuanto al riesgo de recidiva es más alto si se presentan signos de hemorragia activa, el vaso visible no sangrante y el coagulo adherido¹⁵.

1.2.2. Fisiopatología

La formación de una úlcera péptica y su evolución hacia una HDA depende del desequilibrio entre los factores protectores y los agresores de la mucosa gástrica y duodenal.

Entre los factores protectores encontramos la producción de moco y de bicarbonato, las uniones intercelulares estrechas, un flujo sanguíneo adecuado, las prostaglandinas y la renovación celular. En el otro extremo como factores agresores están el ácido clorhídrico, la pepsina, la infección por *H. pylori*, el consumo de alcohol y tabaco, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), edad avanzada, síndrome de Zollinger-Ellison, retraso en el vaciamiento gástrico y una serie de comorbilidades como enfisema, diabetes, artritis reumatoide, etcétera...¹⁷

Como resultado de un mayor peso de los factores agresores a los defensivos, se produce daño en la mucosa que evoluciona a úlcera y a sangrado activo en el caso de erosión de los vasos sanguíneos subyacentes a la mucosa.

1.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de HDA se basa en una correcta anamnesis y exploraciones complementarias (desde analíticas hasta estudios endoscópicos).

Es prioritario valorar el estado hemodinámico del paciente, así como si presenta un shock, por ello habrá que comprobar tanto presión arterial y frecuencia cardiaca, como otros signos de hipovolemia como diaforesis, confusión, retraso en el relleno capilar o palidez. Además, se debe realizar un examen físico completo en el que habrá que descartar la presencia de una hemorragia masiva¹⁸.

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otros procesos hemorrágicos, como son la hemoptisis (que suele ir precedido de tos) o incluso con la epistaxis, pero una anamnesis y una exploración física adecuada nos permitirá descartarlas en un porcentaje elevado de pacientes¹⁸.

En cuanto a la analítica es importante solicitar un hemograma completo, pruebas de coagulación, evaluar la función hepática y renal, y también incluir los niveles de lactato para evaluar la perfusión tisular (nos indicará también la existencia de shock o no)¹¹. También es conveniente realizar pruebas cruzadas por la posible necesidad de transfusiones sanguíneas¹⁹.

El gold standard diagnóstico es la endoscopia digestiva alta, que además de diagnosticar la HDA nos permite clasificarla según la clasificación de Forrest, la cual nos sirve de guía para el tratamiento y predice el riesgo de resangrado^{20,21}.

- Grado Ia: sangrado arterial en jet
- Grado Ib: sangrado venoso (babeante)
- Grado IIa: úlcera con vaso visible
- Grado IIb: úlcera con coagulo adherido
- Grado IIc: úlcera con fondo con puntos de hematina
- Grado III: úlcera en cicatrización, base de fibrina

1.2.4. Tratamiento

El primer paso en el manejo de la HDA es la estabilización hemodinámica basada en la administración de fluidos intravenosos con cristaloides o coloides, transfusión sanguínea (si hemoglobina < 7 g/dL o < 8 g/dL en ancianos o cardiópatas) y el uso de fármacos vasoactivos en pacientes con shock refractario¹⁹.

La endoscopia debe realizarse después de que el paciente este hemodinámicamente estable. Según la guía realizada por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) la endoscopia debe realizarse en las primeras 24 horas tras la resucitación hemodinámica, ya que se ha visto que realizarla en menos de 12 horas no tiene beneficios y que realizarla en menos de 6 horas aumenta la mortalidad. Las técnicas endoscópicas incluyen la inyección de epinefrina para realizar vasoconstricción, la aplicación de clips hemostáticos, terapia térmica, así como el uso combinado de estas para mejorar la efectividad²².

Las lesiones Forrest Ia, Ib y IIa requieren el tratamiento endoscópico inmediato, además de IBP intravenoso (iv) e ingreso hospitalario; el grado IIb requiere tratamiento en función de los estigmas endoscópicos observados tras la retirada del coágulo; por último, los grados IIc y III no requieren tratamiento endoscópico y se tratarán con IBP por vía oral^{20,22}.

Por último, la embolización o la cirugía se deben considerar en caso de fallo del tratamiento endoscópico. La embolización es arterial selectiva mediante radiología intervencionista y la cirugía puede ser una gastrectomía parcial o la sutura de la úlcera sangrante en casos de hemorragia masiva o incontrolable²³.

1.3. Relación entre HDA y los fármacos antitrombóticos y los IBP

Las HDA son una complicación frecuente y potencialmente grave en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico o con ácido acetilsalicílico (AAS), sin embargo, la utilización de IBP como se ha indicado anteriormente constituye un factor protector y constituye una estrategia clave en la prevención de HDA y de sus complicaciones, aunque aún es un tema en estudio y objeto de debate^{24,25}.

En relación con el AAS a dosis bajas (< 300 mg/día) es un fármaco ampliamente utilizado en la prevención cardiovascular primaria y secundaria gracias a su efecto antiplaquetario. Se ha reportado que el uso de estos tratamientos (individualmente como en combinación) se asocia a un riesgo mayor de HDA²⁶, además, en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, infección por *H. pylori* o el uso concomitante de AINEs, su uso se asocia con un riesgo mayor²⁷. Incluso con dosis más bajas de AAS (< 100 mg/día), según un metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo de HDA es 1'6 veces mayor que el placebo²⁸.

Los AINEs inducen daño en la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos. El primero de ellos es por acción directa sobre la mucosa duodenal y el segundo, es por la inhibición de la COX-1 y COX-2 lo que provoca una disminución de prostaglandinas en la mucosa, que condiciona una disminución de la secreción de moco y bicarbonato en la superficie, lo que deriva en una mucosa más vulnerable y que finalmente induce daño sobre esta. Es importante destacar que los inhibidores selectivos de la COX-2 son menos

lesivos que los no selectivos al presentar un menor riesgo de HDA²⁹. La inhibición de la COX-1 por parte de los AINEs y del AAS a dosis bajas inhibe la producción de tromboxano A2 plaquetario, favoreciendo el sangrado de las lesiones preexistentes³⁰.

A diferencia de los AINEs y el AAS, otros fármacos antitrombóticos, no dañan directamente la mucosa gástrica, pero favorecen el sangrado en lesiones preexistentes, que sin estos fármacos las lesiones podrían ser asintomáticas³¹.

Se ha observado que los fármacos antiplaquetarios como los inhibidores de P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel...) aumentan el riesgo de sangrado digestivo²⁷. La terapia dual antiplaquetaria basada en la combinación de AAS y un inhibidor de P2Y12, aún incrementa más el riesgo de HDA, por lo que el balance entre beneficio-riesgo debe ser estudiado en cada paciente³².

Así mismo, los anticoagulantes orales (tanto los antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes orales directos) también se asocian a un incremento de HDA, siendo esta su efecto adverso más frecuente, además de que el número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes que precisan ingreso por una HDA está en aumento³³.

En comparación con los anticoagulantes convencionales, los anticoagulantes de acción directa (ACOD) han demostrado un mayor riesgo de HDA. Un metaanálisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados evidenció que el uso de ACOD se asocia con un incremento significativo del riesgo de HDA en comparación con los antagonistas de vitamina K (OR 1,45; IC95%: 1,07-1,97)³⁴. Hay que destacar que, dentro de los ACOD, existen diferencias en el perfil de seguridad gastrointestinal al presentar diferentes incidencias de HDA. En diferentes estudios observacionales se ha demostrado que el que presenta una menor incidencia es el apixabán, por lo que se podría decir que es el menos gastrolesivo, pero esta conclusión proviene de comparaciones indirectas al no existir ensayos clínicos aleatorizados que los comparen directamente^{35,36}.

Ya se ha mencionado que los IBP son un factor protector en relación con las HDA, debido a que su mecanismo de acción es la inhibición de la secreción ácida gástrica, lo que contribuye a la cicatrización de las erosiones y úlceras de la mucosa y, por tanto, reduce la incidencia de sangrado¹⁶.

Se ha demostrado que la toma de IBP con AAS o con otros tratamientos antitrombóticos disminuye el riesgo de HDA²⁵, sin embargo, es posible que estos IBP reduzcan la eficacia de estos fármacos por presentar el mismo metabolismo hepático a través del citocromo P450, aunque se precisan más estudios para confirmarlo³⁷.

En definitiva, el uso de tratamientos antitrombóticos aumenta el riesgo de HDA por ello se requiere una evaluación individualizada para cada paciente en la que intervengan cardiólogos, digestólogos y médicos de atención primaria. La inclusión de un IBP en estos regímenes de tratamiento es una buena estrategia de prevención, particularmente en los que presentes factores de riesgo.

2. OBJETIVOS

Los dos objetivos principales de este estudio son:

- Evaluar la incidencia y el riesgo de primera recurrencia de HDA péptica en función del status de *H. pylori*.
- Estudiar la incidencia y riesgo de primera recurrencia según el tratamiento antitrombótico al alta tras el evento inicial de HDA péptica.

Como objetivos secundarios:

- Evaluar la incidencia y riesgo de primera recurrencia de HDA péptica entre los pacientes *H. pylori* positivos durante el evento de HDA índice que posteriormente han sido erradicados vs los que no han sido erradicados.
- Analizar la mortalidad por primera recurrencia de HDA péptica en función del status *H. pylori*.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio y fuentes de información

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo, por lo que se trata de un estudio longitudinal y observacional. Se realizó en tres centros, concretamente en el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, del Hospital Universitario Miguel Servet y del Hospital de Donostia. El periodo de inclusión de pacientes comprendió desde el 2008 al 2023.

La selección de pacientes se realizó a través de los sistemas de codificación de diagnósticos recogidos en los informes de alta tras atención hospitalaria en el Servicio de Urgencias y de hospitalizaciones en el Servicio de Digestivo (u otros servicios). Se ha incluido en el listado inicial de diagnósticos codificados a todo paciente con un diagnóstico según el CIE-10 que se especifican en el Anexo I.

3.2. Población del estudio y seguimiento

Se utilizaron una serie de criterios de inclusión y de exclusión en el estudio y, posteriormente se revisó la Historia Clínica Electrónica (HCE) de cada uno de los pacientes finalmente incluidos para recoger los datos entre el primer episodio de HDA hasta el final del periodo de seguimiento.

Se incluyeron aquellos pacientes que presentaron un primer episodio de HDA de origen péptico (definido como presencia de úlceras, erosiones o lesiones agudas de la mucosa gástrica en la endoscopia sin otra causa de hemorragia alternativa) y mayores de 18 años.

Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaron una HDA de origen no péptico, aquellas hemorragias digestivas de origen desconocido o que fueran de origen bajo, fallecimiento del paciente durante el evento de HDA índice, un episodio previo de HDA sin datos, sangrados crónicos no correspondientes a una HDA y así como la ausencia de datos durante el periodo de seguimiento.

La finalización del seguimiento de los pacientes cuando se produjo la primera recurrencia de HDA de origen péptico, y en ausencia de una primera recurrencia en el momento del fallecimiento, ante la pérdida de seguimiento, en la fecha de revisión de la historia clínica electrónica del paciente (si no se han producido ninguno de los anteriores eventos).

3.3. Cohortes del estudio y endpoints

Se han formado tres grupos entre los pacientes incluidos en el estudio según si en el momento del comienzo del periodo de seguimiento había infección de *H. pylori*: grupo *H. pylori* positivo (pacientes *H. pylori* positivos en el momento de la HDA índice no erradicados tras la misma), grupo *H. pylori* negativo (aquellos pacientes *H. pylori* negativos en el momento de la HDA índice y aquellos inicialmente *H. pylori* positivos erradicados tras la HDA índice), y *H. pylori* no estudiado (aquellos en los que no se ha investigado el status *H. pylori* y aquellos en los que se desconoce el éxito o fracaso tras el tratamiento erradicador tras el evento HDA índice).

El endpoint primario del estudio fue la recurrencia de HDA péptica. Se estudiaron las diferencias de incidencia de esa primera recurrencia de HDA en cada uno de los grupos sin tener en cuenta el tratamiento farmacológico y, a continuación, se analizaron las diferencias en la incidencia de primera recurrencia en función del tratamiento concomitante antitrombótico (AAS, otros antiagregantes y anticoagulantes) que recibían al alta del evento índice de HDA péptica.

Los endpoints secundarios fueron el estudio de las diferencias en la recurrencia de HDA péptica entre los pacientes *H. pylori* positivos durante el evento de HDA índice que posteriormente han sido erradicados vs los no erradicados, además de la evaluación de la mortalidad a causa de la primera recurrencia de HDA péptica en función del status *H. pylori*.

3.4. Variables a estudio

Las variables recopiladas en la base de datos, derivadas de la HCE, son las siguientes:

- Variables demográficas: edad y sexo.
- Antecedentes clínicos personales previos a HDI: se encuentran resumidos con el cálculo del índice de Charlson modificado.
- Tratamiento farmacológico: IBP antes de la HDA índice, AINEs antes de la HDA índice, antitrombóticos al alta, anticoagulantes al alta, antiagregantes al alta (subdivididos a su vez en AAS <300 mg/día u otros antiagregantes), IBP a largo plazo al alta, IBP más antitrombóticos a largo plazo al alta.
- Tiempo de seguimiento en años
- Estado de infección por *H. pylori* en HDI: Si hubo infección o no, o no hubo estudio y éxito de erradicación o no, o no estudiada.

Variable principal y fin del seguimiento:

- Se establece como **primera recurrencia** de HDA péptica a aquella que se produce tras un periodo de 30 días posteriores al HDI, el resto que inician antes se consideran resangrados precoces incluidos en el caso índice.
- Si no se produce recurrencia, se recoge la fecha del final del seguimiento.

Mortalidad, independientemente de que haya terminado el periodo de seguimiento se recoge:

- Fallecimiento: si/no
- Fecha de fallecimiento

3.5. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se describieron mediante la media y la desviación estándar (DE). La incidencia acumulada (IA) se calculó dividiendo el número de casos nuevos en un periodo por el número de personas en riesgo al inicio del periodo. La densidad de incidencia (DI) se calculó dividiendo el número de casos nuevos por la suma del tiempo en riesgo de todas las personas (persona-tiempo). Además, se realizó un análisis de supervivencia para analizar el tiempo hasta la aparición de la primera recurrencia de HDA. Se usaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular el Hazard Ratio (HR) para cada resultado, ajustado por todas las covariables potencialmente distractoras: edad, sexo, uso de AINE y prescripción a largo plazo de IBP al alta del primer evento de HDA péptica. Además, se aplicó un modelo de Fine & Gray para la evaluar la presencia de riesgos competitivos.

Se realizó un subanálisis en pacientes que recibieron ciertos fármacos al alta tras el evento de HDA índice, como antitrombóticos (cualquier antiagregante plaquetario o anticoagulante), anticoagulantes (antagonistas de la vitamina K, nuevos anticoagulantes orales o heparina), antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, triflusal), aspirina a dosis bajas (≤ 325 mg/día) y otros antiagregantes plaquetarios (aspirina > 325 mg/día y otros). En los pacientes con tratamiento antitrombótico por una indicación que no necesariamente implica una duración indefinida del mismo (por ejemplo, enfermedad tromboembólica venosa (ETV), trombosis portal, etc), se registró la duración del tratamiento y solo se incluyeron aquellos con prescripción a largo plazo durante el seguimiento.

3.6. Consideraciones éticas

Este análisis de pacientes incluye a individuos con una enfermedad aguda sin un seguimiento medio-largo plazo. Dada esta situación, no ha sido posible obtener el consentimiento para revisar sus expedientes médicos, un permiso que ha sido autorizado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Sin embargo, debido a la relevancia de la investigación para la sociedad, la falta de información en la literatura actual sobre este asunto y la posible influencia de sus descubrimientos en el bienestar de los pacientes se ha considerado necesario permitir el acceso limitado a la información médica. Esta autorización se ha llevado a cabo siguiendo las normativas del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, que gestiona la realización de estudios observacionales con fármacos para uso en personas.

El control de quién puede ver los detalles de los pacientes se ha restringido y solo los miembros del grupo de investigación tienen ese permiso, después de comprometerse a mantener en secreto la información del centro (Anexo II). Además, los datos recolectados se han pseudonimizado de forma que se les asigna un número de estudio en lugar de revelar la identidad de las personas, lo que protege su privacidad. La base de datos, protegida con contraseña, se ha guardado únicamente en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que dispone de firewall.

La investigación siguió las reglas éticas de la Declaración de Helsinki (2013) y el código de Buenas Prácticas Clínicas.

El plan de investigación fue aprobado por la administración del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y, junto con la aprobación posterior del CEICA se adjunta en el Anexo III.

4. RESULTADOS

4.1. Diagrama de flujo

El siguiente diagrama de flujo representa gráficamente el proceso de selección, revisión e inclusión de los pacientes al estudio y los diferentes grupos formados que luego sirvieron para la base de los diferentes cálculos (**figura 1**).

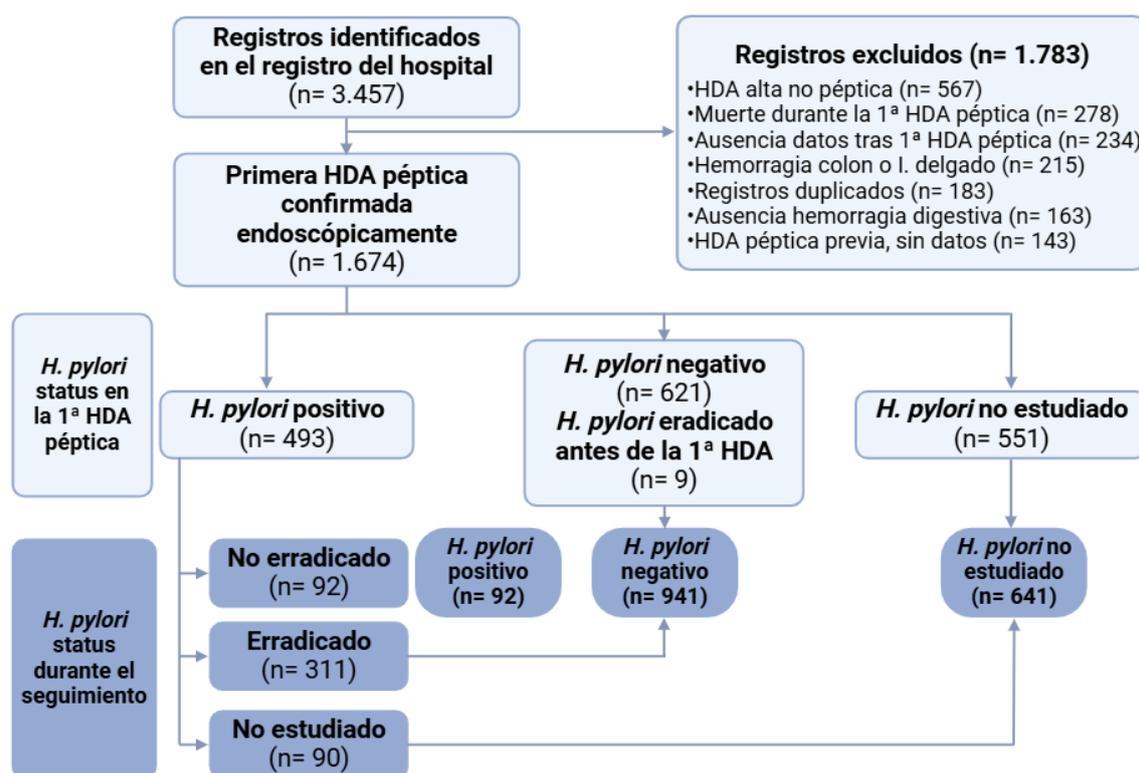


Figura 1. Diagrama de flujo (Flowchart) de los pacientes incluidos en el estudio. HDA: Hemorragia Digestiva Alta.

Como se observa en el gráfico, se encontraron un total de 3.457 pacientes utilizando los códigos diagnósticos en los 3 hospitales, de los cuales fueron excluidos (siguiendo los criterios explicados anteriormente) 1.783 pacientes, por lo que solo 1.674 pacientes tuvieron finalmente una primera HDA péptica confirmada endoscópicamente.

Se agruparon los pacientes inicialmente en 3 cohortes en función del status de infección de *H. pylori* antes de la primera HDA péptica: pacientes *H. pylori* positivo (n=493), pacientes *H. pylori* negativo o erradicado antes de la primera HDA (n=630) y pacientes *H. pylori* no estudiado (n=551).

Para realizar los análisis estadísticos, se reagruparon los pacientes en 3 cohortes en función del status *H. pylori* al finalizar el evento de HDA índice (es decir, al comienzo del periodo de seguimiento considerando el status *H. pylori* tras eventual tratamiento de la infección): pacientes *H. pylori* positivos (n=92), pacientes *H. pylori* negativo (n=941) y pacientes *H. pylori* no evaluado (n=641).

4.2. Características basales de los participantes

Las características basales de los pacientes de cada uno de los grupos se presentan en la **tabla 1**.

Variable	<i>H. Pylori</i> positivo (n=92)	<i>H. Pylori</i> negativo (n=941)	<i>H. Pylori</i> no estudiado (n=641)	p valor
Edad	66,6 ± 16,4	65,3 ± 15,9	71,7 ± 16,9	<0,001
Sexo (varones), n (%)	72 (78,3)	642 (68,2)	408 (63,7)	0,010
Charlson	3,4 ± 2,5	3,4 ± 2,7	4,9 ± 3,2	<0,001
IBP antes del evento HDA inicial, n (%)	18 (19,6)	171 (18,2)	175 (27,3)	<0,001
AINES antes evento HDA inicial	33 (35,9)	389 (41,3)	212 (33,1)	<0,001
Antitrombóticos al alta	27 (29,3)	249 (26,5)	246 (38,4)	<0,001
Anticoagulantes al alta	14 (15,2)	121 (12,9)	132 (20,6)	<0,001
Antiagregantes al alta	14 (15,2)	143 (15,2)	130 (20,3)	0,0032
• AAS <300 mg/día	10 (10,9)	103 (10,9)	103 (16,1)	0,012
• Otros antiagregantes	5 (5,4)	49 (5,2)	36 (5,6)	0,239
IBP a largo plazo al alta	48 (52,2)	528 (56,1)	442 (69,0)	<0,001
• Antitrombóticos	20 (74,1)	200 (80,3)	206 (83,7)	0,090
Tiempo de seguimiento (años)	5,4 ± 4,6	7,3 ± 4,6	5,6 ± 5,4	<0,001

Tabla 1. Características basales y tratamiento de los pacientes incluidos. HDA: hemorragia digestiva alta; IBP: inhibidor de la bomba de protones; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico. Los p-valor señalados en formato negrita han alcanzado la significación estadística ($p < 0,05$).

De estas características basales de los pacientes cabe destacar que en el grupo en el que no se estudió la infección por *H. pylori* presentan una edad media superior, así como un índice de Charlson también mayor, es decir, eran pacientes con más comorbilidades a los otros dos grupos.

También es importante señalar que un gran porcentaje de pacientes tomaban IBP a largo plazo tras el episodio de HDA índice, pero este porcentaje ascendió hasta una media aproximada de un 80% en aquellos pacientes que concomitantemente se les había prescrito antitrombóticos.

4.3. Incidencia y riesgo de la recurrencia de HDA según status *H. pylori*

4.3.1. Toda la cohorte

En la **Tabla 2** se expone la IA y la DI de la recurrencia de HDA en función del status de *H. pylori* sin tener en cuenta el tratamiento antitrombótico que presentaban los pacientes. Se observa que del total (n=1.674) un 7,2% presentaron recurrencias. Sin embargo, el porcentaje de recurrencias en el grupo *H. pylori* positivo es muy superior.

Se calculó una regresión de COX para cuantificar el riesgo ajustando por las diferentes variables, obtenido un resultado de HR de 3,64 con un IC95% entre 2,21 y 5,98. Al realizar el análisis mediante la técnica de Fine & Gray, con la intención de identificar la presencia de riesgos competitivos, se obtuvo resultados similares HR 3,30 IC95% (1,96-5,53)

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	120/1674	7,2%	10899,58	1.1/100 P-Y
HP+	21/92	22,8%	500,10	4.2/100 P-Y
HP-	72/941	7,7%	6826,64	1.1/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	27/641	4,2%	3572,84	0,8/100 P-Y

Tabla 2. Recurrencias de HDA en función del status de *H. pylori*, sin tener en cuenta el tratamiento prescrito al alta tras la HDA índice. HP: *Helicobacter pylori*.

4.3.2. Subgrupo antitrombóticos

En la **Tabla 3** se muestran los resultados obtenidos al contabilizar solo aquellos pacientes que tras la HDA índice se les prescribió algún tipo de tratamiento antitrombótico (anticoagulante y/o antiagregante). Los datos volvieron a mostrar una mayor tasa de recurrencias en el grupo de pacientes con un diagnóstico positivo para *H. pylori*. Sin embargo, en este caso no se observan diferencias estadísticamente significativas en la regresión de COX, HR de 1,09 con IC95% entre 0,25 y 4,69.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	27/522	5,2%	2591,6	1,04/100 P-Y
HP+	2/27	7,4%	141,57	1,4/100 P-Y
HP-	20/249	8%	1382,38	1,4/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	5/246	2%	1067,65	0,5/100 P-Y

Tabla 3. Recurrencias de HDA en paciente con tratamiento antitrombótico en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.3.3. Subgrupo anticoagulantes

Al analizar el subgrupo de pacientes bajo tratamiento anticoagulante, expuesto en la **Tabla 4**, también se observa un porcentaje mayor de recurrencia de los pacientes *H. pylori* positivo, pero con un HR de 1,67 IC95% (0,36-7,75), que no resulta significativo.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	16/267	6%	1136,99	1,4/100 P-Y
HP+	2/14	14,3%	66,36	3,01/100 P-Y
HP-	11/121	9,1%	553,05	1,99/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	3/132	2,3%	517,58	0,58/100 P-Y

Tabla 4. Recurrencias de HDA en paciente con tratamiento anticoagulante en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.3.4. Subgrupo antiagregantes

Los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes bajo tratamiento antiagregante no es estadísticamente significativo con un HR de 0,50 y un IC95% entre 0,10 y 2,44

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	11/287	3,8%	1599,41	0,69/100 P-Y
HP+	0/14	0%	77,19	0/100 P-Y
HP-	9/143	6,3%	882,30	1,02/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	2/130	1,5%	639,92	0,31/100 P-Y

Tabla 5. Recurrencias de HDA en paciente con tratamiento antiagregante en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

A su vez dividimos en función del tratamiento antiagregante consistente en AAS a dosis bajas (**Tabla 6**) o pacientes con un tratamiento antiagregante diferente al anterior (en una dosis mayor o con otro fármaco) (**Tabla 7**). En el primer caso obtuvimos un HR de 0,45 con IC95% (0,05-3,94) por lo que no resultó estadísticamente significativo, al igual que en el segundo caso que presenta un HR de 0,33 y un IC95% (0,33-3,76).

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	6/216	2.8%	1195.58	0.5/100 P-Y
HP+	0/10	0%	54.53	0/100 P-Y
HP-	6/103	5.8%	641.23	0.94/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	0/103	0%	499.82	0/100 P-Y

Tabla 6. Recurrencias de HDA en paciente con tratamiento antiagregante (específicamente con AAS a dosis bajas) en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
TOTAL	7/90	7.8%	513.25	1.4/100 P-Y
HP+	0/5	0%	26.44	0/100 P-Y
HP-	5/49	10.2%	289.09	1.7/100 P-Y
HP NO ESTUDIADO	2/36	5.6%	197.72	1.01/100 P-Y

Tabla 7. Recurrencias de HDA en paciente con tratamiento antiagregante (específicamente otro antiagregante diferente a AAS a dosis bajas) en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.4. Incidencia y riesgo de primera recurrencia de HDA: *H. pylori* positivos tratados vs *H. pylori* positivos no tratados

También, se estudió la incidencia de primera recurrencia tanto de toda la cohorte como en función del tratamiento antitrombótico al alta de aquellos pacientes que fueron diagnosticados de *H. pylori* durante el episodio de HDA índice.

4.4.1. Toda la cohorte

Al igual que en el caso de **Tabla 2**, podemos observar que en el grupo de pacientes que tras la HDA índice se consiguió la erradicación del *H. pylori* una tasa de recurrencia del 7,4% ascendiendo esta cifra hasta un 22,8% en el grupo en el que no se consiguió dicha erradicación (**Tabla 8**). La no erradicación de la infección por *H. pylori* supone un riesgo de 4,93 veces mayor de presentar la recurrencia que haberla erradicado, si inicialmente se había presentado un episodio de HDA con *H. pylori* positivo (IC95%: 2,67-9,09)

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	23/311	7.4%	2579.63	0.89/100 P-Y
No erradicados	21/92	22.8%	500.10	4.2/100 P-Y
No evaluados	5/90	5.6%	666.36	0.75/100 P-Y

Tabla 8. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.4.2. Subgrupo antitrombóticos

En este grupo de pacientes con tratamiento antitrombótico (**Tabla 9**) tras un episodio de HDA con *H. pylori* positivo se observa una tendencia a una mayor incidencia de recurrencia si no se erradica el *H. pylori* que si se erradica. Sin embargo, el resultado de la regresión de COX no resulta significativo, ya que obtenemos un HR de 1,71 con IC95%: 0,25-11,79.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	3/47	6.4%	359.37	0.83/100 P-Y
No erradicados	2/27	7.4%	141.57	1.4/100 P-Y
No evaluados	2/20	10%	123.48	1.6/100 P-Y

Tabla 9. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en pacientes con tratamiento antitrombótico en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.4.3. Subgrupo anticoagulantes

Si tenemos en cuenta únicamente fármacos anticoagulantes (**Tabla 10**) también se observa un porcentaje mayor de recurrencia en el grupo de pacientes en el que no se consigue la erradicación, pero tampoco se observan diferencias significativas en la regresión de COX ($p=0,411$).

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	1/21	4.8%	141.39	0.71/100 P-Y
No erradicados	2/14	14.3%	66.36	3.01/100 P-Y
No evaluados	1/6	16.7%	43.64	2.29/100 P-Y

Tabla 10. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en pacientes con tratamiento anticoagulante en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.4.4 Subgrupo antiagregantes

Tanto en la **Tabla 11**, como en las **Tablas 12 y 13**, en la que se estudian las recurrencias en pacientes con cualquier tratamiento antiagregante, con AAS a dosis bajas específicamente o con otros antiagregantes no se observan diferencias estadísticamente significativas (p -valor de 0,783, 0,826 y 1, respectivamente).

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	2/26	7.7%	217.98	0.92/100 P-Y
No erradicados	0/14	0%	77.19	0/100 P-Y
No evaluados	1/17	5.9%	106.18	0.94/100 P-Y

Tabla 11. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en pacientes con tratamiento antiagregante en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	1/21	4.8%	185.80	0.54/100 P-Y
No erradicados	0/10	0%	54.53	0/100 P-Y
No evaluados	0/15	0%	88.96	0/100 P-Y

Tabla 12. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en pacientes con tratamiento antiagregante (específicamente con AAS a dosis bajas) en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

	INCIDENCIA ACUMULADA		DENSIDAD DE INCIDENCIA	
	RECURR/TOTAL	RESULTADO	TIEMPO (años)	RESULTADO
Erradicados	1/6	16.7%	42.97	2.32/100 P-Y
No erradicados	0/5	0%	26.44	0/100 P-Y
No evaluados	1/4	25%	35.53	2.81/100 P-Y

Tabla 13. Recurrencias de HDA con una HDA índice *H. pylori* positivo en pacientes con tratamiento antiagregante (específicamente con otros antiagregantes diferente a AAS a dosis bajas) en función del status de *H. pylori*. HP: *Helicobacter pylori*.

4.5. Mortalidad por primera recurrencia de HDA

Como se observa en la **Tabla 14** los porcentajes de mortalidad a causa de primera recurrencia de HDA son bajos en todos los grupos formados en función del status de *H. pylori*, por lo que este evento es poco frecuente en todos los grupos.

	INCIDENCIA ACUMULADA	
	MUERTES / TOTAL DE 1ª RECURRENCIA	RESULTADO
TOTAL	9/120	7,5%
HP+	0/21	0%
HP-	4/72	5,6%
HP NO ESTUDIADO	5/27	18,5%

Tabla 14. Incidencia de mortalidad por primera recurrencia en función del status de *H. pylori*.

5. DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta un estudio de cohortes retrospectivo que tiene como objetivo evaluar la influencia de la infección por *H. pylori* en la recurrencia de HDA péptica en pacientes bajo tratamiento antitrombótico. La originalidad de este estudio radica en que versa sobre un aspecto poco estudiado, ya que actualmente se han evaluado principalmente los factores de riesgo para una primera HDA, pero hay muy poca evidencia sobre el efecto de la combinación de varios factores de riesgo para presentar a medio-largo plazo una segunda HDA, como la infección por *H. pylori* o el tratamiento antitrombótico. A grandes rasgos, este estudio concluye que el impacto de la erradicación de *H. pylori* en pacientes que toman antitrombóticos e IBP es escaso en la prevención de recurrencias de HDA pépticas, por lo que habría que reconsiderar el tratamiento de la infección en este contexto, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades. Estos resultados contrastan con el paradigma actual y sugieren que habría que replantear y reformular las recomendaciones que emiten las guías de práctica clínica vigentes.

Al evaluar la incidencia de primera recurrencia de HDA péptica en toda la cohorte el resultado fue del 7,2% lo que es superponible con los estudios publicados hasta la fecha que evalúan la incidencia de recurrencia y que la cifran en torno a un 10%³⁸. Independientemente del tratamiento antitrombótico, comparamos tres grupos: *H. pylori* no erradicado tras la HDA índice, *H. pylori* negativo o erradicado tras la HDA índice, y el grupo de *H. pylori* no estudiado, presentando una IA del 22,8%, 7,7% y 4,2% respectivamente. Al calcular mediante una regresión de Cox, los resultados obtenidos muestran que la infección por *H. pylori* se asocia significativamente con un mayor riesgo de recurrencia de HDA en pacientes con úlcera péptica (HR 3,65; IC95%: 2,21-5,98), es decir, el hecho de presentar infección por *H. pylori* supone un riesgo 3,65 veces mayor que no presentarlo en la recurrencia de HDA.

Estos hallazgos coinciden con estudios previos como el de Nagata et al.³⁹ que demostraron que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de HDA, sugiriendo que su erradicación es una buena estrategia preventiva. De forma similar, el estudio de Sostres et al.⁴⁰ respaldó esta idea al concluir que los pacientes infectados por *H. pylori* que

utilizaban AINEs o AAS a bajas dosis tenían un riesgo significativamente mayor de HDA, y que la erradicación del *H. pylori* disminuía dicho riesgo.

Asimismo, se comparó únicamente a los pacientes que en la HDA índice presentaban *H. pylori* positivo (n=493) separándolos en tres grupos en función de si se había erradicado o no y los no estudiados. Al igual que en el cálculo anterior la IA es mucho mayor en el grupo de no erradicados siendo esta del 22,8%, cuando en el grupo de *H. pylori* erradicado es del 7,4% y en los no evaluados del 5,6%. En este caso los pacientes en los que no se consiguió dicha erradicación tras la HDA índice presentaron un riesgo significativamente mayor de recurrencia (HR 4,93; IC95%: 2,67-9,09). Esto parece demostrar que para reducir la recurrencia de HDA es una estrategia eficaz la erradicación del *H. pylori*.

Este resultado es concordante con conclusiones de estudios previos como la del metaanálisis realizado por Gisbert et al.⁴¹ que comparó la eficacia del tratamiento erradicador con terapias antisecretoras no erradicadoras en la prevención de recurrencias de hemorragia, observándose que la tasa de resangrado en el grupo tratado con erradicación fue del 4,5% mientras que en el otro grupo fue del 23,7%.

El uso de terapia antitrombótica en pacientes con antecedentes de HDA plantea un desafío clínico debido al balance entre el riesgo de trombosis y el de sangrado. En nuestra cohorte se observó que, a pesar de la toma de cualquier tipo de antitrombóticos el riesgo de recurrencia no se veía modificado en función del status de *H. pylori* (HR 1,09; IC95%: 0,25-4,69).

Al analizar los subgrupos, tanto la toma de anticoagulantes (HR 1,67; IC95%: 0,36-7,75), como de antiagregantes plaquetarios (HR 0,50; IC95%: 0,10-2,44), debido a que ambos intervalos de confianza incluyen el valor 1, concluimos que no aumentaba el riesgo de primera recurrencia según el status de *H. pylori*, es decir, tampoco hubo diferencias al igual que al estudiar la cohorte de pacientes con antitrombóticos en su conjunto.

Al analizar los pacientes inicialmente *H. pylori* positivos que se erradicaron y los que no se erradicaron, se obtuvo la misma conclusión de que la erradicación de *H. pylori* no disminuía el riesgo de primera recurrencia en pacientes que toman antitrombóticos.

A pesar de que nuestros hallazgos no evidencian como un efecto protector la eliminación de *H. pylori* en la recurrencia de HDA en pacientes bajo tratamiento antitrombótico, hay investigaciones anteriores que han sugerido esta relación en condiciones concretas. El estudio HEAT (Helicobacter Eradication Aspirin Trial)⁴², un ensayo clínico de pacientes mayores de 60 años con tratamiento con AAS a dosis bajas, observó que durante los primeros 2,5 años de seguimiento, el grupo que recibió el tratamiento de erradicación presentó una reducción significativa en la incidencia de hospitalización o muerte por hemorragia péptica ulcerosa en comparación con el grupo placebo (HR 0,35; IC95%: 0,14-0,89; p=0,028), aunque este efecto se observó únicamente a corto plazo y en el campo de la prevención primaria de HDA pépticas. El estudio prospectivo de Francis Chan et al⁴³ demostró que la erradicación de *H. pylori* en pacientes que tomaban AAS a dosis bajas y habían presentado una úlcera con sangrado reducía significativamente el riesgo de recurrencia de HDA. En concreto, la tasa de incidencia de HDA en la cohorte con erradicación de *H. pylori* fue comparable a la de una cohorte de riesgo promedio sin antecedentes de úlcera. Además, destacó que los pacientes de la cohorte *H. pylori* negativo que habían sufrido una úlcera hemorrágica presentaron una incidencia 5 veces mayor de recurrencia de HDA que la cohorte con erradicación de *H. pylori* (5,22 por 100 años-paciente; IC95%: 3,04–8,96 vs 0,97; IC95%: 0,53-1,80). En este estudio solo se evaluó el papel de la erradicación de *H. pylori* como prevención secundaria de HDA pépticas en pacientes que tomaban AAS a dosis bajas, sin embargo, no se estudiaron otros antitrombóticos

Esta discordancia se cree que es debida a que un gran porcentaje de los pacientes tras el alta del evento de HDA índice se encontraban en tratamiento con IBP, tanto entre los pacientes con tratamiento antitrombótico en los que el porcentaje de toma de IBP se eleva hasta el 80% como en el resto de los pacientes en los que el porcentaje es inferior, pero sigue siendo elevado (60%). Como hemos explicado en la introducción, la ingesta de IBP es un factor protector bien conocido para presentar HDA de origen péptico.

Debido a estos resultados podemos interpretar que la infección por *H. pylori* no parece afectar la incidencia de recurrencia tras una primera HDA péptica en pacientes bajo tratamiento antitrombótico y alta prevalencia de uso de IBP. Por tanto, se abre una puerta a reconsiderar la necesidad de tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes que, aunque presenten la infección y estén en tratamiento antitrombótico, tengan una pauta de IBP a largo plazo. Además, también es importante considerar la seguridad del tratamiento erradicador, especialmente en pacientes añosos o con múltiples comorbilidades. Según los datos del registro europeo Hp-EuReg (European Registry on H. pylori Management)⁴⁴ el 23% de los pacientes experimentó como mínimo un efecto adverso durante el tratamiento, siendo los más comunes la alteración del gusto, diarrea, náuseas y dolor abdominal. La mayoría de ellos fueron leves (57%), con una duración media de 7 días, y solo un pequeño porcentaje (0,08%) se consideraron como graves. Además, en pacientes de edad avanzada en los que la polifarmacia y la presencia de comorbilidades son frecuentes, se aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas y efectos secundarios. Por ejemplo, la claritromicina (antibiótico de la terapia erradicadora) puede interactuar con estatinas, antiarrítmicos y anticoagulantes⁴⁵. Por tanto, en este tipo de pacientes, debe individualizarse el tratamiento según el balance riesgo-beneficio de la erradicación.

Con los datos recogidos se estudió la mortalidad por primera recurrencia en función del status de *H. pylori*, observándose un valor global del 7,5% de todos los pacientes que habían presentado primera recurrencia de HDA péptica. Teniendo en cuenta que la baja frecuencia tanto de recurrencias de HDA péptica como de mortalidad a causa de primera recurrencia ha limitado el tamaño muestral, hay que interpretar con cautela los datos de mortalidad a causa de primera recurrencia en función del status *H. pylori*.

Además, nuestra cohorte presenta porcentajes muy elevados por todas las causas (total 45%). Esta elevada mortalidad podría suponer una alteración del resto de los resultados obtenidos y explicados anteriormente debido a un sesgo competitivo (en el que el fallecimiento de los pacientes impediría la aparición y observación de la recurrencia de HDA, pudiendo alterar la estimación del riesgo real de recurrencia). Sin embargo, el análisis mostró resultados similares en los modelos de regresión de Cox y Fine & Gray, lo que refuerza la solidez de los resultados obtenidos ya que este modelo

de Fine Gray estima la probabilidad de la recurrencia de HDA teniendo en cuenta el evento que compite con él, en este caso la muerte.

El estudio presenta una serie de limitaciones como son la naturaleza retrospectiva del análisis que implica la posibilidad de sesgos de selección e información, además de la pérdida de datos durante la recogida debido a que los más antiguos son de años en los que coexistía la historia clínica electrónica y la de papel.

Más importante es un tamaño muestral limitado por la baja incidencia de primera recurrencia de HDA lo que ha podido derivar en la falta de significación estadística, a pesar de ser un estudio multicéntrico. Otras limitaciones del estudio han sido la alta proporción de pacientes con status *H. pylori* no estudiado (38%) así como el alto porcentaje de pacientes *H. pylori* positivos tratados con éxito en la erradicación no evaluados (18%). Este último problema ha podido condicionar los resultados debido a que este grupo tan amplio suelen ser pacientes de interés, es decir, que toman anticoagulantes y antiagregantes y por tanto el efecto de la infección por *H. pylori* no se puede evaluar por completo y se desconoce cuál es.

No obstante, este estudio presenta varias fortalezas destacables. Hasta la fecha, la literatura carece de estudios que analicen el papel de *H. pylori* en la incidencia de recurrencia de HDA en pacientes bajo tratamiento anticoagulante o antiagregante. Con el aumento de tamaño muestral este trabajo permitirá estudiar la interacción entre *H. pylori* y dichos tratamientos en el contexto de la recurrencia de HDA. La comprensión de estas interacciones es fundamental para realizar un correcto manejo clínico. Otra fortaleza es que estudia no solo pacientes con AAS a dosis bajas (literatura actual) sino también en otro tipo de antitrombóticos.

6. CONCLUSIONES

- Efecto de la presencia de infección por *H. pylori*:
 - La incidencia de primera recurrencia de HDA péptica fue muy superior en los pacientes *H. pylori* positivos frente a los pacientes *H. pylori* negativos concluyendo que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de recurrencia tras una primera HDA péptica.
 - La incidencia y el riesgo de primera recurrencia de HDA péptica no difirió de forma significativa entre los pacientes que tomaban antitrombóticos que padecían la infección por *H. pylori* y los que no, en una población con alta proporción de uso de IBP. Habría que reconsiderar el tratamiento de la infección en este contexto, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades. Estos resultados contrastan con el paradigma actual y, de confirmarse, sugieren que habría que replantear y reformular las recomendaciones que emiten las guías de práctica clínica vigentes.
- Efecto de la erradicación de infección por *H. pylori*
 - Igualmente, la incidencia de primera recurrencia de HDA péptica fue tres veces superior en pacientes inicialmente *H. pylori* positivos no erradicados que en pacientes erradicados. Considerando la no erradicación del *H. pylori* en aquellos pacientes inicialmente positivos durante la HDA índice un factor de riesgo para la recurrencia de HDA.
 - Sin embargo, al analizar la incidencia y riesgo de primera recurrencia en el subgrupo de pacientes bajo tratamiento antitrombótico que inicialmente presentaba infección por *H. pylori* no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes erradicados y no erradicados, volviendo a concluir que habría que valorar actualizar las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

- Mortalidad
 - La mortalidad a causa de primera recurrencia de HDA péptica fue baja, pero los resultados mostraron una mayor mortalidad en pacientes *H. pylori* negativo que en pacientes *H. pylori* positivo, si bien, estos resultados pueden estar influidos por la baja frecuencia de ambos eventos, primera recurrencia y mortalidad a causa de primera recurrencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Brito BB de, Silva FAF da, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5578–89.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9.
3. Genta RM, Turner KO, Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug 25;46(3):322–30.
4. Attila T, Zeybel M, Yigit YE, Baran B, Ahishali E, Alper E, et al. Upper socioeconomic status is associated with lower *Helicobacter pylori* infection rate among patients undergoing gastroscopy. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020 Mar 31;14(03):298–303.
5. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr 12;47(7):868–76.
6. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018 Sep 10;23(S1).
7. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017 Sep 10;22(S1).
8. Gisbert JP, -Lama G. Pruebas de aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;28(7):407–16.
9. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Apr;20(2):280–322.
10. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2000;23(3):135–43. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-revision-critica-metodos-diagnosticos-infeccion-9806>
11. Laine L, Jensen DM. Management of Patients With Ulcer Bleeding. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Mar;107(3):345–60.
12. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Sep;71(9):1724–62.
13. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021 Oct;70(10):1815–22.
14. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;45(5):392–417.

15. Feu Caballé F. Epidemiología, factores pronósticos y causas de hemorragia digestiva alta no varicosa. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* [Internet]. 2008;7(4):149–53. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-articulo-epidemiologia-factores-pronosticos-causas-hemorragia-70000583>
16. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017 Aug;390(10094):613–24.
17. Almadi MA, Lu Y, Alali AA, Barkun AN. Peptic ulcer disease. *The Lancet* [Internet]. 2024 Jul 6;404(10447):68–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00155-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00155-7)
18. Pérez Aisa A, Rosales Zabal JM, Lanas Arbeloa A. Hemorragia digestiva alta por lesión péptica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012 Feb;11(3):142–8.
19. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 3;368(1):11–21.
20. Forrest JohnAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. ENDOSCOPY IN GASTROINTESTINAL BLEEDING. *The Lancet*. 1974 Aug;304(7877):394–7.
21. Yen HH, Wu PY, Wu TL, Huang SP, Chen YY, Chen MF, et al. Forrest Classification for Bleeding Peptic Ulcer: A New Look at the Old Endoscopic Classification. *Diagnostics*. 2022 Apr 24;12(5):1066.
22. Gralnek I, Dumonceau JM, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep 29;47(10):a1–46.
23. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019 Mar 25;l536.
24. Wang Y, Parpia S, Ge L, Heels-Ansdell D, Lai H, Esfahani MA, et al. Proton-Pump Inhibitors to Prevent Gastrointestinal Bleeding — An Updated Meta-Analysis. *NEJM Evidence*. 2024 Jun 25;3(7).
25. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 May;13(5):906-912.e2.
26. Tiellemann T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):415–28.
27. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct;52(18):1502–17.

28. Elwood PC, Morgan G, Galante J, Chia JWK, Dolwani S, Graziano JM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk. *PLoS One*. 2016 Nov 15;11(11):e0166166.
29. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500–14.
30. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 19;4(1):18020.
31. Cañamares-Orbís P, Lanas Arbeloa Á. New Trends and Advances in Non-Variceal Gastrointestinal Bleeding—Series II. *J Clin Med*. 2021 Jul 8;10(14):3045.
32. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213–60.
33. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jun 3;16(6):673–85.
34. Sostres C, Marcén B, Laredo V, Alfaro E, Ruiz L, Camo P, et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct 4;50(8):919–29.
35. He Y, Wong ICK, Li X, Anand S, Leung WK, Siu CW, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul 15;82(1):285–300.
36. Cannon CP, Kohli P. Danger Ahead: Watch Out for Indirect Comparisons! *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug;60(8):747–8.
37. S. Shah B, A. Parmar S, Mahajan S, A. Mehta A. An insight into the Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *Curr Drug Metab*. 2012 Feb 1;13(2):225–35.
38. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102–13.
39. Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb 24;30(2):292–8.
40. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 May;110(5):684–9.
41. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Mar 11;19(6):617–29.

42. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, Crooks C, Dumbleton J, Hobbs FDR, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2022 Nov;400(10363):1597–606.
43. Chan FKL, Ching JYL, Suen BY, Tse YK, Wu JCY, Sung JJY. Effects of Helicobacter pylori Infection on Long-term Risk of Peptic Ulcer Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):528–35.
44. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskis J, Jonaitis L, et al. Adverse Event Profile During the Treatment of Helicobacter pylori: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Jun;116(6):1220–9.
45. Hougaard Christensen MM, Bruun Hastrup M, Øhlenschläger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald A, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Apr 8;126(4):307–17.

GLOSARIO

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACOD: Anticoagulantes de acción directa

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

HDA: Hemorragia digestiva alta

H. pylori: *Helicobacter pylori*

HR: Hazard Ratio

IA: Incidencia acumulada

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IV: Intravenoso

ANEXOS

ANEXO I – Códigos

K92.2: Hemorragia gastrointestinal, no especificada

K25.0: Úlcera gástrica aguda con hemorragia

K25.4: Úlcera gástrica crónica o no especificada con hemorragia

K26.0: Úlcera duodenal aguda con hemorragia

K26.4: Úlcera duodenal crónica o no especificada con hemorragia

K27.0: Úlcera péptica aguda, localización no especificada, con hemorragia

K27.4: Úlcera péptica crónica o no especificada, localización no especificada, con hemorragia

ANEXO II - Compromiso de confidencialidad



ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: LUCIA LANASPA OLLOQUI, con DNI 18068536N, domiciliado en ZARAGOZA, dependiente de la Institución UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, con título de proyecto *FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN PÉPTICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE*, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (Impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 28 de Octubre de 2024

Firma de la Dirección:

EL DIRECTOR DEL HOSPITAL

Fdo.:

Fdo. Diego Rodríguez Mora



Firma del Solicitante:

Fdo.: Lucia Lanaspá Olloqui

ANEXO III – Dictamen favorable del CEICA



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón
Informe sobre Trabajos académicos
TA24/22

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Título: Factores predictores de recurrencia de hemorragia digestiva alta de origen péptico en pacientes en tratamiento anticoagulante.

Estudiante: LUCIA LANASPA OLLOQU
Tutores: Ángel Lanas Arbeloa, Samuel Martínez Domínguez

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación:

Título: Factores predictores de recurrencia de hemorragia digestiva alta de origen péptico en pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico o AINE.

Que ha sido previamente evaluado por el CEICA (EPA22/065)

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
- MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2024.11.18
14:46:13 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)