



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

Estudio del riesgo de hemorragia gastrointestinal asociada al tratamiento de agentes anticoagulantes y antiplaquetarios en prevención cardiovascular.

Autor/es:

Hernández Ontoria, María

Director/es:

Lanas Arbeloa, Ángel

Grado en Medicina 2009-2015.

Índice

1. Resumen	- 5 -
2. Introducción.....	- 7 -
3. Hipótesis.....	- 11 -
4. Objetivos	- 12 -
5. Material y métodos	- 13 -
5.1. Diseño del estudio	- 13 -
5.2. Población a estudio	- 13 -
5.3. Variables a estudio	- 14 -
5.4. Desarrollo del estudio	- 20 -
5.5. Análisis estadístico	- 20 -
5.6. Consideraciones éticas.....	- 21 -
6. Resultados	- 22 -
7. Discusión.....	- 30 -
8. Conclusiones.....	- 34 -
9. Bibliografía	- 35 -
10. Anexos	- 37 -

Abreviaturas

</>/≤/≥	Menor/mayor/menor o igual/mayor o igual.
AAS	Ácido acetilsalicílico.
ACOs	Anticoagulantes orales.
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos.
ASA	Acetylsalicylic acid.
CIs	Confidence intervals
DE	Desviación estándar.
GI	Gastrointestinal.
HDA	Hemorragia digestiva alta.
HDB	Hemorragia digestiva baja.
IC	Intervalo de confianza.
INR	Razón normalizada internacional.
NSAIDs	Anti-inflammatory drugs.
OD	Odds ratio.

1. Resumen

Introducción y objetivos: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas se asocia al aumento de riesgo de hemorragia digestiva alta. Existe menos evidencia sobre el riesgo asociado a anticoagulantes orales (ACOs), nuevos y clásicos. Además, la toxicidad de estos fármacos en tracto digestivo bajo ha sido menos estudiada. El objetivo principal del estudio es cuantificar el riesgo de hemorragia digestiva asociada a la toma de AINEs, AAS a bajas dosis o ACOS.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron pacientes que ingresaron consecutivamente por hemorragia digestiva durante un año, con diagnóstico confirmado mediante pruebas endoscópicas u otros procedimientos. Los controles fueron sujetos no hospitalizados y se emparejaron con los casos según sexo y edad. El consumo de un fármaco en los 7 días previos al ingreso por hemorragia se consideró exposición reciente. Se realizaron análisis de regresión logística binaria para estimar los valores Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza (ICs) 95% obtenidos.

Resultados: El tratamiento reciente con AINEs o ACOs se asoció a un aumento de riesgo de hemorragia digestiva; siendo este riesgo mayor para ACOs (OR 5,2; IC 95%, 2,1 – 12,6) que para AINEs (OR 3,4; IC 95%, 1,5 – 7,4). No se encontraron diferencias para el consumo de AAS a dosis bajas. Se identificó asociación entre el consumo de AINEs y el aumento de riesgo de HDA (OR 3,8; IC 95%, 1,2 – 11,8) y entre el consumo de ACOs y aumento de riesgo de HDB (OR 3,9; IC 95%, 1,6 – 9,4).

Conclusiones: El consumo de ACOs o AINEs se asocia con un aumento de riesgo de hemorragia digestiva. El consumo de ACOs parece ser el factor de riesgo que más se asocia a hemorragia digestiva.

Palabras clave: Hemorragia digestiva; AINEs; anticoagulantes; antiagregantes; efectos adversos.

Abstract:

Background and aims: Treatment with anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or low dose acetylsalicylic acid (ASA) is associated with increased risk of upper gastrointestinal bleeding. There is less evidence on the risk bleeding associated with new and classic anticoagulants. The toxicity of these drugs in lower gastrointestinal tract has been less studied. The main aim of this study was to quantify the risk of gastrointestinal bleeding associated with use of NSAIDs, low dose ASA and anticoagulants.

Methods: A case-control study was performed. Cases were consecutive patients hospitalized for gastrointestinal bleeding. Controls were non hospitalized patients and were matched by sex and age. Drug current use was considered when taken in the last 7 days or less before the hospitalization. Logistic regression analysis were used to estimate Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs).

Results: Current use of NSAIDs or anticoagulants was associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. Anticoagulants showed a greater risk (OR 5,2; IC 95%, 2,1 – 12,6) than NSAIDs (OR 3,4; IC 95%, 1,5 – 7,4). No differences were observed with low dose ASA use. Use of NSAIDs was associated with major risk of upper gastrointestinal bleeding (OR 3,8; IC 95%, 1,2 – 11,8) and anticoagulants with major risk of lower gastrointestinal bleeding (OR 3,9; IC 95%, 1,6 – 9,4).

Conclusions: Use of NSAIDs or anticoagulants is associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. Anticoagulants use seems to be the strongest drug risk factor associated with gastrointestinal bleeding.

Key words: gastrointestinal bleeding; NSAIDs; antiplatelet drugs; anticoagulants; side effect.

2. Introducción

Actualmente existen numerosos estudios que asocian la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con la presencia de lesiones en la mucosa del tracto gastrointestinal alto, sobre todo por úlcera péptica. De igual manera se asocian a un mayor riesgo de sus complicaciones, principalmente la hemorragia y menos frecuentemente la perforación y la estenosis pilórica ^{1,2,3}. En un estudio relevante de casos-controles realizado por el grupo en el que me he integrado se encontró que el riesgo relativo de hemorragia digestiva alta (HDA) como complicación de úlcera péptica para AINEs fue de 5,3 (IC 95% 4,5 – 6,2). El ketololaco fue el AINE que se asoció a un mayor riesgo, mientras que el aceclofenaco fue el que menor riesgo de sangrado asociado presentó ⁴. Finalmente el estudio señaló ausencia de riesgo con celecoxib (dosis más frecuente 200 mg/día).

El riesgo de efectos gastrointestinales varía según el fármaco, la dosis, la duración de tratamiento, el uso en monoterapia o terapia combinada ². Los factores de riesgo individual de cada paciente son también importantes en la valoración del riesgo. De entre ellos el de mayor riesgo es el antecedente de úlcera previa complicada; otros factores señalados son la edad superior a 65 años, el antecedente de úlcera previa no complicada, altas dosis de AINEs y el uso concomitante de éstos con ácido acetilsalicílico (AAS), corticoides o anticoagulantes orales (ACOs) ^{1,2}.

La toxicidad de los AINEs sobre el tracto gastrointestinal bajo es menos conocida, aunque actualmente existen nuevas evidencias que reflejan una mayor prevalencia de lesiones mucosas más allá del duodeno en usuarios de AINEs. El aumento de permeabilidad mucosa e inflamación de manera silente se ha relacionado con la mayoría de AINEs existentes. En muchos casos estas lesiones progresan a erosiones y úlceras que se pueden asociar con manifestaciones clínicas, como úlceras, diarrea, diverticulosis sintomática o estenosis de tubo digestivo, siendo las más frecuentes la hemorragia digestiva baja (HDB) y la perforación intestinal ^{3,5}.

El uso de inhibidores selectivos de COX-2 ha demostrado poseer un mejor perfil de seguridad en cuanto a toxicidad gastrointestinal tanto alta como baja ^{1,2,3,4,5}. Existen otros fármacos como el AAS, otros antiagregantes y los ACOs que también han sido asociados al aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal ^{4,6,7,8}.

En un estudio reciente de casos-controles de este mismo grupo, el incremento de riesgo de hemorragia intestinal, tanto alta como baja, se asoció significativamente al uso de AAS a bajas dosis, de otros antiagregantes y de ACOs, así como al ya comentado tratamiento con AINEs. Los ACOs se asociaron a un incremento de riesgo dos veces mayor que los antiagregantes o los AINEs estudiados ⁹.

Es bien conocido que los tratamientos con anticoagulantes orales son con gran frecuencia terapias de prevención y tratamiento de muchas enfermedades cardiovasculares. Los antagonistas de la vitamina K han sido durante años los más utilizados ^{10,11,12}. Han demostrado disminuir el riesgo de complicaciones cerebrales en pacientes con fibrilación auricular sin aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal si se mantiene una correcta anticoagulación (INR: 1,4-1,5) ¹³. Sin embargo, la intensidad de anticoagulación actúa como factor principal en el aumento de riesgo de sangrado de cualquier tipo, no solo gastrointestinal. El incremento es sobretodo significativo a partir de INR de 4-5, aumentando dos veces el riesgo de sangrado por cada aumento en unidad de INR. Igualmente, se ha observado un mayor riesgo de sangrado asociado a otros factores como son edad y presencia de comorbilidades ^{10,11,12}.

En la actualidad se han desarrollado nuevos ACOs, tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Estos fármacos no requieren una monitorización tan estricta como la warfarina o dicumarínicos y han demostrado eficacia similar en prevención de algunas complicaciones cardiovasculares ¹⁴. Sin embargo, no se conoce bien su relación con complicaciones hemorrágicas gastrointestinales. Además poseen otras desventajas, como la carencia de un

biomarcador que indique la intensidad de anticoagulación; así como de un antídoto, lo que añade incertidumbre a las opciones de tratamiento en caso de hemorragia gastrointestinal ¹⁰⁻¹⁴. La evidencia sobre la posible asociación de los nuevos ACOS con el riesgo sangrado intestinal es escasa todavía actualmente. Un metaanálisis publicado en 2014 concluyó que en comparación con warfarina los nuevos ACOs, se relacionaban con un menor sangrado intracraneal y mortalidad, pero se asociaban a un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal ¹⁵. En otra revisión y metaanálisis recientemente publicado, el riesgo global para sangrado gastrointestinal en usuarios de nuevos ACOs fue de 1,45 (IC 95%: 1,07-1,97) variando según indicación y según fármaco estudiado. Este estudio destaca como problemas principales que los estudios disponibles son de grupos reducidos, altamente seleccionados y con bajo riesgo de hemorragia; lo que no refleja el riesgo en la práctica clínica real. Concluyen que son necesarios más estudios para conocer la incidencia y asociación real de los nuevos ACOs con el riesgo de sangrado intestinal ¹⁶.

Debido a las indicaciones actuales de los nuevos anticoagulantes orales, es frecuente que su uso coincida con el de fármacos antiagregantes y/o AINEs, por lo que sería interesante realizar nuevos estudios para conocer los efectos sobre el sangrado gastrointestinal derivados de las interacciones entre estos fármacos.

El riesgo de hemorragia digestiva también se ve sinérgicamente aumentado con el uso de terapias combinadas. El uso de AAS junto con AINEs o inhibidores selectivos de COX-2 parece potenciar el riesgo de sangrado intestinal más allá de la suma del riesgo asociado a cada uno de los fármacos por separado. Los inhibidores selectivos de COX-2 pierden su mejor perfil gastrointestinal al añadirse a la terapia AAS, quedando prácticamente igualados al efecto gastrointestinal de AINE más AAS. Esto apoya la teoría de que los beneficios gastrointestinales de los inhibidores selectivos de COX-2 se deben a su inexistente efecto antiagregante ^{1,4}.

De igual manera, parece estar incrementado el riesgo de hospitalización debido a HDA en pacientes en tratamiento concomitante con warfarina e inhibidores selectivos de COX-2 o AINEs, siendo en ambos casos similar ¹⁷.

Otras terapias combinadas, de dos fármacos antiagregantes o un fármaco antiagregante y un ACO parecen tener también un efecto sinérgico sobre el incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal ^{6,7,8}. En un estudio de casos y controles, el riesgo de HDA asociado a AAS más clopidogrel fue OR 7,4 (IC 95% 3,5-15) y para AAS más antagonista de la vitamina K fue OR 5,3 (IC 95% 2,9-9,5) ⁷.

Por último, debemos recordar que la hemorragia digestiva es una importante causa de morbimortalidad, además es una importante fuente de consumo de recursos sanitarios. En un estudio realizado en España desde 1996 a 2005, se observó un descenso de las complicaciones por HDA y un claro incremento de éstas causadas por HDB. También aumentó la edad media de los pacientes que presentan hemorragia digestiva. Esto fue debido a que el descenso de HDA se produjo en pacientes de todas las edades, sin embargo el aumento de HDB fue sobretodo en pacientes mayores a 60 años. La HDB presentó un mayor índice de mortalidad, mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayores costes. La mortalidad global debido a hemorragia digestiva se vio disminuida, pero este descenso parece atribuible al descenso de incidencia de HDA y no a al manejo hospitalario una vez desencadenada la hemorragia ¹⁸.

Con motivo de este cambio de tendencias, parece razonable estudiar nuevos posibles factores asociados a la hemorragia digestiva, la comorbilidad o las terapias combinadas ya mencionadas. Así como nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

3. Hipótesis

El tratamiento con ACOs, antiagregantes o AINEs se asocia a un aumento de riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva de origen no varicoso, tanto alta como baja. El uso combinado de dos de estos fármacos incrementa significativamente el riesgo mencionado.

4. Objetivos

Principal: Cuantificar el riesgo de hemorragia digestiva asociada a la toma de AINEs, AAS o ACOS.

Secundarios:

1. Describir las características generales de los pacientes con hemorragia digestiva en nuestro medio.
2. Identificar los factores clínicos asociados al aumento de riesgo de hemorragia digestiva en nuestro ámbito.
3. Cuantificar las diferencias en el riesgo para HDA y HDB.
4. Describir la prevalencia de tratamiento con ACOs convencionales y nuevos ACOs en nuestro entorno.
5. Cuantificar el riesgo de hemorragia digestiva asociada a las diferentes terapias combinadas con dos de estos fármacos: ACOs, antiagregantes y AINEs.

5. Material y métodos

5.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles para responder a los objetivos propuestos. La recogida de información ha sido de forma prospectiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2 de enero de 2014 y el 28 de marzo de 2015. Los datos se recogieron en dos hospitales, ambos de Zaragoza: HCU Lozano Blesa y HCU Miguel Servet.

5.2. Población a estudio

5.2.1 Criterios de inclusión:

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

Se definió como hemorragia digestiva alta, aquella originada en el tracto gastroduodenal no definida en los criterios de exclusión, confirmada mediante estudio endoscópico realizado precozmente tras el ingreso (Lanas A. Gut 2006).

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

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

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

5.2.2 Criterios de exclusión:

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

5.3. Variables a estudio

5.3.1 Variables sociodemográficas:

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

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

- Antecedentes personales de tracto digestivo alto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales de tracto digestivo bajo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes de patologías reumáticas crónicas: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Otros antecedentes médicos y/o quirúrgicos personales a especificar: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

En caso de tomar el valor SÍ alguno de los antecedentes valorados, se recogieron los específicos de cada sujeto.

5.3.3 Hábitos tóxicos:

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

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

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

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

5.3.4 Presencia de comorbilidad: se valoró mediante la escala Charlson.

5.3.5 Exposición reciente a fármacos:

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

- Tiempo desde la última dosis: para los casos, tiempo desde la última dosis hasta el primer signo de hemorragia y para los controles hasta el día de la entrevista. Se valoró en días, siendo una variable cuantitativa discreta.

Se consideró que un caso estuvo expuesto a un medicamento si fue consumido en los 7 días previos al inicio del episodio de la hemorragia digestiva. Determinándose como fecha índice el día en el que el paciente percibió la presencia de hemorragia gastrointestinal y esto le condujo al ingreso hospitalario.

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

- Cantidad consumida en la última dosis: se valoró en mg consumidos en el último día de consumo. Variable cuantitativa continua.

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

- Tratamiento con anticoagulantes: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.

En caso de tomar el valor SÍ se recogió:

- Intensidad del efecto anticoagulante mediante las siguientes variables obtenidas a partir de una prueba de coagulación: INR, actividad de protrombina, tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina activada (segundos) y ratio APTT. Todas ellas variables cuantitativas continuas.
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos analgésicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos antiagregantes: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos de acción cardiovascular: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos antiulcerosos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
- Tratamiento con fármacos psicotrópicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.

- Tratamiento con corticoides orales, a especificar los fármacos utilizados. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.
- Tratamiento con fármacos de otro grupo a especificar. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

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

- Presencia de signos y síntomas previos a la hemorragia: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

Para cada uno de ellos se recogió la siguiente variable:

- Presencia de infección por *H. Pylori*: variable cualitativa nominal dicotómica SI/ NO. Solo fue recogida en caso de realización de alguna de las pruebas para su diagnóstico.
- Variables recogidas si el evento fue hemorragia digestiva alta:
 - o Etiología del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica. Para la que se establecieron los valores: no presencia de lesiones, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, lesiones agudas en la mucosa gástrica, lesiones agudas en la mucosa duodenal, lesiones vasculares u otras razones a especificar.
 - o Estado del sangrado: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para la que se establecieron los valores: no signos de sangrado, vaso visible, sangrado activo, coágulo rojo, coágulo negro, fibrina con estigmas de sangrado, fibrina sin estigmas de sangrado u otro estado a especificar.

- Clasificación endoscópica de la úlcera: se valoró mediante la escala Forrest.
- Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva baja:
 - Diagnóstico: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para la que se establecieron los valores: diverticulosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, lesiones vasculares, úlcera en intestino delgado, úlcera en intestino grueso, obstrucción de tracto gastrointestinal bajo, perforación de tracto gastrointestinal bajo, sangrado de tracto gastrointestinal bajo, ningún diagnóstico claro y otros diagnósticos a especificar.
- Variables referentes a la severidad del sangrado:
 - Cifra del hematocrito más bajo presentado durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
 - Cifra de la hemoglobina sanguínea más baja durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
 - Unidades de sangre transfundidas: variable cuantitativa continua.
 - Unidades de hierro intravenoso: variable cuantitativa continua.
 - Desenlace del evento: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se establecieron los siguientes valores posibles: persistencia del sangrado, resangrado, necesidad de cirugía, alta del paciente, muerte del paciente, desenlace desconocido u otros desenlaces a especificar.
 - Índice de Rockall: solo en los casos de hemorragia digestiva alta.

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

5.4. Desarrollo del estudio

Se realizó la recogida de información durante un año (enero de 2014 – marzo de 2015) mediante un cuestionario estructurado que incluye las variables previamente mencionadas (*Anexo I*). El cuestionario ya había sido utilizado por el grupo de investigación previamente, dando buenos resultados tanto por extensión como por contenidos ⁹.

Tanto casos como controles fueron entrevistados por determinados residentes o estudiantes de medicina del grupo de investigación, siempre los mismos y previamente entrenados. Cualquier comorbilidad fue confirmada o diagnosticada por el personal médico.

Se introdujo la información por una única persona del equipo en una base de datos computerizada realizada mediante el programa informático Microsoft Office Access 2010. Llevándose a cabo controles de calidad y la revisión de la información recogida en los cuestionarios.

5.5. Análisis estadístico

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

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas. Para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test U Mann-Whitney para dos grupos y el test de Kruskal Wallis cuando la variable tenía más categorías. Para analizar normalidad de las variables, se utilizó el Test de Komolgorov-Smirnov.

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

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

Los datos aquí presentados suponen datos preliminares de un estudio más amplio que requiere un mayor tamaño muestral para responder apropiadamente a las preguntas y objetivos planteados.

5.6. Consideraciones éticas

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

Tanto casos como controles fueron informados sobre las características del estudio. Se diseñaron consentimientos informados específicos para ambos, casos y controles (*Anexo III-IV*). Los consentimientos fueron firmados por los participantes en el estudio tras haberles explicado todos los detalles del mismo. Todos los cuestionarios realizados por casos y controles se etiquetaron con un código para garantizar la ética de estudio. Esta identificación es la única disponible en la base de datos, de tal forma que no existe conexión entre el código identificativo y los casos o controles.

6. Resultados

Datos demográficos y características clínicas

Los registros fueron recogidos entre el 2 de enero de 2014 y el 28 de marzo de 2015; la muestra consta de un total de 237 registros, de los que 9 fueron eliminados por cumplir criterios de exclusión. El análisis se realizó con 228 registros, 114 casos y 114 controles emparejados por sexo y edad, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estas variables entre los dos grupos. La edad media de los casos es de $70,3 \pm 14,2$ años y la de los controles de $70,9 \pm 13,8$ años ($p=0,775$); presentando una edad superior a 65 años 149 (65,4%) sujetos del total de la muestra. Un 59,6% de casos y controles son hombres, un 40,4% mujeres ($p=1,000$).

Todos los casos presentaban síntomas al ingreso. El más frecuente, presente en el 48,2% de los casos fue rectorragia, tal y como se refleja en la *tabla 1*. Un 72,8% de los casos presentaban dos o más síntomas al ingreso.

El síntoma más frecuente en HDA fue melena, presentado en 28 (70,0%) de estos eventos; mientras que la rectorragia fue el síntoma de mayor frecuencia en HDB, presentado en 50 (74,6%) de ellas.

Tabla 1. Síntomas al ingreso en los casos (n=114).

Síntoma	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Rectorragia	55	48,2
Melena	51	44,7
Astenia	40	35,1
Sudoración	31	27,2
Síncope	26	22,8
Hematoquecia	17	14,9
Hematemesis	16	14,0
Vómito	7	6,1
Otros	15	13,2

Se analizó la prevalencia de antecedentes previos de patología digestiva, alta y baja, y patología cardiovascular. El 40,4% de los casos y el 43,0% de los controles presentaron antecedentes previos de patología intestinal alta ($p=0,687$). El antecedente más frecuente entre los casos fue úlcera duodenal, presentándose en un 9,6% de ellos y en un 3,5% en el grupo control ($p=0,061$); tal y como se observa en la *tabla 2*. En cuanto a patología previa de tracto gastrointestinal bajo la prevalencia fue de 14,0% en el grupo control y 35,1% en los casos, encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,000$). Tal y como queda reflejado en la *tabla 3*, se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de enfermedad diverticular, angiodisplasia y hemorragia digestiva baja; correspondiéndose con estos porcentajes en el grupo de casos y controles respectivamente: 15,8% y 3,5% ($p=0,002$); 6,1% y 0,0% ($p=0,007$) y; 9,6% y 2,6% (0,027).

Tabla 2. Antecedentes de tracto digestivo alto.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)	p*
Úlcera gástrica	9 (7,9)	4 (3,5)	0,153
Úlcera duodenal	11 (9,6)	4 (3,5)	0,061
Úlcera gastroduodenal	2 (1,8)	2 (1,8)	1,000
Úlcera complicada	7 (6,1)	4 (3,5)	0,354
Perforación	1 (0,9)	0 (0,0)	0,316
Obstrucción	1 (0,9)	0 (0,0)	0,316
Hemorragia digestiva alta	6 (5,3)	4 (3,5)	0,518
Esofagitis	3 (2,6)	1 (0,9)	0,313
Reflujo gastroesofágico	8 (7,0)	26 (22,8)	0,001
Dispepsia	4 (3,5)	18 (15,8)	0,002
Pancreatitis	7 (6,1)	5 (4,4)	0,553
Otros	18 (15,8)	11 (9,6)	0,156

*Test Chi-cuadrado.

Tabla 3. Antecedentes de tracto digestivo bajo.

Variable	Casos (N=114), n(%)	Controles (N=114), n(%)	p*
Enfermedad diverticular	18 (15,8)	4 (3,5)	0,002
Diverticulitis	4 (3,5)	1 (0,9)	0,175
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (2,6)	3 (2,6)	1,000
Colitis isquémica	2 (1,8)	0 (0,0)	0,155
Angiodisplasia	7 (6,1)	0 (0,0)	0,007
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	
Úlcera intestino grueso	1 (0,9)	0 (0,0)	0,316
Obstrucción intestinal baja	1 (0,9)	0 (0,0)	0,316
Hemorragia digestiva baja	11 (9,6)	3 (2,6)	0,027
Perforación	0 (0,0)	0 (0,0)	
Otros	15 (13,2)	10 (8,8)	0,289

*Test Chi-cuadrado.

La prevalencia de patología cardiovascular en el grupo de los casos fue de 75,4% y 78,8% en el grupo control ($p=0,650$), siendo la distribución por patologías la recogida en la *tabla 4*. En la variable arritmia cardíaca previa se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo las prevalencias 30,7% en casos y 13,2% en controles ($p=0,001$).

Los casos incluidos de hemorragia fueron un total de 114, de los cuales 40 (35,1%) fueron de origen intestinal alto y 67 (58,8%) fueron origen bajo. En 7 casos (6,1%) no pudo especificarse el origen de la hemorragia. El 47,7% de los pacientes que presentaron HDA y el 74,6% de los que presentaron HDB eran mayores de 65 años ($p=0,040$). La prevalencia de HDA y HDB en mayores de 65 años fueron 25,7% y 67,6% respectivamente (6,9% origen inespecífico); mientras que en ≤ 65 años fueron 52,5% y 42,5% (5% origen inespecífico).

En los casos de HDA, la úlcera gástrica fue el origen más frecuente encontrándose en 17 casos (42,5%); mientras que la enfermedad diverticular

fue la causa más frecuente de HDB, siendo responsable de 15 eventos (22,4%). En la *tabla 5* se muestran las distintas lesiones causantes de hemorragia según su localización.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)	p*
Angina	7 (6,1)	6 (5,3)	0,775
Infarto agudo de miocardio	15 (13,2)	12 (10,5)	0,539
Insuficiencia cardiaca	9 (7,9)	9 (7,9)	1,000
ACV	17 (14,9)	8 (7,0)	0,056
Enfermedad arterial periférica	11 (9,6)	8 (7,0)	0,472
Arritmia cardiaca	35 (30,7)	15 (13,2)	0,001
HTA	65 (57,0)	55 (48,2)	0,185

*Test Chi-cuadrado.

Tabla 5. Causas de HDA y HDB.

	n (%)
Casos HDA (n=40)	
Úlcera gástrica	17 (42,5)
Úlcera duodenal	14 (35,0)
Lesión aguda de la mucosa gastroduodenal	6 (15,0)
Otra causa	3 (7,5)
Casos HDB (n=67)	
Divertículos de colon	15 (22,4)
Lesiones vasculares	11 (16,4)
Lesiones erosivas	9 (13,4)
Hemorroides u origen anal (caída de hematocrito > 2 g/dl)	9 (13,4)
Colitis isquémica	8 (11,9)
Colitis inflamatoria	4 (6,0)
Otra causa	11 (16,4)

Por otra parte, no se observaron diferencias significativas para ninguno de los hábitos tóxicos estudiados. El porcentaje de fumadores activos en el grupo de los casos fue 17,5% y en el grupo control 12,3% ($p=0,265$). Los consumos de alcohol en el grupo de casos y en el de controles, fueron de 39,5% y 32,5% respectivamente ($p=0,270$). Al analizar ambos grupos considerando como consumo, al menos, lo definido por consumo de alcohol moderado los porcentajes fueron 6,1% y 2,6% ($p=0,196$) en casos y controles respectivamente.

En la *tabla 6* se muestran las frecuencias y OR de factores clínicos normalmente asociados al aumento de riesgo de hemorragia digestiva.

Tabla 6. Factores clínicos de riesgo asociados a hemorragia digestiva.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes GI ^a altos	46 (40,4)	49 (43,0)	0,9 (0,5 – 1,5)
Antecedentes GI bajos	40 (35,1)	16 (14,0)	3,3 (1,7 – 6,4)
Dispepsia	4 (3,5)	18 (15,8)	0,2 (0,1 – 0,6)
Tabaco	20 (17,5)	14 (12,3)	1,5 (0,7 – 3,2)
Alcohol ^b	7 (6,1)	3 (2,6)	2,4 (0,6 – 9,6)

^a GI (Gastrointestinal).

^b Consumo moderado (4 vasos al día).

Consumo de reciente de fármacos

La prevalencia del consumo reciente de ACOs fue de 40 (17,5%) en el total de los registros analizados; 30 (26,3%) casos y 10 (8,8%) controles, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,000$). Se estudió la prevalencia del tratamiento con ACOs clásicos y nuevos ACOs, siendo las reflejadas en la *tabla 7*. En función de la localización de la hemorragia digestiva se encontraron diferencias entre ambos grupos para

HDB: 34,3% casos y 11,9% controles (OR 3,9; IC 95%, 1,6 – 9,4). En el caso de HDA no se encontraron diferencias.

El 23,7% de los casos había realizado un consumo reciente de AINEs. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control, en el que un 13,2% había consumido AINEs recientemente ($p=0,040$). En los casos que presentaron HDA el porcentaje fue 35,0%, frente al 12,5% en el grupo control (OR 3,8; IC 95%, 1,2 – 11,8). No se encontraron diferencias significativas en HDB siendo los porcentajes 17,9% y 13,4% (OR 1,4; IC 95%, 0,5 – 3,6).

En lo referente al consumo reciente de AAS a dosis bajas ($\leq 300\text{mg}$) no se encontraron diferencias, tampoco al analizar el riesgo según localización alta o baja.

La *tabla 8* resume la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en los dos grupos estudiados. Los valores se mantienen de forma estadísticamente significativa al ajustar los OR por las variables relevantes en el estudio, como muestra el *gráfico 1*; siendo AINEs (OR 3,4; IC 95%, 1,5 – 7,4), AAS (OR 1,7; IC 95%, 0,9 – 3,6) y ACOs (OR 5,2; IC 95%, 2,1 – 12,6).

Tabla 7. Prevalencia de tratamiento con ACOs y nuevos ACOs.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)
Acenocumarol	24 (21,1)	7 (6,1)
Warfarina	0 (0,0)	0 (0,0)
Rivaroxaban	1 (0,9)	1 (0,9)
Apixaban	0 (0,0)	1 (0,9)

Tabla 8. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95%.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)	OR (IC 95%)
AINEs	27 (23,7)	15 (13,2)	2,0 (1,0 – 4,1)
AAS baja dosis	29 (25,4)	21 (18,4)	1,5 (0,8 – 2,8)
ACOs	30 (26,3)	10 (8,8)	3,7 (1,7 – 8,0)

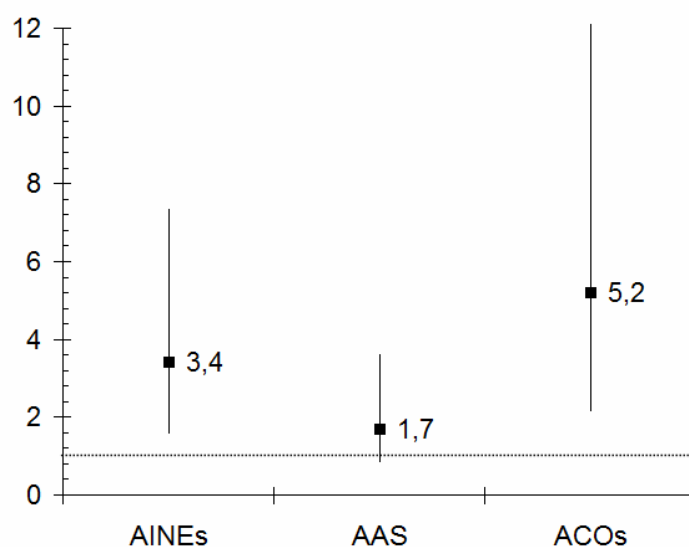


Gráfico 1. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco, alcohol, consumo de AINES, AAS o ACOs.

En el estudio del consumo reciente de combinaciones de los fármacos anteriores, 2 casos y 3 controles habían consumido AAS y AINES; 10 casos y 1 control habían consumido AAS y ACOs y; 5 casos y ningún control habían consumido ACOs y AINES.

Igualmente, como se refleja en la *tabla 9*, se estudió el OR para consumo reciente de los grupos farmacológicos estudiados, con las combinaciones ya mencionadas. Los valores se mantienen al ajustar los OR por las variables relevantes en el estudio; la combinación de cualquiera de los grupos farmacológicos a estudio aumenta en más de dos veces el riesgo de hemorragia digestiva, como muestra el *gráfico 2*.

Tabla 9. Frecuencia, OR crudo e IC 95% de consumo reciente de uno u otro de los grupos de fármacos estudiados.

Variable	Casos (N=114), n (%)	Controles (N=114), n (%)	OR (IC 95%)
AAS ^a ó AINEs	69 (60,5)	42 (36,8)	2,2 (1,3 – 3,8)
AAS ^a ó ACOs	49 (43,0)	30 (26,3)	2,1 (1,2 – 3,7)
AINEs ó ACOs	52 (45,6)	25 (21,9)	3,0 (1,7 – 5,3)

^a Considerándose AAS a bajas dosis.

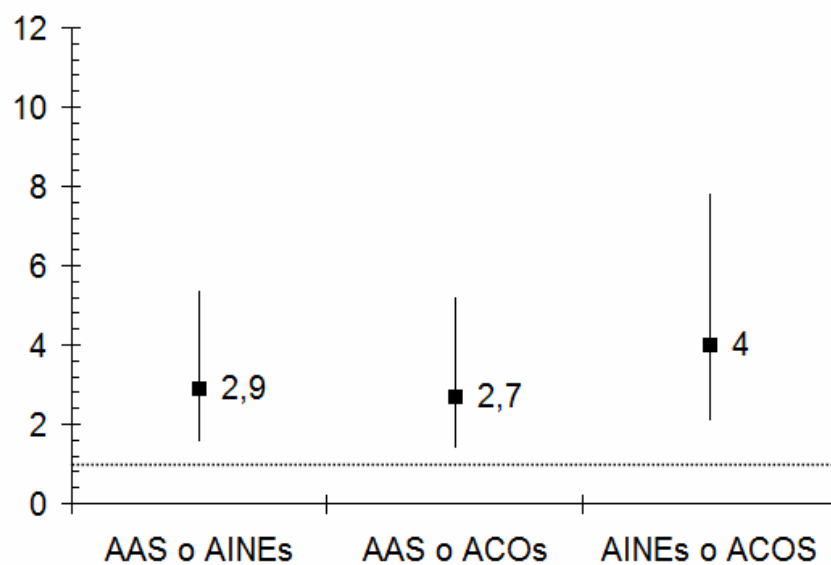


Grafico 2. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco, alcohol, consumo de AINES, AAS o ACOs.

7. Discusión

En la actualidad está ampliamente aceptado que factores clínicos como la edad superior a 65 años o antecedentes de úlcera complicada o no complicada se asocian a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva ^{1,2}.

El 65,5% de los sujetos de este estudio presentó una edad superior a 65 años; siendo esperada esta mayor prevalencia en este grupo de edad debido a la evidencia ya existente.

En lo referente a antecedentes de tracto digestivo alto, el antecedente más frecuentemente presentado entre los casos fue úlcera duodenal; este presentaba una menor prevalencia en el grupo control. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Lo mismo ocurrió para el antecedente de úlcera gástrica y úlcera previa complicada. Esta falta de significación estadística podría estar explicada por un tamaño muestral reducido, al tratarse de un estudio piloto. Por otra parte, se encontraron diferencias para dispepsia y reflujo gastroesofágico, siendo mayor la frecuencia de éstos en el grupo control. Debido a la falta de concordancia con otros estudios previos realizados por el grupo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que podrían haberse visto influidos por la participación de varias personas en la recogida de los datos. Este estudio piloto servirá para dar más importancia a la recogida de las variables, tanto en casos como en controles, en fases sucesivas.

La toxicidad causada por AINEs en tracto digestivo bajo ha sido menos estudiada que la de tracto digestivo alto; sin embargo, disponemos de varios estudios que reflejan una mayor prevalencia de lesiones intestinales bajas en usuarios de AINEs ^{3,5}. Al comparar en este estudio los casos con el grupo control, se encontraron diferencias en los antecedentes de tracto intestinal bajo. Estudiando cada patología de forma individual se observaron diferencias para diverticulosis, angiodisplasia y hemorragia digestiva baja. Estos resultados muestran una mayor prevalencia de enfermedad diverticular y HDB en

pacientes que han presentado hemorragia digestiva; en los que también es mayor la prevalencia del tratamiento con AINEs.

En el estudio de antecedentes cardiovasculares se encontraron diferencias entre los dos grupos a estudio para la presencia de arritmia cardíaca previa, al analizar por patologías concretas. En pacientes con este antecedente es frecuente la indicación de tratamiento con ACOs para la prevención de tromboembolismo; por ello es probable que las diferencias se expliquen por el aumento de riesgo de hemorragia digestiva asociado a la toma de ACOs.

Tal y como se observó en estudios anteriores realizados por el grupo, no se encontró aumento de riesgo asociado a consumo de alcohol o tabaco.

La totalidad de los pacientes que presentaron hemorragia tuvo algún síntoma, y la mayor parte de ellos presentó al menos dos síntomas. El síntoma más frecuente en los pacientes con HDA fue melena, el cual es característico de este origen de sangrado; mientras que el más observado en HDB fue rectorragia, siendo también este característico de esta localización.

De los 114 pacientes que presentaron hemorragia digestiva el 35,1% presentó HDA, el 58,8% HDB y en el 6,1% restante el origen no pudo determinarse. La mayor frecuencia de hemorragia digestiva baja explica que el síntoma más frecuente entre los casos fuese rectorragia. Un mayor porcentaje de las hemorragias digestivas tuvieron origen en tracto gastrointestinal bajo y el 74,6% de ellas las presentaron pacientes mayores de 65 años; mientras que sólo la mitad de las HDA registradas se presentó en mayores de 65. Por lo que la mayor prevalencia de HDB observada es consecuencia del aumento de su frecuencia en pacientes con edad superior a 65 años.

En HDA la causa más frecuente observada fue úlcera gástrica, seguida de úlcera duodenal. La enfermedad diverticular fue la causa más frecuente de HDB. Esta última patología presenta mayor frecuencia conforme aumenta la edad ¹⁹; por lo que el actual aumento de este sector de la población puede corresponderse con una mayor proporción de HDB.

Tal y como muestran evidencias previas, existe asociación de AINEs, AAS y ACOs al aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal ¹⁻⁸.

En cuanto al análisis del uso de ACOs, se observó que 40 (17,5%) sujetos de la totalidad de la muestra presentaban tratamiento con ACOs. Las diferencias observadas entre los grupos estudiados fueron significativas, demostrándose asociación entre el consumo reciente de ACOs y el aumento de riesgo de sangrado digestivo. Los valores no cambian al estudiarse para HDB; sin embargo, no se encontraron diferencias en el riesgo asociado a ACOs para HDA. El 77,5% de los sujetos tratados con ACOs usaba tratamiento con ACOs clásicos, todos ellos con acenocumarol. En el tratamiento con acenocumarol se observó una mayor prevalencia estadísticamente significativa en los casos. La prevalencia observada del tratamiento con nuevos ACOs fue muy baja; no siendo posible valorar el aumento de riesgo gastrointestinal asociado a estos, ni la diferencia de riesgo comparando con ACOs clásicos. Estos valores podrían ser representativos de un, todavía, uso minoritario del tratamiento con nuevos ACOs en nuestro medio; sería necesario un mayor tamaño muestral para completar el análisis.

En concordancia con los resultados obtenidos en estudios anteriores realizados por el grupo, se identificó el consumo reciente de AINEs como factor asociado al aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal. En el estudio de aumento de riesgo asociado a HDA se observó un OR crudo mayor que el asociado a hemorragia digestiva de cualquier origen; sin embargo, no se observó riesgo asociado a HDB. La ausencia de evidencia de riesgo asociado a HDB debe ser interpretada con cautela, debido al tamaño de la muestra. Estos datos podrían corresponderse con un aumento de riesgo asociado a AINEs, mayor para HDA que para HDB.

De igual manera, se estudió el AAS a dosis bajas como factor de riesgo, no observándose diferencias entre ambos grupos; siendo la explicación más probable las limitaciones muestrales del estudio ya comentadas.

Al ajustar los riesgos por las variables relevantes en el estudio, se observó un mayor aumento de riesgo asociado a ACOs en comparación con el riesgo asociado a AINEs. Este es un hallazgo a destacar debido al aumento de la población de mayor edad en los últimos años en nuestro medio; ya que es el grupo que mayoritariamente presenta patologías que indican tratamiento con ACOs y combinaciones de los fármacos estudiados ²⁰.

El estudio realizado presenta fortalezas y limitaciones. Entre las fortalezas hay que destacar una recogida de datos de hemorragia digestiva, tanto alta como baja; en pacientes todos ellos consecutivos. Esto permitió la evaluación del riesgo en la misma cohorte de pacientes obteniendo datos comparables entre sí. Todos los casos de hemorragia que ingresaron en los hospitales participantes en el estudio fueron recogidos. La toma de fármacos consumidos sin prescripción médica también fue recogida. Por otra parte, el estudio presenta las limitaciones ya mencionadas. Al tratarse de un estudio piloto cuenta con un tamaño muestral reducido, el cual es necesario ampliar para completarlo. Igualmente el diseño del estudio basado en la obtención de datos mediante entrevista puede haber favorecido sesgo de memoria. Aunque se completó la información con fuentes familiares, los pacientes pueden no recordar exactamente algunos datos; sobre todo en situaciones críticas como puede ser un episodio de hemorragia digestiva. A ello se suma, en algunos casos, la ausencia de datos referentes a la prescripción farmacológica tanto en atención primaria como en farmacia. La participación de varias personas en la recopilación de información, puede haber inducido sesgo del entrevistador en la recogida de determinadas variables como dispepsia o reflujo gastroesofágico.

8. Conclusiones

1. El consumo reciente de AINEs y ACOs se asocia a un aumento de riesgo de hemorragia digestiva; siendo éste mayor para ACOs. Estos resultados se mantuvieron tras ajustar por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco, alcohol, consumo de AINES, AAS o ACOs. No se observaron diferencias significativas asociadas al consumo de AAS. En el estudio del aumento de riesgo individual para HDA y HDB; fue identificado el consumo de AINEs como factor asociado al aumento de riesgo de HDA y el consumo de ACOs al de HDB.
2. Se identificaron como factores clínicos de riesgo de hemorragia digestiva: antecedentes de enfermedad diverticular, angiodisplasia y HDB. Igualmente se observaron diferencias entre ambos grupos en el estudio de arritmia previa, pudiendo verse explicado por la elevada frecuencia de tratamiento ACOs en pacientes con esta patología.
3. El tratamiento con nuevos ACOs presenta una frecuencia muy baja en nuestro medio en la actualidad.
4. Debido a la actual tendencia de aumento de la población de mayor edad sería importante prestar especial atención al riesgo de hemorragia digestiva en este grupo de edad. Dado que en la actualidad este sector de la población es el mayor expuesto al tratamiento de los grupos farmacológicos estudiados en nuestro medio, además de presentar una mayor prevalencia de factores de riesgo clínico asociados, como enfermedad diverticular.
5. Es necesario continuar con el estudio para ampliar el tamaño muestral y así poder evaluar los aspectos que quedan sin determinar en este estudio piloto.

9. Bibliografía

1. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–738.
2. 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.
3. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006;38(6):415-28.
4. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
5. Laine L, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124(2):288-92.
6. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(9):762-768
7. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
8. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, Ozawa S, Ishigooka S, Yamashita M, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. *World J Crit Care Med* 2015;4(1):40-6.
9. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Nov 14 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.007.
10. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287S–310S.
11. Levi, M., Eerenberg, E., and Kamphuisen, P.W. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1705–1712.

12. Pirmohamed M, Kamali F, Daly AK, Wadelius M. Oral anticoagulation: a critique of recent advances and controversies. *Trends Pharmacol Sci* 2015 Mar;36(3):153-163.
13. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406–1412.
14. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013;13(C):33-41.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
16. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-112.
17. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165(2):189-92.
18. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633–1641.
19. Murphy MD, Hunt RH, Fried M, Krabshuis JH. OMGE practice guidelines. Diverticular disease. *World Gastroenterol News*. 2003; 8: S1–S8.
20. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation*. 2013; 128: 1869–1877.

10. Anexos

ANEXO I: Cuestionario.

NOACs Case-control study

1

1. HOSPITAL DATA

- 1.1- Patient code: - -
(Hospital) (case number) (case = 1 control = 0)
- 1.2- Interview Date:
(day) (month) (year)

2. PATIENT DATA

- 2.1- Sex: - Male: ☐ - Female: ☐
- 2.2- Age: Date of birth: day
(month) (year)
- 2.3- Hospitalization date:
- 2.4 – Service:
Case:
- Gastro ☐ -Cardio ☐ -Internal Medicine ☐ - Other ☐
Control:
-Inpatient ☐ Outpatient ☐

3- SIGNS AND SYMPTOMS (CASES)**Till hospitalization day**

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

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

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

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

4- CLINICAL HISTORY BEFORE HOSPITALIZATION**4.1.1- Upper gastrointestinal history before hospitalization**

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

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

** Mutually exclusive

4.1.2- Lower gastrointestinal history before hospitalization

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

4.2- Cardiovascular history:

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

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.3- Chronic rheumatic disease history:

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

* 999 Unknown; 888 More than > 5 years

4.4- Other diseases and/or surgery (specify)

.....

.....

5. Toxic consumption

5.1 Smoking

Never ☐ Since: Years ____ Months ____

Quitter ☐

Current ☐ Cigarrets/day :
Since: Years ____

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

5.2 Wine No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day __

5.3 Beer No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day __

5.4 Liqueur No ☐ Yes ☐ Glasses: N°/day __

5.5 Other (specify)

.....

6 DRUGS:**6.1 Anticoagulants (classic and new)**

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

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

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

6.1.2: Reason for oral anticoagulation treatment _____

6.2NSAIDs

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

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

(Example: if the last ingestion has been 3 days before the index day, it will be 3).

** Regular = > 5 times/week.

6.2.1 Reason for drug prescription.....

6.2.2. Other Drugs

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

6.2 Antiplatelet agents

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

6.3 Cardiovascular agents

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

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

6.4 Antiulcer drugs

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

6.5 Psychotropic drugs

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

.....					

6.6 Oral Corticoids

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

Cases**Etiology of haemorrhage (cases)**

Gastroscopy ☐ Endoscopic capsule ☐ Colonoscopy ☐
 Angiography ☐ Other ☐

GASTROSCOPY:

Gastric ulcer ☐ Duodenal ☐ Both ☐ Acute mucosal gastric lesion ☐

Acute duodenal mucosal lesions ☐ Vascular lesion ☐

Other reason.....

Visible vessel ☐ Active bleeding ☐ Red clot ☐ Black clot ☐

Fibrin with blood remnants ☐ Clean fibrin ☐

Forrest: _____

Other diagnosis.....

Helicobacter pylori infection No ☐ Yes ☐ No test performed ☐

Ureasa ☐ Histology ☐ Breath test ☐ Others.....

LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING:**Diagnosis:**

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

8. Severity index (cases):

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

Number of blood units transfused: _____

Number of IV iron doses given: _____

Outcome: Persistent bleeding ☐ Rebleeding ☐ Surgery ☐ Discharge ☐
Death ☐ Others ☐

9. Interview data

9.1- People present during the interview:

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

9.2 – Information is taken from:

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

9.3- Reliability:

- High: ☐ - Medium: ☐ - Low: ☐

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

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

Exclusion criteria:

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

10. Final diagnosis:

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

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

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

13. Rockall UGIB severity index

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

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

ANEXO II: Certificado CEICA.



CEIC Aragón (CEICA)

Informe Dictamen Protocolo Favorable

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

10 de diciembre de 2008

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

CERTIFICA

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

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

Investigador: Ángel Lanas Arbeloa

Versión Protocolo: abril 2008

Versión Hoja Información al Paciente:

Diciembre 2008

2º. Considera que

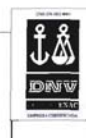
- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se realiza de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

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

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

Fdo:

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



Página 1 de 1

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

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

CERTIFICA

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

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

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

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

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

Zaragoza, a 10 de diciembre de 2008


Firmado: María González Hinjos



ANEXO III: Consentimiento informado casos.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Yo, (nombre y apellidos del participante)

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

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

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

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

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

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

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

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

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

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

Firma del Investigador:

Fecha:

Consentimiento informado estudio _____

Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (PACIENTE)

Objetivo:

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

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

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

Descripción de los procedimientos del estudio:

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

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

Riesgos:

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

Participación voluntaria:

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

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

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

Información:

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

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....

(nombre del investigador en mayúsculas)

ANEXO IV: Consentimiento informado controles.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Yo, (nombre y apellidos del participante)

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

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

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

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

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

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

☐ Sí ☐ No (marque lo que proceda)

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

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: _____

Fecha: _____

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

Firma del Investigador: _____

Fecha: _____

Consentimiento informado estudio _____

Versión _____, fecha _____

(Fecha)

(Firma del participante)

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (CONTROL)

Objetivo:

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

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

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

Descripción de los procedimientos del estudio:

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

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

Riesgos:

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

Participación voluntaria:

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

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

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

Información:

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

Médico que participa en la obtención del consentimiento

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