

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Riesgo de hemorragia digestiva alta y baja asociada al tratamiento con AINEs, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales: Estudio de casos y controles.



Universidad
Zaragoza

Autor:

Pablo Cañamares Orbís

Director:

Ángel Lanas Arbeloa

Zaragoza

Agosto 2017

Índice:

1. Resumen	3
2. Introducción	5
2.1 Estado actual del tema	
2.2 Factores de riesgo de hemorragia digestiva	
3. Hipótesis de trabajo	11
4. Objetivos	11
4.1 Primario	
4.2 Secundarios	
5. Material y métodos	11
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Población a estudio	
5.3 Variables a estudio	
5.4 Desarrollo del estudio	
5.5 Consideraciones éticas	
6. Resultados	19
6.1 Datos demográficos y características clínicas	
6.2 Consumo reciente de fármacos	
6.3 Consumo de AINEs OTC	
7. Discusión	30
8. Conclusiones	33
9. Bibliografía	34
10. Anexos	40

1. Resumen:

Introducción: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetil salicílico (AAS) y anticoagulantes orales (ACOs) se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia digestiva, sobre todo a nivel gastrointestinal alto. En los últimos años, los casos de HDA han disminuido y los de hemorragia digestiva baja (HDB) han aumentado. Nuestro objetivo primario es cuantificar y comparar el riesgo relativo de HDA y HDB ligado a estos fármacos, así como cuantificar el consumo de AINEs sin prescripción médica (OTC) en relación a este riesgo.

Material y métodos: Se trata de un estudio de casos y controles en el que se recogieron datos mediante una encuesta de pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva (n= 532) en 2 hospitales de Zaragoza (España). Los controles se emparejaron por sexo, edad y hospital con los casos. Se recogieron numerosas variables clínicas, antecedentes y consumo de fármacos en el momento de la hemorragia. Se consideró el consumo de un fármaco como reciente cuando tuvo lugar en los 7 días previos al ingreso. La asociación de las variables estudiadas se calculó mediante un análisis de regresión logística binaria y la fuerza de asociación se expresó en términos de Odds Ratio (OR).

Resultados: El uso de AINEs, AAS, otros antiagregantes (AP) y ACOs se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva de manera global. El riesgo con la toma de ACOs fue 3 veces superior (OR 4,6; IC 95% 2,621-8,112) al observado con el AAS (OR 1,5; IC 95% 0,928-2,590), mientras que el estimador del riesgo asociado a la toma de AINEs fue (OR 2,5; IC 95% 1,493-4,141) inferior al presentado con el uso de otros AP (OR 3,6; IC 95% 1,536-8,326). El tratamiento con AINEs se asoció a aumento del riesgo de HDA (OR 3,909; IC 95% 1,748-8,564), El AAS a dosis bajas (OR 2,043; IC 95% 1,180-3,539), otros AP (OR 3,455; IC 95% 1,342-8,892) y los ACOs (OR 3,458; IC 95% 1,938-6,190) se asociaron también a un aumento del riesgo de HDB.

Conclusión: El tratamiento con AINES, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes se asocia a hemorragia digestiva. La toma ACOs parece ser el factor de riesgo que más aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Tanto los ACOs como el AAS y otros AP presentan mayor riesgo de sangrado a nivel gastrointestinal bajo, mientras que los AINEs presentan mayor riesgo de HDA.

1. Abstract:

Background: Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), aspirin (ASA) and oral anticoagulants (OAC) is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding specially in the upper gastrointestinal tract. In recent years, the cases of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) have been decreasing and those of lower gastrointestinal bleeding (LGIB) have increased. Our main aim was to quantify and compare the relative risk of UGIB and LGIB linked to these drugs.

Methods: We performed a case-control study in which we collected data through a survey from hospitalized patients due to gastrointestinal bleeding (n=532) in two hospitals in Zaragoza (Spain). Controls were matched for sex, age and hospital to cases. Drug use was considered current when taken within the past 7 days before hospital admission. Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals were estimated using binary logistic regression analysis

Results: Use of NSAIDs, ASA and other antiplatelet agents (APA) and OAC was associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding. The risk linked to OAC consumption was 3 times higher (OR 4.611; CI 95% 2.621-8.112) than that associated with ASA (OR 1.550; CI 95% 0.928-2.590) and NSAID (OR 2.486; CI 95% 1.493-4.141). NSAID use was associated with increased risk of UGIB (OR 3.909; CI 95% 1.748-8.564), whereas low dose ASA (OR 2.043; CI 95% 1.180-3.539), APA (OR 3.455; CI 95% 1.342-8.892) and OAC (OR 3.458; CI 95% 1.938-6.190) were also associated with a higher risk of LGIB.

Conclusions: OAC seem to be the strongest risk factor for gastrointestinal bleeding. OAC, APA and ASA use were associated with a higher risk of LGIB, whereas NSAID was linked to higher risk of UGIB.

2. Introducción

2.1. Antecedentes

La hemorragia digestiva es una de las patologías más frecuentes en la hospitalización de una planta de Aparato Digestivo. Clásicamente, la hemorragia digestiva se dividía en hemorragia digestiva alta (HDA), aquella que tiene origen por encima del ángulo de Treitz; y hemorragia digestiva baja (HDB), aquella que tiene origen por debajo del mismo. Desde la aparición de las exploraciones endoscópicas, surgió la necesidad de adaptar esta clasificación. De tal manera que se diferencia la HDA, aquella con origen por encima del ángulo de Treitz, abordable mediante fibrogastroscopia. La HD de intestino delgado, aquella entre el ángulo de Treitz y la válvula ileocecal, solamente abordable mediante cápsula endoscópica y enteroscopia; y la HDB, con origen en colon y recto, abordable mediante fibrocolonoscopia.

Es conocida la relación de diferentes fármacos con la hemorragia digestiva, principalmente los AINEs, ACO, AAS y AP, ampliamente empleados en la población general.

Los AINEs han demostrado asociarse a un aumento de la incidencia de HDA, incluso apareciendo medidas profilácticas como es el uso concomitante de IBPs u otros antisecretorios. Ésto ha provocado un cambio en la epidemiología de la hemorragia digestiva. El número de ingresos provocados por HDA presenta una incidencia progresivamente descendente, mientras que los ingresos por HDB presentan una tendencia al aumento. Algún estudio reciente ha sugerido también la relación entre los AINEs y la HDB, tanto en monoterapia como asociado a AAS, aunque para esta relación los resultados son limitados.

AINEs y hemorragia digestiva

Los AINEs son uno de los grupos farmacológicos más utilizados del mundo. Se usan para el tratamiento del dolor. Su mecanismo de acción está basado en la inhibición de la enzima COX-1 y COX-2. Ambas tienen la capacidad de la formación de prostaglandinas y tromboxanos, pero la primera presenta acción “más fisiológica”: regulación fluidos, protección mucosa, agregación

plaquetaria. La COX-2, en cambio, se relaciona más con la cascada inflamatoria (1). La inhibición de la COX-1 provoca la reducción del flujo sanguíneo, de la secreción de moco y bicarbonato y la inhibición de la agregación plaquetaria. Todo ello provoca que la mucosa sufra mayor daño al contacto con el ácido clorhídrico presente en la cavidad gástrica, favoreciendo el sangrado en caso que exista una lesión (2)(3). Es la acción sobre esta enzima la principal responsable de los efectos tóxicos a nivel gastrointestinal ligados a los AINEs. Los efectos antiinflamatorios y analgésicos se atribuyen a la inhibición de la COX-2, lo cual condujo a la aparición de los AINEs selectivos (-coxib) que inhibían solamente a ésta (4). Aunque los AINEs selectivos se han asociado a una disminución del riesgo de aparición de cualquier lesión a nivel gastrointestinal clínicamente significativa (5), su acción sobre las COX-2 provoca también una inhibición de la angiogénesis, lo que dificulta la reparación de lesiones en la mucosa (2)(3).

De esta forma, todos los AINEs aumentan el riesgo de hemorragia digestiva a nivel de todo el tubo digestivo, produciendo lesiones que varían desde petequias a úlceras complicadas (6). Este riesgo es significativamente mayor en el tracto digestivo superior (6)(7), pero la asociación de un AINE convencional con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), la utilización de un inhibidor selectivo de la COX-2, o la combinación de estos con un IBP ha demostrado disminuir el riesgo de aparición de lesiones a nivel alto(7). Por el contrario, no existe un tratamiento efectivo para prevenir la incidencias de sangrado diverticular u otros tipos de HDB que se han asociado a este grupo de fármacos (6)(8).

Ácido acetilsalicílico a dosis bajas y hemorragia digestiva

El ácido acetilsalicílico (AAS) es uno de los fármacos más utilizados (9), ya que sigue siendo base de la terapia antiagregante para el manejo a corto y largo plazo de patología cardiovascular(10).

Su mecanismo de acción, similar al de los AINEs convencionales, se basa en la inhibición de ambas enzimas COX-1 y COX-2 (3)(11), además de producir un daño directo en la mucosa mediante el atrapamiento de hidrogeniones (11).

Así, la toma de AAS se ha asociado a un aumento significativo del riesgo de hemorragia digestiva, tanto a nivel gastrointestinal alto como bajo, aunque el riesgo es mayor a nivel alto (12). Su uso, así mismo, ha demostrado ser un factor de riesgo de sangrado diverticular, la causa más frecuente de HDB (8). Aún así, los eventos hemorrágicos secundarios a AAS se localizan a nivel gástrico y duodenal (3). Además, el riesgo de aparición de la HDA no se modifica por la presentación del AAS (uso con recubierta entérica), por la dosis con acción cardioprotectiva (75 mg-300 mg) ni por el tiempo de utilización del fármaco (13)(14) (12), pero sí aumenta con la edad (12). Aunque la toma de AAS con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ha demostrado disminuir el número de úlceras gástricas y aumentar la adherencia al tratamiento, varios estudios han informado de la existencia de una prescripción subóptima de éstos (15).

Cabe destacar que tan sólo una pequeña proporción de los pacientes con lesiones a nivel de la mucosa gastrointestinal presentan manifestaciones clínicas y que éstas pueden ser variadas. Destaca la dispepsia, el dolor abdominal y la pirosis. Sin embargo, estas manifestaciones también puede aparecer en pacientes sin lesiones asociadas.

Otros antiagregantes y hemorragia digestiva

Los AP se han convertido en un pilar fundamental del tratamiento agudo y crónico de la cardiopatía isquémica. La combinación de los inhibidores del receptor P2Y12 junto a AAS se emplean actualmente en el manejo agudo de la enfermedad coronaria y su uso está siendo introducido para el manejo crónico de la misma.

En un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados reciente, Shah et al. (16) encontraron que el clopidogrel disminuye el número de eventos cardiovasculares mayores y recurrencia de infarto agudo de miocardio frente a placebo. Así mismo, aumenta el riesgo de hemorragia digestiva pero su uso está justificado porque disminuye la mortalidad global. El prasugrel disminuye el riesgo de presentar un evento isquémico mayor frente a clopidogrel, sin aumentar el riesgo de mortalidad global. Pese a ello, sí aumenta el riesgo de hemorragia digestiva mayor de forma estadísticamente significativa frente a

clopidogrel. El ticagrelor disminuye el número de eventos isquémicos mayores, el riesgo de muerte por evento cardiovascular y el riesgo de mortalidad global frente a clopidogrel, sin aumentar de forma significativa el riesgo de hemorragia digestiva mayor. Así, el estudio concluyó que ticagrelor es el inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 más seguro y eficaz.

El trifusal se ha asociado a una disminución del riesgo de sangrado tanto gastrointestinal como cerebral frente a AAS en un estudio a largo plazo, sin existir diferencias a nivel de eventos cardiovasculares ni de mortalidad global (17).

Los estudios sobre la relación entre los AP y la HDB son escasos, aunque Nagata et al. (8) concluyeron que el uso de éstos en monoterapia acarrea un riesgo pequeño o incluso nulo de sangrado bajo mientras que, cuando se combinan con AAS, el riesgo aumenta.

Anticoagulantes orales y hemorragia digestiva

Los ACOs son fármacos que se utilizan para el tratamiento y prevención de fenómenos tromboembólicos. Los ACOs clásicos (acenocumarol, warfarina) son antagonistas de la vitamina K, fundamental para el correcto funcionamiento de la cascada de la coagulación, fueron los primeros ACO que se utilizaron en pacientes con fibrilación auricular (18). Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) se han utilizado más frecuentemente desde 2010 (19) debido a la rapidez en el inicio de su acción, a la menor interacción con otros fármacos o alimentos y a la no necesidad de monitorización periódica de su actividad (20). Entre los comercializados en España destacan los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

El efecto adverso más habitual de los ACO es el sangrado (21) y dentro de éstos el más frecuente es el gastrointestinal (22). Se ha postulado que los NACO podrían inhibir, además, la reparación de la mucosa gastrointestinal y también se cree que el dabigatrán podría ejercer una acción cáustica directa sobre la misma (20). El riesgo de hemorragia con los ACO es mayor que el asociado a AINEs y AAS, tanto a nivel alto como bajo, si bien varios estudios reportan un predominio de HDA (7)(23).

Pese a ello, todavía existen controversias sobre qué fármacos ofrecen mayor riesgo de hemorragia digestiva, con estudios que apuntan a un mayor riesgo ligado a los NACOs (20)(24) y otros a los anticoagulantes clásicos (19)(25).

Consumo de AINEs sin prescripción

El consumo de AINEs y otros analgésicos sin prescripción médica (OTC, del inglés “over the counter”) para el tratamiento de dolencias comunes como cefaleas, dolores musculares y articulares, fiebre,... ha aumentado en los últimos años (26). La seguridad de estos fármacos, con un buen uso de los mismos, es alta. La aparición de efectos adversos graves es muy infrecuente con una incidencia comparable al placebo (26). Sin embargo, los fármacos OTC no se utilizan siguiendo las guías clínicas sino a dosis más altas o durante más tiempo del recomendado. Además, se trata de fármacos seguros siempre que el usuario no presente ningún otro factor de riesgo como comorbilidad o toma de otros fármacos con las interacciones que ello puede provocar. En estos casos, el consumo sí puede provocar efectos adversos graves.

En la actualidad, existen pocos estudios en los que se valora el riesgo de hemorragia asociado al mal uso de medicamentos OTC.

2.2. Factores de riesgo de hemorragia digestiva

Los factores de riesgo que se han demostrado aumentar la HDA es la existencia de infección por *Helicobacter pylori* a nivel gástrico y el uso de AINEs (2). Las medidas para prevenir la HDA han sido las nuevas terapias erradicadoras con alta efectividad para el H. Pylori y el uso concomitante de IBP en pacientes con alto riesgo de úlcera gastrointestinal. Los factores que aumentan el riesgo de complicación gastrointestinal en pacientes en tratamiento con AINEs son los siguientes (6):

- Edad mayor de 60 años, aumentando el riesgo por encima de 70 años.
- Historia previa de úlcera péptica.
- Uso de 2 o más AINEs al mismo tiempo.
- Infección por *Helicobacter pylori*: sinérgico a la vez con la toma de AINEs para el desarrollo de úlceras pépticas. El tratamiento erradicador profiláctico de la colonización por el microorganismo previa a la toma de

AINEs ha dado resultados controvertidos (13)(27). Futuros estudios en marcha (HEAT) podrían arrojar evidencia sobre este asunto.

- Uso concomitante de ACOs, AP, corticoides o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): el mecanismo por el que los corticoides favorecen el sangrado GI no está del todo claro, pero parece que podrían retrasar la curación de las lesiones en la mucosa. Además, sus efectos antiinflamatorios y analgésicos podrían favorecer el enmascaramiento de los síntomas en pacientes con úlcera péptica (28). Los ISRS también se han asociado con un aumento del riesgo de HDA. Se ha postulado que la depleción de serotonina en las plaquetas pudiera alterar la respuesta homeostática de éstas a la lesión vascular de la mucosa (29).
- Existencia de comorbilidad grave, sobre todo a nivel cardiovascular.
- Duración de tratamiento y dosis de AINEs

Todo esto indica que es importante una indicación individualizada y global antes de la prescripción de un fármaco AINE, calculando el riesgo cardiovascular según el modelo SCORE; y el gastrointestinal debido a su clínica o antecedentes. La pauta que se ha demostrado más seguro para la prevención de eventos gastrointestinales es la asociación de inhibidores selectivos de la COX-2 e IBP (6).

Con respecto a la hemorragia digestiva baja no existen muchos estudios que evalúen los factores de riesgo asociados. Algunos que se han postulado que podrían aumentar el sangrado por divertículos son la edad avanzada, el tratamiento con AINEs, AAS y ACOs, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, la aterosclerosis, el estreñimiento o el sedentarismo (30). El sangrado por divertículos es la causa más frecuente en la actualidad de HDB. La segunda causa más frecuente es la colitis isquémica.

3. Hipótesis de trabajo

El tratamiento con AINEs, ACOs, AAS y otros AP se asocia a un aumento del riesgo de HDA no varicosa y de HDB no varicosa, entendida ésta como aquella que tiene su origen por debajo del ángulo de Treitz. El riesgo es mayor para el sangrado digestivo alto. El uso de IBPs u otros antisecretorios disminuye el riesgo de HDA pero no el de HDB.

El riesgo de sangrado aumenta también con la toma de AINEs sin prescripción médica (OTC), independientemente de que las condiciones de venta se realicen a dosis menores y para un menor tiempo de uso que los de prescripción.

4. Objetivos

4.1. Primario: cuantificar el riesgo relativo de hospitalización por HDA y HDB no varicosas ligado al consumo de AINES., AAS, otros agentes antiplaquetarios o ACOs.

4.2. Secundarios:

- Cuantificar el factor protector de los IBPs u otros antisecretorios sobre el riesgo de HD.
- Medir la influencia de otros factores clínicos y farmacológicos sobre el riesgo de HDA y HDB y su posible efecto sinérgico con AINEs, ACOs, AAS y AP.
- Evaluar el riesgo y la prevalencia de consumo de AINEs de forma OTC.

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 se llevó a cabo de forma prospectiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2 de enero de 2014 y el 15 de mayo de 2017. Los datos se recogieron en dos hospitales situados en Zaragoza: el HCU Lozano Blesa y el Hospital Universitario Miguel Servet.

5.2. Población a estudio

Criterios de inclusión

- Casos: pacientes ingresados por hemorragia gastrointestinal, con edades comprendidas entre los 18 y los 90 años.

Se definió como hemorragia digestiva alta, aquella originada en el tracto gastroduodenal, no definida en los criterios de exclusión y que bien se manifestó en forma de hematemesis y/o fue confirmada mediante estudio endoscópico precoz (31).

Se definió como hemorragia digestiva baja aquella originada en el tracto gastrointestinal por debajo del ángulo de Treitz, no definida en los criterios de exclusión. Dado que su diagnóstico resulta más complicado que el de las del tracto superior, se asumió como origen bajo aquellas manifestadas en forma de rectorragia o melenas con resultado negativo en la endoscopia alta precoz.

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

Criterios de exclusión

1. Hemorragias gastrointestinales de origen varicoso o tumoral
2. Hemorragia recidivante dentro del mismo año
3. Síndrome Mallory-Weiss
4. Coagulopatía previa o no producida por tratamiento farmacológico
5. Esofagitis
6. Hemorragia intrahospitalaria
7. Cáncer diagnosticado en los últimos 2 años y/o con tratamiento activo durante los seis meses previos a la hemorragia
8. Pacientes considerados una fuente de información no fiable
9. Pacientes que se nieguen a participar
10. Pacientes que no den su consentimiento

5.3. Variables a estudio

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.
- Procedencia del sujeto: variable cualitativa nominal policotómica.

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 y se anotó el tiempo transcurrido desde su diagnóstico en meses.

Hábitos tóxicos

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

En el análisis se consideró fumador activo como una variable dicotómica SÍ/NO. En caso de tomar el valor fumador, se recogió el número de cigarrillos fumados al día y los años desde el inicio del hábito tabáquico.

En caso de tomar el valor Ex – fumador, se recogió el tiempo transcurrido desde el cese de la actividad tabáquica en meses o años.

- Consumo de alcohol diario o frecuente: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. Se especificó el tipo de bebida alcohólica (vino, cerveza o bebidas de alta graduación).

Presencia de comorbilidad

Se valoró mediante el Charlson Morbidity Index (32).

Exposición reciente a fármacos

En el caso de existir exposición a alguno de los siguientes fármacos, se recogieron para cada uno de ellos las siguientes variables:

- Tiempo desde la última dosis: para los casos, se tomó como referencia el tiempo transcurrido hasta el día del ingreso; para los controles, el tiempo transcurrido hasta el día de la entrevista. Se valoró en días, siendo una variable cuantitativa continua. Se consideró que un sujeto había estado expuesto a un medicamento si éste había sido consumido en los 7 días previos al inicio del episodio de hemorragia digestiva.
- Dosis en la última toma: variable cuantitativa continua. Se valoró en mg consumidos en la última toma.
- Duración del tratamiento: variable cuantitativa continua. Se valoró en días.
- Frecuencia de consumo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores Regular/Irregular; definiéndose consumo regular como 5 o más veces por semana.
- Dosis diaria: variable cuantitativa continua. Se valoró en mg consumidos el último día de toma.

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

1. Tratamiento con ACOs: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. En caso de tomar el valor SÍ, se recogieron los parámetros analíticos de coagulación (INR, actividad de

protrombina (%), tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) y ratio APTT. Todas ellas son variables cuantitativas continuas.

2. Tratamiento con AINEs: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Además, se registró si el paciente tomaba el fármaco por autoprescripción (OTC) o bajo prescripción médica (NO OTC) en cada uno de los fármacos consumidos.
3. Tratamiento con fármacos analgésicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Al igual que con los AINEs, se tuvo en cuenta la variable OTC/NO OTC.
4. Tratamiento con AP: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
5. Tratamiento con fármacos cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
6. Tratamiento con fármacos antiulcerosos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
7. Tratamiento con fármacos psicotrópicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.
8. Tratamiento con corticoides orales, a especificar los fármacos utilizados. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.
9. Tratamiento con fármacos de otro grupo a especificar. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

Variables referentes a las características del evento de hemorragia gastrointestinal

Variables recogidas en todos los casos, independientemente de la localización de la hemorragia:

- Presencia de signos y síntomas previos a la hemorragia: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO. Se anotaron además los días transcurridos

desde el inicio del signo o síntoma en cuestión hasta el día del ingreso hospitalario.

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

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva alta:

- Etiología del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica para la que se establecieron los valores: no presencia de lesiones, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, lesiones agudas en la mucosa gástrica, lesiones agudas en la mucosa duodenal, lesiones vasculares, otras razones a especificar.
- Estado del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica, para la que se establecieron los valores: no signos de sangrado, vaso visible, sangrado activo, coágulo rojo, coágulo negro, fibrina con estigmas de sangrado, fibrina sin estigmas de sangrado, otro estado a especificar.
- Clasificación endoscópica de la úlcera mediante la escala Forrest (33).

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva baja:

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

Variables referentes a la severidad de la hemorragia:

- Cifra de hematocrito más bajo presentado durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Cifra de hemoglobina más baja durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Unidades de sangre transfundidas: variable cuantitativa continua.

- Unidades de hierro intravenoso administradas: variable cuantitativa continua.
- Desenlace del evento: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se establecieron los siguientes valores posibles: persistencia del sangrado, resangrado, necesidad de cirugía, alta del paciente, muerte del paciente, desenlace desconocido, otros desenlaces a especificar.
- Índice de Rockall: sólo recogido en los casos de hemorragia digestiva alta.

5.4. Desarrollo del estudio

Se realizó la recogida de información durante 3 años y cinco meses (enero de 2014 – mayo de 2017) mediante un cuestionario estructurado que incluye las variables previamente mencionadas. El cuestionario ya había sido utilizado por el grupo de investigación previamente, dando buenos resultados tanto por extensión como por contenidos.

Tanto casos como controles fueron entrevistados por determinados residentes o estudiantes de medicina del grupo de investigación, siempre los mismos y previamente entrenados.

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

Análisis estadístico

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

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

grupos independientes. Para analizar la normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-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 utilizó el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

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

5.5. Consideraciones éticas

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

Tanto casos como controles fueron informados sobre las características del estudio. Se diseñaron consentimientos informados para los casos y controles (*Anexo II*). 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 y controles.

6. Resultados

6.1. Datos demográficos y características clínicas

La muestra consta de un total de 532 registros, 266 casos y 266 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 $69,9 \pm 14,1$ años y la de los controles de $69,7 \pm 14,5$ años ($p=0,717$); presentando una edad superior a 65 años 350 (65,8%) pacientes del total de la muestra. Un 57,1% de casos y controles son hombres, un 42,9% mujeres ($p=1,000$).

Todos los casos presentaban síntomas al ingreso. El síntoma más frecuente, presente en un 45,5% de los casos, fue rectorragia, tal y como queda reflejado en la *tabla 1*.

El síntoma más frecuente en el caso de la HDA fue melenas, presentado en 67 (69,8%) de estos pacientes; mientras que la rectorragia fue el síntoma más frecuente entre los pacientes con HDB, presentado en 113 (69,8%) de ellos.

Tabla 1. Síntomas al ingreso de los casos

Síntoma	Total n=266, n (%)	HDA n=96, n (%)	HDB n=162, n (%)
Rectorragia	121 (45,5)	6 (6,2)	113 (69,8)
Melenas	109 (41,0)	67 (69,8)	38 (23,5)
Astenia	92 (34,6)	42 (43,8)	46 (28,4)
Sudoración	62 (23,3)	32 (33,3)	27 (16,7)
Hematoquecia	60 (22,6)	6 (6,2)	53 (32,7)
Dolor epigástrico	62 (23,3)	27 (28,1)	34 (21,0)
Síncope	49 (18,4)	29 (30,2)	19 (11,7)
Hematemesis	33 (12,4)	28 (29,2)	5 (3,1)
Vómitos en “posos de café”	19 (7,1)	14 (14,6)	4 (2,5)
Otros	26 (9,8)	4 (4,2)	22 (13,6)

También se analizó la prevalencia de antecedentes previos de patología digestiva alta y baja; patología cardiovascular y patología reumatológica crónica.

El 35,7% de los casos y el 41,4% de los controles presentaban antecedentes de patología del tracto digestivo superior, no encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,212$). El antecedente más frecuente entre los casos fue reflujo gastroesofágico, presentándose en un 8,6% de ellos y en un 25,6% en el grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,001$); tal y como se observa en la *tabla 2*. También se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de úlcera gástrica y dispepsia.

En cuanto a los antecedentes de patología digestiva baja, la prevalencia fue del 12,0% en el grupo control y 31,6% en los casos, encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p<0,001$). En la *tabla 3*, se puede observar que se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de diverticulosis, angiodisplasia, hemorragia digestiva baja y perforación, siendo para todas las variables superior en casos que en controles.

Tabla 2. Antecedentes de tracto digestivo superior

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor ⁺
Úlcera gástrica	21 (7,9)	8 (3,0)	0,020
Úlcera duodenal	17 (6,4)	8 (3,0)	0,099
Úlcera gastroduodenal	5 (1,9)	2 (0,8)	0,450
Úlcera complicada	8 (3,0)	3 (1,1)	0,192
Perforación	3 (1,1)	0 (0,0)	0,221
Obstrucción	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000
Hemorragia digestiva alta	13 (4,9)	5 (1,9)	0,159
Esofagitis	6 (2,3)	1 (0,4)	0,123
Reflujo gastroesofágico	23 (8,6)	68 (25,6)	<0,001
Dispepsia	14 (5,3)	40 (15,0)	<0,001
Pancreatitis	12 (4,5)	7 (2,6)	0,350
Otros	25 (9,4)	15 (5,6)	0,103

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 3. Antecedentes de tracto digestivo inferior

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor ⁺
Diverticulosis	38 (14,3)	12 (4,5)	<0,001
Diverticulitis	7 (2,6)	4 (1,5)	0,545
Enfermedad inflamatoria intestinal	10 (3,8)	4 (1,5)	0,174
Colitis isquémica	5 (1,9)	0 (0,0)	0,061
Angiodisplasia	8 (3,0)	1 (0,4)	0,037
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción intestinal baja	3 (1,1)	3 (1,1)	1,000
Hemorragia digestiva baja	19 (7,1)	6 (2,3)	0,012
Perforación	6 (2,3)	0 (0,0)	0,030
Otros	22 (8,3)	13 (4,9)	0,161

*Test Chi-Cuadrado

La prevalencia de patología cardiovascular en los casos fue del 75,6% y del 73,3% en los controles ($p=0,619$), recogándose la distribución por patologías en la *tabla 4*. En las variables infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, arritmia e hipertensión arterial se encontraron valores significativamente superiores en casos que en controles.

En la *tabla 5* se observa que la prevalencia de patología reumatológica crónica en los casos fue del 32,0% y en los controles del 41,7%, observándose diferencias significativas ($p=0,025$). En la variable artrosis se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,009$), con una prevalencia del 26,3% en el grupo de los casos y 37,2% en el de los controles.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Angina	22 (8,3)	11 (4,1)	0,071
Infarto de miocardio	33 (12,4)	17 (6,4)	0,025
Insuficiencia cardíaca	28 (10,5)	14 (5,3)	0,036
Accidente cerebrovascular	37 (13,9)	13 (4,9)	0,001
Enfermedad vascular periférica	22 (8,3)	25 (9,4)	0,760
Arritmia	73 (27,4)	30 (11,3)	<0,001
Hipertensión arterial	158 (59,4)	134 (50,4)	0,045
Dislipemia	96 (36,1)	102 (38,3)	0,654
Disfunción ventrículo izquierdo	13 (4,3)	6 (2,3)	0,159
Otros	20 (7,5)	17 (6,4)	0,734

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 5. Antecedentes de patología reumatológica crónica

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Artrosis	70 (26,3)	99 (37,2)	0,009
Artritis reumatoide	4 (1,5)	4 (1,5)	1,000
Otros	10 (3,8)	9 (3,4)	1,000

*Test Chi-Cuadrado

Se incluyeron 266 casos de hemorragia digestiva, de los cuales 96 (36,1%) se originaron en el tracto digestivo alto y 162 (60,9%) en el tracto digestivo bajo. En 8 casos (3,0%) no pudo detectarse el origen de la hemorragia (origen inespecífico). El 53,1% de los pacientes que presentaron HDA y el 74,1% de los que presentaron HDB eran mayores de 65 años (p=0,001).

La úlcera gástrica fue la causa más frecuente de HDA, encontrándose en 40 casos (41,7%); mientras que las lesiones diverticulares fueron la principal causa de HDB, siendo responsables de 33 eventos hemorrágicos (20,4%).

En la *tabla 6* se reflejan las distintas lesiones causantes de hemorragia digestiva según su localización.

Tabla 6. Causas de HDA y HDB

n (%)		
Casos HDA n=96	Úlcera gástrica	40 (41,7)
	Úlcera duodenal	31(32,3)
	Lesión aguda de la mucosa gastroduodenal	9(9,4)
	Otra causa	16(16,7)
Casos HDB n=162	Lesiones diverticulares	33(20,4)
	Lesiones vasculares	20(12,3)
	Lesiones erosivas	16(9,9)
	Hemorroides u origen anal (caída del Ht > 2g/dL)	30(18,5)
	Colitis isquémica	15(9,3)
	Colitis inflamatoria	16(9,9)
	Sin especificar	12(7,4)
	Otra causa (colon)	20 (12,3)

Como podemos observar en la *tabla 7*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los hábitos tóxicos estudiados. El porcentaje de fumadores activos en el grupo de los casos fue 14,7% y en el grupo control 13,9% (p=0,901).

Tabla 7. Hábitos tóxicos

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Tabaco	39 (14,7)	37 (13,9)	0,901
Consumo de alcohol	79 (29,7)	91 (34,2)	0,306

Consumo moderado de alcohol (≥ 4 vasos)	15 (5,6)	10 (3,8)	0,413
---	----------	----------	-------

*Test Chi-Cuadrado

En la *tabla 8* se recogen las frecuencias y OR de factores clínicos normalmente asociados a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, tanto alta como baja.

Tabla 8. Factores clínicos de riesgo asociados a hemorragia digestiva

Variable		Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes altos	GI	95 (35,7)	110 (41,4)	0,212	0,788 (0,555-1,118)
Antecedentes bajos	GI	84 (31,6)	32 (12,0)	<0,001	3,375 (2,150-5,298)
Dispepsia		14 (5,3)	40 (15,0)	<0,001	0,314 (0,166-0,592)
Tabaco		39 (14,7)	37 (13,9)	0,901	1,063 (0,654-1,728)
Alcohol (moderado)		15 (5,6)	10 (3,8)	0,413	1,530 (0,675-3,470)

*Test Chi-Cuadrado

6.2. Consumo reciente de fármacos

El 19,9% de los casos había consumido AINEs recientemente y se hallaron diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control, en el que un 12,8% había consumido AINEs recientemente ($p=0,034$). En los casos que manifestaron HDA el porcentaje fue 31,3% frente al 10,4% en el grupo control (OR 3,909; IC 95%, 1,784 – 8,564); mientras que el consumo de AINEs en los casos que presentaron HDB fue 13,6% frente al 13,6% del grupo control (OR 1,000; IC 95%, 0,530 – 1,888).

En lo referente al consumo reciente de AAS a dosis bajas (≤ 300 mg), un 24,8% de los casos y un 15,8% de los controles referían un consumo reciente;

encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,013$). Las diferencias no fueron significativas para HDA pero sí para HDB. El consumo de AAS es de un 19,8% en el grupo de casos frente al 16,7% del grupo control para HDA (OR 1,234; IC 95%, 0,592 – 2,573), y en la HDB 27,2% en los casos y 15,4% en los controles (OR 2,043; IC 95%, 1,180 – 3,539).

La prevalencia de consumo de otros AP fue del 10,5% en los casos y 3,4% en los controles, objetivándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,002$). Según localización, se hallaron diferencias significativas para HDB, siendo la prevalencia 11,7% en los casos y 3,7% en el grupo control (OR 3,455; IC 95% 1,342 – 8,892).

La prevalencia del consumo reciente de ACOs fue de 98 (18,4%) en el total de registros analizados; 72 (27,1%) casos y 26 (9,8%) controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,001$). Se estudió la prevalencia del tratamiento con ACOs clásicos y NACOs, quedando reflejadas en la *Tabla 9*. En función de la localización de la hemorragia, se encontraron diferencias entre ambos grupos para HDB ($p<0,001$): 31,5% de los casos y 11,7% de los controles (OR 3,458; IC 95%, 1,932 – 6,190). Para HDA ($p=0,030$): 18,8% de los casos y 7,3% de los controles (OR 2,934; IC 95%, 1,164 – 7,395).

Tabla 9. Prevalencia de tratamiento con ACOs clásicos y NACOs

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Acenocumarol	54 (20,3)	15 (5,6)	<0,001
Warfarina	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Rivaroxaban (Xarelto)	5 (1,9)	5 (1,9)	1,000
Dabigatran (Pradaxa)	6 (2,3)	3 (1,1)	0,504
Apixaban (Eliquis)	4 (1,5)	3 (1,1)	1,000
Otros ACO	5 (1,9)	0 (0,0)	0,061

*Test Chi-Cuadrado

Un 57,1% de los casos había consumido IBP recientemente frente a un 39,1% de los controles, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$). Según localización del sangrado, un 36,5% de los casos de HDA y un 35,4% de los controles asociados referían consumo reciente de IBP (OR 1,046; IC 95%, 0,580 – 1,887); mientras que en relación a la HDB un 70,4% había consumido IBP recientemente frente a un 40,7% en el grupo control (OR 3,455; IC 95%, 2,180 – 5,474).

La *tabla 10* 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 2,486; IC 95% 1,493-4,141), AAS (OR 1,550; IC 95% 0,928-2,590), ACOs (OR 4,611; IC 95% 2,621-8,112), otros AP (OR 3,576; IC 95% 1,536 – 8,326). IBP (OR 1,582; IC95%, 1,030 -2,429).

Tabla 10. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95%

Variable	Casos n=266, (%)	Controles n=266, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	53 (19,9)	34 (12,8)	0,034	1,698 (1,062-2,714)
AAS bajas dosis	66 (24,8)	42 (15,8)	0,013	1,760 (1,143-2,709)
Otros AP	28 (10,5)	9 (3,4)	0,002	3,359 (1,553-7,266)
ACO	72 (27,1)	26 (9,8)	<0,001	3,426 (2,106-5,574)
IBP	152 (57,1)	104 (39,1)	<0,001	2,077 (1,470-2,935)

*Test Chi-Cuadrado

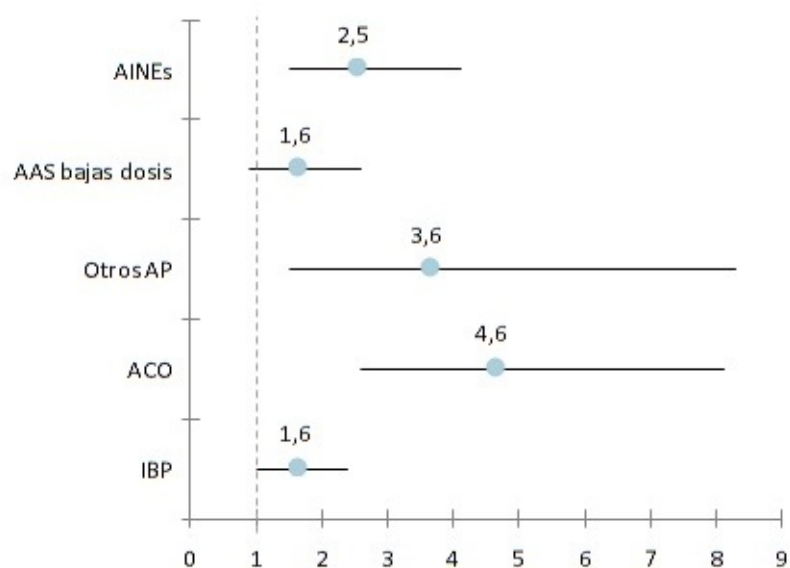


Gráfico 1. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco, alcohol, consumo de AINEs, AAS, AP o ACOs

Las *tablas 11 y 12* resumen la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en ambos grupos, esta vez en función de la localización de la hemorragia (HDA o HDB).

Tabla 11. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDA

Variable	Casos n=96, n (%)	Controles n=96, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	30 (31,3)	10 (10,4)	0,001	3,909 (1,748-8,564)
AAS bajas dosis	19 (19,8)	16 (16,7)	0,709	1,234 (0,592-2,573)
Otros AP	8 (8,3)	2 (2,1)	0,100	4,273 (0,883-20,672)
ACO	18 (18,8)	7 (7,3)	0,030	2,934 (1,164-7,395)
IBP	35 (36,5)	34 (35,4)	1,000	1,046 (0,580-1,887)

*Test Chi-Cuadrado

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

Variable	Casos n=162, n (%)	Controles n=162, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	22 (13,6)	22 (13,6)	1,000	1,000 (0,530-1,888)
AAS bajas dosis	44 (27,2)	25 (15,4)	0,014	2,043 (1,180-3,539)
Otros AP	19 (11,7)	6 (3,7)	0,011	3,455 (1,342-8,892)
ACO	51 (31,5)	19 (11,7)	<0,001	3,458 (1,932-6,190)
IBP	114 (70,4)	66 (40,7)	<0,001	3,455 (2,180-5,474)

*Test Chi-Cuadrado

En el estudio del consumo reciente de combinaciones de los fármacos anteriores, 41,7% casos y 27,1% controles habían consumido AAS a bajas dosis y AINEs; 45,9% casos y 24,4% controles habían consumido AAS a bajas dosis y ACOs y; 43,6% casos y 22,2% controles habían consumido AINEs y ACOs.

Igualmente, como se refleja en la *tabla 13*, se estudió el OR para consumo reciente de los grupos farmacológicos estudiados, con las combinaciones anteriormente mencionadas. Los valores se mantienen al ajustar las OR por las variables relevantes en el estudio; la combinación de cualquiera de los grupos farmacológicos a estudio aumenta en dos veces o más el riesgo de hemorragia digestiva, como muestra el gráfico 2

Tabla 13. Frecuencia, OR crudo e IC 95% de consumo reciente de uno u otro de los grupos de fármacos estudiados

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	OR crudo (IC 95%)
AINEs y ACOs	116 (43,6)	59 (22,2)	2,713 (1,860-3,957)
AINEs y AAS	111 (41,7)	72 (27,1)	1,930 (1,341-2,777)
AAS y ACOs	122 (45,9)	65 (24,4)	2,620 (1,811-3,790)

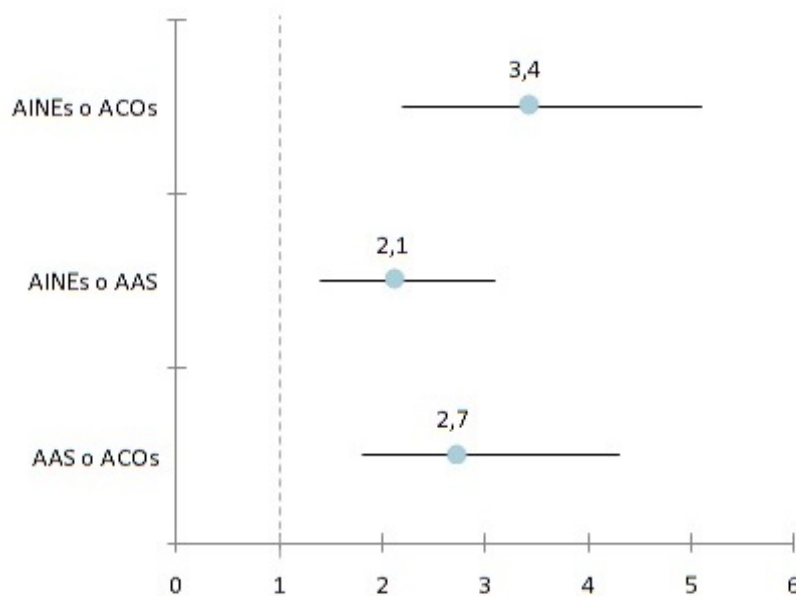


Gráfico 2. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes GI, tabaco, alcohol, AINEs, AAS, AP o ACOs

6.3. Consumo de AINEs OTC

Sobre los 532 registros de la base de datos, se recogieron datos sobre el consumo con o sin prescripción médica de 304 registros (57,1%), de los cuales 152 fueron casos y 152 controles. De estos un 16,4% (50/304) había consumido AINEs de forma reciente. De los que consumieron AINEs de forma reciente, un 34,0% realizó consumo OTC (17/50), siendo un 37,0% en los casos (10/27) y un 30,4% en los controles (7/23). La diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,767$).

Con respecto a aquellos que tomaron AINEs OTC, en un 17,8% de los casos (27/152) y un 15,1% de los controles (23/152) se clasificó como consumo reciente, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,643$).

7. Discusión

En los últimos años, se ha venido objetivando un cambio en la epidemiología de la hemorragia digestiva en los países desarrollados, como ya se ha indicado. Consiste en una disminución clara y marcada de la incidencia de HDA y un mantenimiento ascendente de la HDB (34). En nuestro estudio se ha confirmado esta tendencia, al menos en pacientes hospitalizados. Es cierto que hay un porcentaje no despreciable de pacientes con HDA por úlceras Forrest III que se manejan con tratamiento de forma ambulatoria, por lo que podemos encontrarnos con un sesgo de hospitalización. Aún así, hay que destacar la diferencia entre el 61% de HDB y el 36% de HDA. Del mismo modo, podemos afirmar que estos pacientes con HDB son más mayores que aquellos que presentan HDA.

Se ha observado una menor incidencia de dispepsia y reflujo gastroesofágico de los pacientes con HDA en comparación con sus controles. Esto podría explicarse por el mayor uso de IBP para el tratamiento sintomático de estos pacientes. Por otro lado, los antecedentes gastrointestinales como diverticulosis, angiodisplasias, hemorragia digestiva baja y perforación intestinal se han asociado con un aumento del riesgo de HD global.

En cuanto a la comorbilidad cardiovascular previa, hemos observado que tanto el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, el accidente cerebrovascular, las arritmias y la hipertensión, se relacionan con un aumento de la incidencia global de hemorragia digestiva. Esto podría explicarse por la mayor tasa de pacientes en tratamiento antiagregante y anticoagulante.

Nuestro estudio refleja que el uso reciente de AINEs se asocia de forma significativa con el riesgo de sangrado gastrointestinal alto, lo que está en concordancia con resultados de estudios anteriores (6,7). La terapia combinada con IBP y la utilización de AINEs selectivos de la COX-2 han demostrado disminuir la aparición de lesiones a este nivel, aunque un porcentaje importante de pacientes con factores de riesgo para la hemorragia digestiva todavía no reciben una correcta gastroprotección (9). Así mismo, es importante valorar individualmente el riesgo cardiovascular previo a la prescripción de un AINE de manera prolongada (6). Existen indicios de que los AINEs aumentan el riesgo de

HDB de origen diverticular (35)(36), algo que no hemos podido demostrar en nuestro estudio, donde este riesgo no se ha objetivado aumentado.

El riesgo de HDA ligado al consumo de AAS no fue estadísticamente significativo, pero sí el de HDB. Estos resultados contrastan con los que habíamos obtenido hasta ahora, en los que el riesgo de HDA y HDB eran equiparables (7) y con los de otros autores en los que el AAS aumentaba principalmente el riesgo de HDA (3,12). En un estudio de casos y controles, Nagata et al. (8) describieron que el uso de AAS en monoterapia no se asociaba de manera estadísticamente significativa a un aumento del riesgo de HDB, pero sí cuando se combinada con AINEs y otros AP. En nuestro estudio, una gran proporción de pacientes consumidores de AAS lo hacían en combinación bien con AINEs o con ACOs. Además, uno de los mecanismos por los que el AAS produce hemorragia digestiva es mediante la inducción del sangrado por lesiones preexistentes por su efecto antiagregante plaquetario (3,11,15). Así, su uso regular se ha vinculado a un aumento del riesgo de HDB por enfermedad diverticular (8), que fue la principal causa de HDB en nuestro estudio.

El uso de AP distintos a AAS también se asoció a mayor riesgo de sangrado en nuestro estudio, siendo estadísticamente significativo para HDB. Su uso en monoterapia o combinado con AINEs o AAS se había demostrado que incrementa el riesgo de hemorragia (8,37).

El uso de ACOs fue el principal factor de riesgo para la aparición de sangrado en nuestro estudio, observando asociación estadísticamente significativa tanto a nivel alto como bajo, aumentando más el riesgo a nivel del tracto digestivo inferior. Aunque el estudio tenía intención de recoger datos sobre NAOCs, se ha continuado objetivando una alta prevalencia de consumo de acenocumarol, por lo que no hay datos suficientes para poder obtener conclusiones acerca de los NACOs. El ensayo ROCKET AF en 2014 (23), que comparó los efectos adversos de la warfarina frente a rivaroxabán, demostró un mayor riesgo de HDA frente a HDB asociado a ambos fármacos. Una posible explicación a esta diferencia es el mayor número de pacientes con HDB relacionada con divertículos y angiodisplasia, lo que se encuentra muy relacionado con el consumo de ACOs.

Como ya se ha mencionado, la terapia concomitante de AINEs, AAS, AP y ACOs con IBP se ha postulado como una de las razones por las que el número de

hospitalizaciones por HDA esté disminuyendo (2,6,38), ya que los IBP reducen el riesgo de lesiones en la mucosa gastroduodenal. Nuestros resultados no demuestran que los IBPs disminuyan el riesgo de HDA, pero sí demuestran un aumento del riesgo de HDB. Éste resultado podría tratarse de un sesgo de confusión por indicación o comorbilidad (39), pero también han aparecido estudios que han vinculado el uso de IBPs u otros antisecretores al daño de la mucosa del intestino distal. Según escribió Lúe en 2016 (39), algunas explicaciones que podrían justificar estos resultados serían: 1) Un importante efecto protector de los IBPs en la mucosa gastroduodenal que provocara una disminución de la HDA y un relativo aumento de la HDB en pacientes que toman AINEs o AAS. 2) Ausencia de componente protector del IBP por debajo del duodeno. 3) Un daño directo sobre intestino delgado en estos pacientes provocado por el AAS. 4) Favorecer el resangrado por lesiones preexistentes. 5) Favorecer la enteropatía provocada por los AINEs y AAS por los IBP. 6) Modificaciones en la microbiota por los cambios en el pH gástrico que exacerban el daño de AINEs y AAS. Por ello, se debe indicar el uso de IBP en aquellos pacientes con riesgo alto de hemorragia digestiva superior y que sea necesario el uso de AAS o AINEs. Ya que, en los últimos años, se ha observado una prescripción abusiva de estos fármacos sin presentar una indicación clara.

En cuanto a los AINEs consumidos sin prescripción médica (OTC), nuestra hipótesis de trabajo era que dicho consumo se asociarían a un aumento del riesgo de sangrado, debido a que podrían ser consumidos por pacientes en los que no fueran seguros, tomaran mayor dosis de la habitual o durante mayor tiempo de exposición. Nuestros resultados indican que no existe relación estadísticamente significativa entre el consumo OTC y el riesgo de hemorragia. Esto podría deberse a que estos AINEs OTC se hayan empleado durante un período de tiempo más breve, siendo la media de utilización de los mismos en los países europeos de 2,2+/- 4,4 días (1,9). Sin embargo, hace falta un mayor número de registros para confirmar estos resultados.

Las fortalezas que presenta nuestro estudio es la incorporación de recogida de datos de fármacos OTC, encontrándose pocos estudios en la literatura donde tengamos datos sobre este aspecto, y su influencia con la hemorragia digestiva. Se recogieron de forma minuciosa numerosas variables, tanto clínicas en cuanto a las comorbilidades de los pacientes como de la medicación consumida en el momento de la hemorragia, así como de la situación clínica en el momento de la misma. Los datos de los casos y de los controles son casos equiparables en cuanto a sexo y edad y adquiridos en ambos hospitales de manera consecutiva.

Entre las limitaciones se encuentra el probable sesgo de memoria en algunos participantes a la hora de recordar enfermedades previas, o fármacos utilizados, así como la dosis o la última vez de la toma (se intentó minimizar este sesgo mediante el uso de la Historia Clínica Electrónica única de Aragón). Por otro lado, el tamaño muestral limitado no permitió obtener resultados sobre fármacos que se usan con menos frecuencia como NACOs. Por último, la encuesta fue realizada por varios entrevistadores pudiendo introducir algún sesgo en ciertas comorbilidades como la dispepsia o el reflujo, síntomas más subjetivos dependiendo del momento y del paciente.

8. Conclusiones

- El número de pacientes hospitalizados por HDB de origen no varicoso o tumoral es ya superior al de hospitalizados por HDA.
- La primera causa de HDA es la úlcera gástrica.
- La principal causa de HDB es el sangrado por divertículos.
- Tener antecedentes de enfermedad gastrointestinal baja se asocia a un mayor riesgo de presentar HDB.
- Los ACOs, AP, AINEs y AAS (por orden de frecuencia) se asocia a un aumento de riesgo de hemorragia digestiva. Este riesgo es mayor para la HDB con la toma de ACOs, AAS y otros AP. Para la HDA aumenta el riesgo el consumo de AINEs y ACO.
- Los IBP aumentan el riesgo de HDB (valorar posible sesgo).
- El consumo de AINEs sin prescripción médica no se ha asociado a un aumento del riesgo de hemorragia digestiva.

9. Bibliografía

1. Lanas A, Bruno A, Dovizio M, Patrignani P. NSAIDs and Aspirin [Internet]. Lanas A, editor. 2016. 175-201 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-33889-7>
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet [Internet]. 2017;6736(16):1–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
3. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. World J Gastroenterol [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2017 Aug 13];19(11):1673–82. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i11/1673.htm>
4. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec 29 [cited 2017 Aug 21];375(26):2519–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611593>
5. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. Arthritis Res Ther [Internet]. 2013 Jan 8 [cited 2017 Aug 22];15(1):R6. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4134>
6. Marcén B, Sostres C, Lanas A. AINE y riesgo digestivo NSAID and gastrointestinal risk. Aten Primaria [Internet]. 2016;48(2):73–6. Available from: www.elsevier.es/ap%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.04.008%5Cnhttp://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/
7. 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. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 May [cited 2017 Aug 22];13(5):906–12.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460554>
8. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Lower GI

- bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Aug 13];80(6):1124–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510714019300>
9. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2017 Aug 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370857>
 10. Myat A, Tantry US, Kubica J, Gurbel PA. Current controversies in the use of aspirin and ticagrelor for the treatment of thrombotic events. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2016 Dec 2 [cited 2017 Aug 22];14(12):1361–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14779072.2016.1247693>
 11. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* [Internet]. 1999 Jul [cited 2017 Aug 22];117(1):17–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381905>
 12. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. Eckle T, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 4 [cited 2017 Aug 22];11(8):e0160046. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0160046>
 13. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2017 Aug 22];159(1):23–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693656>
 14. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1996 Nov 23 [cited 2017 Aug 22];348(9039):1413–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696012548>

15. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Aug 22];42(5):146–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146280617300166>
16. Shah R, Rashid A, Hwang I, Fan T-HM, Khouzam RN, Reed GL. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2017 Aug 22];119(11):1723–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914917302941>
17. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Santamarina E, Maisterra O. Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term follow-up. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 22];37(3):181–7. Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000357662>
18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2017 Aug 22];37(38):2893–962. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>
19. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, CIPHER DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 28 [cited 2017 Aug 22];112(5):734–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2017.39>
20. Cheung K-S, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Mar 21 [cited 2017 Aug 22];23(11):1954–63. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i11/1954.htm>
21. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet].

- 2017 Feb [cited 2017 Aug 22];2(2):85–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316301625>
22. 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* (London, England) [Internet]. 2014 Mar 15 [cited 2017 Aug 22];383(9921):955–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613623430>
 23. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jul 21 [cited 2017 Aug 22];35(28):1873–80. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu083>
 24. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Aug 22];145(1):105–112.e15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513002904>
 25. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Jun 2 [cited 2017 Aug 22];117(6):1072–82. Available from: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH17-01-0068>
 26. McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Aug 22];26(2):101–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691812000091>
 27. De Leest HTJl, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori Eradication in Patients on Long-term Treatment With NSAIDs Reduces the Severity of Gastritis. *J Clin*

- Gastroenterol [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Aug 22];43(2):140–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797408>
28. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2017 Aug 22];4(5):e004587. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-004587>
 29. Turner MS, May DB, Arthur RR, Xiong GL. Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *J Intern Med* [Internet]. 2007 Mar [cited 2017 Aug 22];261(3):205–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2006.01720.x>
 30. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2017 Aug 22];376(11):1054–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296600>
 31. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* [Internet]. 2006;55(12):1731–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687434> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1856452>
 32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2017 Aug 22];40(5):373–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
 33. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1974 Aug 17 [cited 2017 Aug 22];2(7877):394–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136718>
 34. Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi K V., Early D, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Aug 23];79(6):875–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703084>

35. Kinjo K, Matsui T, Hisabe T, Ishihara H, Maki S, Chuman K, et al. Increase in colonic diverticular hemorrhage and confounding factors. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 23];7(3):440. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v7/i3/440.htm>
36. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S, Sakurai T, Shimbo T, et al. Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2017 Aug 23];21(37):10697–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457031>
37. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. *J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Nov 21 [cited 2017 Aug 23];50(11):1079–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700638>
38. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Pérez-Aisa MA, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Mar [cited 2017 Aug 23];33(5):585–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x>
39. Lué A, Lanás A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2017 Aug 23];22(48):10477. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082800>

Anexo I: Consentimiento 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 II: Consentimiento informado de los casos



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EXTRACCION DE MUESTRAS DE SANGRE PARA LA OBTENCION DE SUERO Y ADN GENOMICO

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 las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones relacionadas con este estudio, incluyendo los análisis genéticos:

☐ 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)