

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**CONSUMO DE AINES COMO FACTOR DE RIESGO DE HEMORRAGIA
DIGESTIVA ALTA NO VARICEAL EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS
LANFRANCO LA HOZ EN EL AÑO 2018**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

MADALENGOITIA TOVAR NESTOR MANUEL

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2019

ASESORA

MSc. Karla Vizcarra Zevallos

AGRADECIMIENTO

MSc. Karla Vizcarra Zevallos, por su apoyo incondicional para ayudarme a resolver y enfrentar los problemas técnicos que se me presentaron durante el desarrollo de esta investigación.

DEDICATORIA

A Dios por darme conocimiento y fortaleza para continuar en el buen camino de mi preparación.

A mis padres Julio César Madalengoitia Oviedo y Gladys Elena Tovar Arizabal por sus sacrificios y esfuerzos para hacer de mí una mejor persona y profesional, forjándome valores, amor y cariño hacia mi profesión.

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar si el consumo de AINEs es un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) no variceal en pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

METODOLOGÍA: Estudio de tipo observacional, analítico de casos y controles. Se analizaron las historias clínicas de 90 pacientes con HDA no variceal (Casos) y 90 pacientes sin HDA (controles) aplicando una ficha de recolección de datos. Se usó el software estadístico SPSS.23 para el análisis univariado con descripción porcentual de variables categóricas, análisis bivariado con tablas de doble entrada (2x2) para obtener el odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%). Los factores confusores fueron controlados en el diseño metodológico.

RESULTADOS: Se demostró que el consumo de AINEs es un factor de riesgo de HDA (OR= 2.750; IC95%= 1.474-5.131), El 61.1 y 22.2% de los casos tenían úlcera gástrica y duodenal respectivamente. La HDA presentó melena 72.2%. Los AINEs con mayor riesgo fueron: diclofenaco (OR=4.293; IC95%=0.886-20.808), naproxeno (OR=3.069; IC95%=0.313-30.076), piroxicam (OR=2.829; IC95%=0.726-11.032) y aspirina (OR=1.863, IC95%= 0.802-4.329). Además, se encontró mayor riesgo con uso AINEs más de un mes (OR=2.052; IC95%=0.919-4.580), mayor riesgo de HDA con el uso de antiulceroso (OR= 2.080; IC95%=1.118-3.870), inhibidores de la bomba de protones (OR=2.465 e IC95%=1.120-5.426), enfermedades reumatológicas (OR=2.387; IC95%=0.973-5.857) y enfermedades cardiovasculares (OR=1.923; IC95%=0.935-3.955).

CONCLUSIONES: Se demostró que el consumo de AINEs es un factor de riesgo 2.75 veces mayor de HDA no variceal en los pacientes con úlcera gastrointestinal.

Palabras claves: AINEs, hemorragia digestiva alta no variceal, caso-control

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify if the consumption of NSAIDs is a risk factor for high-grade non-variceal upper gastrointestinal bleeding in the Gastroenterology service of the Carlos Lanfranco La Hoz Hospital in 2018.

METHODOLOGY: Observational, analytical case and control study. We analyzed the medical records of 90 patients with non-variceal UGB (Cases) and 90 patients without UGIB (controls) using a data collection card. The statistical software SPSS.23 was used for the univariate analysis with percentage description of categorical variables, bivariate analysis with double entry tables (2x2) to obtain the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). The confounding factors were controlled in the methodological design.

RESULTS: It was demonstrated that the consumption of NSAIDs is a risk factor for UGIB (OR = 2.750, 95% CI = 1.474-5.131), 61.1 and 22.2% of cases had gastric and duodenal ulcer, respectively. The HDA presented 72.2% male. The NSAIDs with the highest risk were: diclofenac (OR = 4.293, IC95% = 0.886-20.808), naproxen (OR = 3.069, IC95% = 0.313-30.076), piroxicam (OR = 2.829, IC95% = 0.726-11.032) and aspirin (OR = 1.863, 95% CI = 0.802-4.329). In addition, greater risk was found with the use of NSAIDs over one month (OR = 2.052, 95% CI = 0.919-4.580), higher risk of UGIB with the use of antiulcer (OR = 2.080, 95% CI = 1.118-3.870), inhibitors of the proton pump (OR = 2.465 and 95% CI = 1.120-5.426), rheumatological diseases (OR = 2.387, 95% CI = 0.973-5.857) and cardiovascular diseases (OR = 1.923, 95% CI = 0.935-3.955).

CONCLUSIONS: It was demonstrated that the consumption of NSAIDs is a risk factor 2.75 times higher than non-variceal HDA in patients with gastrointestinal ulcer.

Key words: NSAIDs, non-variceal high digestive hemorrhage, case-control

INTRODUCCIÓN

La presente tesis tiene por finalidad dar a conocer si el consumo de AINEs es un factor de riesgo para HDA no variceal, considerando como HDA al sangrado digestivo originado antes del ángulo de Treitz de causa no cirrótica o de hipertensión portal. Se evaluó la relación que existe entre el tipo de AINEs, tiempo de uso del AINEs, uso de antiulcerosos y las enfermedades que usan AINEs.

La HDA es la emergencia gastroenterológica con mayor frecuencia en el mundo y en Perú, donde se reportan cifras de prevalencia de 150 por cada 100000 adultos por año, con una mortalidad variable entre 10-20%. Se deben distinguir dos tipos principales: HDA variceal, secundario a cirrosis hepática, y HDA no variceal, de otras causas, principalmente úlceras pépticas.

Se ha demostrado relación causal entre AINEs y úlcera péptica, pero hay pocos estudios que evaluaron la relación entre AINEs y HDA, con resultados contradictorios, debido a que los diseños metodológicos no fueron adecuados, realizados en sujetos con múltiples factores confusores que no fueron corregidos en el diseño ni en el análisis introduciendo errores en la interpretación de los datos, y muchos estudios tenían conflictos de interés porque financiaban el uso de antiulcerosos y los AINEs COX-2, que en diversos estudios reportan que estos fármacos han disminuido significativamente la morbi-mortalidad asociada a HDA.

En el capítulo 1 se realizó el enfoque del problema, para tener en claro qué es lo que se quiere analizar de la HDA. En el capítulo 2 se resume la información teórica acerca de la patología, plantean las hipótesis y define la operacionalización de términos. En el capítulo 3 se redactó la metodología de la investigación. En el capítulo 4 se analizaron los resultados y en el capítulo 5 se redactó las conclusiones y las recomendaciones respectivas.

ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESORA	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	VII
ÍNDICE	VIII
LISTA DE TABLAS	X
LISTA DE GRÁFICOS	XI
LISTA DE ANEXOS	XII
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1 GENERAL.....	2
1.2.2 ESPECÍFICOS.....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	2
1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	3
1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6 OBJETIVOS.....	4
1.6.1 GENERAL.....	4
1.6.2 ESPECÍFICOS.....	4
1.7 PROPÓSITO	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
2.2 BASE TEÓRICA	7
2.3 MARCO CONCEPTUAL.....	15
2.4 HIPÓTESIS.....	16
2.4.1. GENERAL.....	16
2.4.2. ESPECÍFICAS	16
2.5 VARIABLES.....	17
2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	18
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
3.1 DISEÑO METODOLÓGICO	19
3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	19
3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN	19
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	19
3.3 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	20
3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	20
3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	21
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	23
4.1 RESULTADOS	23
4.2 DISCUSIÓN.....	36
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	40
5.1 CONCLUSIONES	40
5.2 RECOMENDACIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características descriptivas de los pacientes con Hemorragia digestiva alta atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	23
Tabla 2: El consumo de AINEs como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018	25
Tabla 3: El tiempo de consumo de AINEs como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	27
Tabla 4: Relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	29
Tabla 5: Enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	31
Tabla 6: Factores de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Características clínicas de los pacientes con HDA no variceal atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	24
Gráfico 2: Distribución del consumo de AINEs y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	26
Gráfico 3: El consumo de AINEs por más de un mes como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	28
Gráfico 4: Relación del uso de antiulceroso y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	30
Gráfico 5: Relación entre las enfermedades reumatológicas y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	32
Gráfico 6: Factores de riesgo de HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.....	34

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Operacionalización de variables.....	47
Anexo 2: Instrumento	50
Anexo 3: Validación de instrumento – consulta de expertos.....	52
Anexo 4: Matriz de consistencia.....	55

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia digestiva alta (HDA) constituye un problema de salud pública en el mundo, debido a su elevada frecuencia como la mortalidad a la que puede conducir sin el manejo adecuado y oportuno, la incidencia reportada a nivel mundial varía entre 36 a 172 por cada 100000 habitantes por año. Las organizaciones internacionales son enfáticas en un manejo rápido y oportuno para disminuir la tasa de ingresos hospitalarios debido a HDA que se encuentra aproximadamente en 100 por cada 100000 habitantes.¹⁻²

Hay diversos estudios que respaldan la relación causal entre AINEs y úlcera péptica, es decir, un consumo crónico de diversos AINEs pueden provocar la aparición de una úlcera péptica a nivel gástrico y/o duodenal, sin embargo, pocos estudios han investigado si hay relación entre el consumo de AINEs y hemorragia digestiva, los que tienen resultados contradictorios, ya que, en las últimas décadas, se ha hecho masivo el uso de antiulcerosos y existe tendencia a utilizar los AINEs COX-2, que en diversos estudios reportan que estos fármacos han disminuido significativamente la morbi-mortalidad asociada a HDA no variceal, sin embargo en el Perú, no se conoce si estos fármacos realmente protegen al paciente de una HDA al no tener estadísticas de su uso.

Debido a la confusión metodológica y los conflictos de interés de las grandes industrias farmacéuticas, es necesario realizar una valoración real, de la relación existente entre el uso de los AINEs y la presencia de una HDA en la población peruana. Ya que, en nuestro país, el uso de los AINES es indiscriminado y sin control, en cuyo caso fuere responsable de las HDA no variciales, se tendrían que realizar diversas acciones para su control y con

ello, lograr disminuir las tasas de HDA que llegan a las emergencias, en cuyo caso, serían, HDA medicamentosas, y por lo tanto, prevenibles.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 GENERAL

¿Es el consumo de AINEs un factor de riesgo de HDA no variceal en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018?

1.2.2 ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son los AINEs que aumentan el riesgo de una HDA no variceal?
- ¿Cuál es el tiempo de uso de AINEs que se relaciona a presencia de una HDA no variceal?
- ¿Cuál es la relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal?
- ¿Qué enfermedades tratadas con AINEs se relacionan con HDA no variceal?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La HDA es una de las principales emergencias gastrointestinales a nivel mundial y una de las causas principales de consulta médica para seguimiento, según diversos autores es de vital importancia la actuación profesional multidisciplinaria rápida para controlar el sangrado activo e identificar la causa exacta de la hemorragia mediante la endoscopia de vías digestivas altas, ya que el tratamiento difiere según su etiología.

Los AINEs han demostrado por décadas ser excelentes fármacos analgésicos y antipiréticos, por ello son de los más utilizados a nivel mundial, sin embargo y a pesar de haberse descrito en la literatura hace muchos años los efectos adversos que producen en la mucosa gástrica se mantienen en la cima de los medicamentos que mayor prescripción tienen.

En nuestro país el pobre nivel educativo en los sectores del estrato socioeconómico bajo conlleva al desconocimiento sobre en qué momento se debe acudir a un Centro de Salud para la oportuna atención de distintas patologías, en muchos casos la automedicación y la libre venta de dichos medicamentos sin receta en las farmacias de nuestra sociedad colabora con la aparición de sus efectos adversos en la mucosa gástrica que conlleva al surgimiento de hemorragias digestivas, muchas de ellas imperceptibles por el paciente, esto conduce a un diagnóstico tardío y una atención inoportuna de los pacientes, representando una importante carga económica y asistencial, de ahí la importancia de conocer la asociación que existe entre la aparición de HDA no variceal con el consumo de AINEs para garantizar una atención eficaz.

El presente estudio se enfoca en identificar los AINEs más utilizados en la práctica médica y si estos tienen relación causal con una HDA no variceal y así reducir la morbi-mortalidad por estos casos, este estudio busca contribuir con información de los pacientes atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el servicio de Gastroenterología en el año 2018.

1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Delimitación espacial: La presente investigación se desarrolló en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz del distrito de Puente Piedra, Lima – Perú.

Delimitación temporal: El presente estudio se desarrolló en el periodo Enero a Diciembre del año 2018.

Delimitación social: El presente estudio se desarrolló en los pacientes que presentaron HDA no variceal.

Delimitación conceptual: Se considerará el consumo de AINEs y la Hemorragia Digestiva Alta no variceal.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio cuenta con la limitación de la fiabilidad de los datos concebidos en la historia clínica de los pacientes que presentaron HDA no variceal.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 GENERAL

Identificar si el consumo de AINEs es un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

1.6.2 ESPECÍFICOS

- Determinar los AINEs que aumentan el riesgo de una HDA no variceal.
- Identificar el tiempo de uso de AINEs que se relaciona a presencia de una HDA no variceal.
- Determinar la relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal.
- Describir las enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal.

1.7 PROPÓSITO

El propósito de este estudio es proporcionar datos y resultados que permitan la realización de estudios a futuro y determinar si el consumo de AINEs es un factor de riesgo de HDA no variceal, permitir la difusión del conocimiento y crear una base de datos sobre el consumo de medicamentos gastrolesivos que permita disminuir los costos de hospitalización generados al estado.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Salvatierra *et al.*⁴ realizaron un estudio en el Perú en el año 2006, un trabajo observacional, prospectivo, analítico mediante la aplicación de encuestas a todos los pacientes hospitalizados que presentaron cuadro clínico de melena y/o hematemesis. Se encontró que al evaluar en 13 meses a 117 pacientes, con edad media de 57 años, 63 de ellos consumieron AINEs, de los cuales el más consumido era aspirina en un 60% seguido de ibuprofeno con 28.5%. Las especialidades médicas que con mayor frecuencia recetaron AINEs fueron Reumatología y Cardiología, sin embargo 55% lo consumieron sin haber tenido la receta de un médico. El factor de riesgo más importante fue la edad mayor de 65 años ($p < 0.001$). La úlcera gástrica fue el hallazgo más frecuente en el grupo consumidor de AINEs con 49% y la úlcera duodenal fue la que se halló con mayor frecuencia en el grupo no AINEs con 59%. Por ende, concluyó que la frecuencia de HDA no variceal asociado al consumo de AINEs es alta y se recomienda evitar el uso indiscriminado de AINEs.

Corzo *et al.*⁵ realizó un estudio de tipo observacional analítico de casos y controles retrospectivo, se analizaron los datos de 180 pacientes, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú, el año 2013. Se encontró al analizar las variables relacionadas estadísticamente a la mortalidad que las de mayor importancia fueron la edad con un OR=1,02, hematemesis con un OR=2,57, hemorragia digestiva alta intrahospitalaria con su respectivo OR=4 y score de Rockall mayor a 4 con un OR=19,75. De igual manera al realizar un análisis logístico multivariado se encontró solamente a las variables neoplasia maligna (OR=5,35) y score de Rockall mayor a 4 (OR=8,43). Por lo que concluyó que los factores de riesgo que principalmente aumentan el riesgo de mortalidad de pacientes con HDA son el poseer un score de Rockall mayor a 4, hemorragia digestiva alta intrahospitalaria, presencia de hematemesis, cirrosis, neoplasia maligna y edad.

Hreinsson *et al.*⁶ en el 2010 realizó un estudio prospectivo que consistió en evaluar a los pacientes que se sometieron a endoscopia digestiva alta en el Hospital Universitario Nacional de Islandia y que ingirieron varios tipos de fármacos como AINE, aspirina en dosis baja (LDA), warfarina, ISRS y bifosfonatos antes de presentar el sangrado gastrointestinal. En sus resultados se encontró que 1731 pacientes se les realizó 2058 endoscopías de vías digestivas altas. En total, 156 pacientes tuvieron HDA. La incidencia bruta de HDA fue de 87/100000 habitantes. Las causas más frecuentes son las úlceras duodenales (21%) y las gástricas (15%). El uso de aspirina en bajas dosis (40% frente a 30%), AINE (20% frente a 8%), warfarina (15% frente a 7%), combinación de AINE + aspirina a bajas dosis (8% frente a 1%) e ISRS + aspirina a bajas dosis (8% frente a 3%) fueron significativamente más comunes entre las personas que sangraban que las personas que no lo hacían. Se concluyó que la aspirina a bajas dosis, los AINE y la warfarina desempeñan un papel importante en la etiología de la HDA y, en particular las combinaciones de fármacos. La úlcera gástrica y los AINE fueron predictores independientes de hemorragia grave.

Yu Ch *et al.*⁷ publicó un estudio en China en el 2017 de tipo retrospectivo que se realizó en el periodo de Enero 2007 a Enero 2017 en el hospital de Xuan Wu, incluyó a 4728 pacientes mayores de 60 años recetados con AINE, de los cuales 928 tenían sangrado GI y 3800 no. Se encontró que los antecedentes familiares de hemorragia GI, antecedentes de úlceras pépticas, antecedentes de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes mellitus, fármacos antiplaquetarios, infección por *Helicobacter pylori*, hipocolesterolemia y AINE utilizados durante 0.5 a 3 meses fueron factores de riesgo independientes de sangrado GI en personas mayores de 60 años.

Hyuck *et al.*⁸ realizó un estudio retrospectivo con datos del servicio nacional de salud de Corea del Sur y se incluyó a 801926 sujetos (93855 pacientes con osteoartritis) de 20 años o más. En sus resultados se encontró que la

prevalencia de factores de riesgo múltiples individuales y concurrentes se hizo mayor a medida que aumentaba la edad. La prevalencia de cada condición comórbida y fármaco concomitante fue mayor en los pacientes con osteoartritis. Se halló que el 35.02% de la población general y 68.50% de los pacientes con osteoartritis tenían al menos uno o más factores de riesgo de HDA. La prevalencia de factores de riesgo múltiples individuales y concurrentes en grupos de edad más jóvenes también fue sustancial. Además, cuando se incluyeron los hábitos personales (fumar y el consumo de alcohol) y la infección por *H. pylori*, la prevalencia de múltiples factores de riesgo concurrentes aumentó considerablemente incluso en los grupos de edad más jóvenes. De manera tal, se concluye que los pacientes con osteoartritis tenían un mayor riesgo de HDA que aquellos sin osteoartritis, esto último debido probablemente al tipo de medicación que reciben.

2.2 BASE TEÓRICA

AINES:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos con propiedades de tipo analgésico y antipirético cuya característica principal es la inhibición de la ciclooxigenasa y comparten propiedades pero pueden tener estructuras químicas muy diversas sin relación entre sí, casi todos son ácidos orgánicos y cuyo representante máximo es el ácido acetilsalicílico (ASA).⁴

Históricamente hubo hechos que marcaron en una línea del tiempo el desarrollo y producción de los AINEs, desde hace miles de años la humanidad empleaba diversas plantas como insumos medicinales, en la antigüedad se utilizaba por ejemplo la corteza del sauce, es así que en Inglaterra se empleaba masivamente para calmar la fiebre sin saber que el ingrediente activo era un carbohidrato amargo de tipo glucósido llamado salicilina, que fue aislado en su forma químicamente pura en el año de 1829 por Leroux utilizándolo con éxito como un antipirético. Posteriormente se descubrió que al hidrolizar dicho compuesto se puede obtener alcohol salicílico además de glucosa, el mismo que mediante algunos procesos químicos se transforma en

ácido salicílico, de esta manera y mediante algunas décadas de investigación en el año de 1899 el científico Hoffman, un químico de laboratorios Bayer en Alemania, produce el ácido acetil salicílico (ASA).⁴⁻⁵

En 1961, en Inglaterra un profesor llamado Stewart Adams describió las propiedades del ibuprofeno con mecanismo antiinflamatorio al probarlo en animales y en 1976 también en Inglaterra un científico llamado John Vane describe el mecanismo del ASA como inhibidor de la producción de prostaglandinas bloqueando la enzima ciclooxigenasa (COX) y cuyo brillante estudio le valió el Premio Nobel de Medicina en el año 1982.⁵

FARMACODINAMIA

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de la enzima COX, se les denominó COX-1 y COX-2, codificadas por diferentes genes, tienen estructuras químicas similares y tienen 60 % de concordancia en la secuencia de aminoácidos. La isoforma COX-1 se expresa con una frecuencia constante sin tener necesariamente un estímulo en muchos tejidos, de manera similar que la COX-2 es producida únicamente por procesos de carácter inflamatorio. La COX-1 tiene un rol fisiológico importante cumpliendo diversas funciones como proteger la capa de mucosa gástrica, controlar el flujo de sangre arterial renal, controlar funciones homeostáticas, valorar la respuesta del sistema inmune y pulmonar, las funciones del sistema reproductor y en el sistema nervioso central. La COX-2 producida por estimulación inflamatoria, producto del despliegue de sustancias endógenas como el factor de crecimiento, las citoquinas o algunas endotoxinas, originan prostaglandinas. Las PG contribuyen al surgimiento de fiebre y signos de flogosis.⁶

En inicios de la década de 1990 se descubre el COX-2 y fue el detonante de la teoría que explicaba que las PGE2 y PGI2 tenían como función la protección de la mucosa gástrica eran entonces significativamente expresadas a través de la expresión de la COX-1, dicho de otro modo, las prostaglandinas inflamatorias lo eran por el canal de expresión de la COX-2. En 1993 Meade et al., infirieron entonces que dichos hallazgos eran una reacción adversa

común de los AINEs y pronosticaron un futuro en el cual se pueda sintetizar un AINE con especificidad por la isoenzima COX-2 que a su vez permita conservar las prostaglandinas citoprotectoras de la pared gástrica. Cumpliendo su presagio, en 1999 se comercializa en el mercado el celecoxib y rofecoxib (conocidos como “coxibs”), son fármacos cuyo mecanismo de acción es la inhibición selectiva de la COX-2, que con una estrategia de marketing nunca antes visto y con una base muy clara fijada en su menor grado de lesión gástrica (gastrolesividad) comparado con otros AINEs, lograron llegar a la cima del éxito de ventas.⁵⁻⁶

Existe un delicado balance entre las isoformas COX-1 y COX-2, por ejemplo, la isoforma COX-1 se encarga de la síntesis de Tromboxano A2 (TXA2) encargado de la proliferación de células del musculo liso, la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, mientras que la isoforma COX-2 se encarga de la producción y síntesis de Prostaciclina cuyo efecto más considerado es la vasodilatación y posee una gran actividad antiplaquetaria por inhibición de los IP receptores plaquetarios, el bloqueo a este nivel de la COX-2 rompe el delicado equilibrio lo que conlleva a que la balanza se incline hacia aumentar la actividad de los productos de la isoforma COX-1 favoreciendo la agregación plaquetaria y aumentando el riesgo de eventos vasculares y trombosis.⁶

CLASIFICACION DE LOS AINEs

Clasificación de AINEs

GRUPO TERAPEÚTICO	FÁRMACO
SALICILATOS	Ácido acetilsalicílico, salsalato, difunisal, fosfosal, acetilato de lisina
PIRAZOLONAS	Fenilbutazona
INDOLACÉTICOS	Indometacina, tolmetin, sulindaco, acemetacina
ARILACÉTICOS	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
ARILPROPIÓNICOS	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
OXICAMS	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam

FENAMATOS	Ácido mefenámico, meclofenamato
INHIBIDORES	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib
SELECTIVOS COX-2	

Fuente: Perea *et al.* ¹⁰

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA: (HDA)

Por definición se considera hemorragias digestivas altas (HDA) a aquellas que ocurren de forma proximal al angulo de Treitz, suele dividirse según su origen en varicoso y no varicoso, esta última fue el tema de esta investigación. ⁷⁻⁸

El Colegio Americano de Gastroenterólogos define a la hemorragia gastrointestinal cuando el paciente indica que presenta melena o hematoquecia y la causa de hemorragia ha sido identificada. ^{4,7}

En las últimas décadas múltiples factores han contribuido a la incidencia elevada de esta patología. El aumento del uso de algunos fármacos, como por ejemplo los inhibidores de recaptación de serotonina y los antiinflamatorios no esteroideos, han favorecido el incremento de la prevalencia de la hemorragia digestiva, mientras que de manera inversa el uso de los inhibidores de la bomba de protones y los fármacos orientados a erradicar el *Helicobacter pylori* han reducido su aparición. ^{1, 7-8}

La manera más adecuada de determinar el origen de la hemorragia es la presentación y las características clínicas que presenta, de esa manera nos orientamos en cuanto el origen aparente anatómicamente alto o bajo. Por ello, se considera que la HDA de presentación aguda se manifiesta fundamentalmente en forma de melenas o hematoquecia, de igual manera se denomina hematemesis al vómito de sangre fresca con o sin coágulos sanguíneos y/o restos hemáticos oscuros, también llamados vómitos en “posos de café”, melenas son las heces de consistencia blanda, que posee un color oscuro casi negro brillante y con muy mal olor, que para presentarse se necesita de al menos una pérdida sanguínea de entre 0.05 y 0.1 L y es casi imperioso que esta se mantenga por un periodo no menor de 8 – 10 horas continuas en el tubo digestivo para que pueda sufrir la degradación de la

hemoglobina producida por las bacterias del colon. Aun así, estas condiciones pueden verse alteradas en ciertos pacientes y la coloración presentada no siempre es un indicador confiable del origen aparente anatómico de la hemorragia, ya que las mismas características clínicas como la melena aparecen en ciertos casos procedentes del intestino delgado como en pacientes que tengan un tránsito intestinal lento pero que hayan presentado hemorragia. De igual manera, la hematoquecia, que son las heces mezcladas con rastros de sangre no degradada (roja), que por lo general es originada de manera distal al ángulo de Treitz) puede observarse en una HDA excesiva que se asocie a un flujo del tránsito intestinal rápido, o incluso se puede ver en pacientes que tengan como antecedente una resección intestinal.⁸

Las causas de HDA se pueden clasificar según su origen en no varicoso, también conocido como asociado a hipertensión portal y varicoso, este último es tema de estudio en este trabajo de investigación; las principales etiologías según Martínez¹¹, en su trabajo sobre HDA son:

- Úlceras gastroduodenales 35-60%
- Varices esofágicas 20-30%
- Esofagitis 5-15%
- Síndrome de Mallory Weiss 5-10%
- Neoplasias 3-8%
- Misceláneos 1-3%

Como observamos, la principal causa de HDA no asociada a hipertensión portal es la úlcera gastroduodenal.⁵⁻⁸

FISIOLOGÍA GÁSTRICA

Debido a las constantes noxas sufridas en la mucosa gástrica por agentes dañinos como ácidos, enzimas, fármacos y microorganismos; es que la naturaleza en la sabiduría de la evolución le concedió múltiples mecanismos de defensa y reparación.¹²⁻¹⁶

Anatomía del estómago.- El estómago es un órgano compuesto principalmente por tejido muscular liso dispuesto en tres capas que se ordenan independientemente, lo cual le permite una gran motilidad; recubierto internamente por un epitelio formado por pliegues que contienen las denominadas fositas gástricas que a su vez se subdividen en glándulas gástricas compuestas por células epiteliales diferenciadas. Según la localización en las diferentes porciones del estómago podemos encontrar que la composición de estas glándulas varía, las que se encuentran en el cardias son más escasas y contienen principalmente células mucosas y endocrinas (secretoras de gastrina), la mayoría de las glándulas gástricas ubicadas en el cuerpo están compuestas por células oxínticas (parietales), células pépticas (principales) y células mucosas. ⁴

Defensas de la mucosa gástrica: La defensa del sistema gástrico lo podemos imaginar cómo una serie de barreras a tres niveles, el pre epitelial, epitelial y subepitelial. En primer lugar como la principal defensa de la mucosa tenemos a una capa de moco que contiene bicarbonato, actuando como capa protectora físico-química contra moléculas distintas incluyendo en orden principal a los iones de hidrógeno. La secreción mucoide es secretado continuamente por las células de tipo epitelial de la superficie, su composición está basada de manera primordial en agua (95%) y además posee una singular mezcla de lípidos añadidos con glicoproteínas, además del bicarbonato antes mencionado. La mucina está compuesta por glicoproteínas que, al combinarse con los fosfolípidos conforman una capa superficial hidrófoba que repele los ácidos gástricos y que hace que estos se extiendan hacia la luz desde el ápice membranoso de la célula. El gel producido por la mucosa cumple un rol actuando como una capa limpia acuosa que va a impedir o dificultar la difusión de iones y enzimas digestivas como la pepsina. El HCO_3 , secretado continuamente por las células epiteliales, tiende a formar una gradiente de pH que fluctúa entre 1 y 2 en la superficie de la luz gástrica y que podría llegar a 6 ó 7 en la superficie de la célula. El calcio y las prostaglandinas estimulan la secreción de bicarbonato. Las células epiteliales

en la superficie brindan la siguiente línea de defensa, mediante diversos factores, produciendo moco, produciendo los transportadores iónicos y las uniones intracelulares estrechas. Cuando se ve dañada la mucosa, la región que ha sido afectada suele verse una migración de las células epiteliales que la rodean para reparar el daño causado. Este proceso requiere un flujo sanguíneo constante sin interrupciones y funciona de manera independiente a la división celular. Diversos factores de crecimiento se encargan de regular los procesos reconstituyentes. Los defectos que tengan un tamaño considerable y que no se puedan llegar a reparar de manera eficaz con la reconstitución, se exige para ello un proceso denominado proliferación celular. Las PG regulan la regeneración celular junto a los factores de crecimiento, de tal manera que a su vez que se crean nuevas células también se generan nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis); existe un intrincado sistema microvascular situado en la submucosa gástrica que juega un papel esencial en el sistema de defensa. Es muy importante contar con un abastecimiento continuo de sangre en la capa submucosa para que suministre el suficiente bicarbonato, además de micronutrientes y oxígeno, para poder neutralizar la acidez generada por las células parietales y eliminar los elementos tóxicos que causan daño al organismo. Por ende, la función de las PG es muy importante, de ahí que exista de manera abundante en la mucosa gástrica, y tienen un papel protagónico para mantener la defensa del sistema gástrico y sus reparaciones epiteliales. La isoforma ciclooxigenasa-1 es expresada en múltiples tejidos del organismo de forma constitutiva y tienen un rol protagónico para mantener el funcionamiento integral de los riñones, la función de agregamiento plaquetario e integridad de la mucosa estomacal. De manera opuesta encontramos que la expresión de la ciclooxigenasa-2 es altamente provocada por estímulos de tipo inflamatorio, siendo expresada entonces por macrófagos, células de la serie blanca y fibroblastos. Por todo ello se considera académicamente que los efectos beneficiosos de los AINEs en los procesos inflamatorios es llevado a cabo por la acción que estos

ofrecen sobre la COX-2 y se considera que su accionar tóxico es debido a la inhibición producida sobre la COX-1. ^{4, 6-8}

GASTROLESIVIDAD POR AINE

Las defensas de la mucosa gástrica son de los sistemas más eficaces del organismo, con una capacidad increíble para soportar los constantes daños y poder reparar los que fueron efectivos. Como se ha dicho anteriormente, las prostaglandinas PGE2 y PGI2 desempeñan un papel muy importante desde mantener el flujo sanguíneo hasta estimular la secreción de moco, por ello, las bases teóricas de la gastropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos se asientan de manera precisa en la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas; además otro efecto conocido de los AINE es su capacidad de inducir un aumento en la adhesión leucocitaria en el endotelio, lo que ha demostrado ser uno de los eventos tempranos que juega un papel crítico en la patogénesis de la lesión gástrica. Apelando a la teoría, se fundamentaba que los denominados coxibs (inhibidores selectivos de la COX-2) no tenían un papel importante en intervenir con los mecanismos de protección gástrica, sin embargo, las evidencias actuales sugieren que la COX-2 pertenece al sistema de defensa gástrico y además contribuye significativamente en la reparación de las lesiones gastrointestinales. ⁵

Se afirma que las lesiones en la mucosa gástrica se asocian a inhibir ambas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), por ejemplo experimentalmente al anular la función del gen COX-1 en ratones no se desarrollaron espontáneamente lesiones en la mucosa, inclusive al reconocer que la producción de las prostaglandinas es ínfima, sin embargo estos ratones fueron susceptibles de lesiones inducidas por AINEs. Además la supresión de ambas isoformas de COX sí conlleva al daño en dicho órgano. El conocimiento actual teórico sobre el balance entre COX-1 y COX-2 nos dice que ambas isoformas contribuyen al delicado equilibrio del sistema defensivo gástrico, al suprimir la COX-1 mediante el uso de AINEs se produce una disminución en el flujo sanguíneo y la suprimir la COX-2 se incrementa la adhesión leucocitaria (principalmente

neutrófilos) al endotelio vascular. Se ha demostrado experimentalmente que el pretratamiento con inhibidores selectivos COX-2 empeora la lesión gástrica. Se especula además, que la COX-2 juega otro papel modulando la defensa frente a irritantes en casos en los que otros mediadores como el óxido nítrico han sido anulados, es decir, la administración de coxibs en estos casos da como resultado lesión de la mucosa gástrica; de manera similar podemos observar un daño en la mucosa en casos en los que se ha producido ablación de nervios aferentes sensoriales del lumen gástrico, pero esto debido a la alteración que se produce en el flujo sanguíneo. La reparación de la mucosa gástrica es un proceso de cicatrización en el que se ha encontrado que en los bordes de la úlcera que se forma se puede encontrar aumentada la cantidad de producción de la COX-2, a diferencia de un estómago sano en el que la cantidad de COX-2 producida es mucho menor, por este motivo se cree que la administración de los denominados coxibs retrasa el proceso de cicatrización por alterar la angiogenesis. ^{5-6,18-22}

Por lo antes expuesto, la hipótesis actual describe que en el mecanismo de gastrolesividad por AINEs la inhibición de la COX-2 no desempeña un papel en la defensa gástrica en reposo, sin embargo en condiciones de injuria se desempeña como asistente de la COX-1 para reparar la integridad de la mucosa. De aquí se infiere que la capacidad de daño de la mucosa gástrica de los coxibs se hace evidente cuando la defensa ha sido dañada, este daño se hace aún más evidente en aquellos pacientes que reciben ASA en dosis bajas, en estos casos se ve que los coxibs pierden su ventaja frente a los AINEs clásicos requiriendo de manera adicional un inhibidor de bomba de protones. ^{5,23-25}

2.3 MARCO CONCEPTUAL

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Son un grupo de fármacos sin una estructura química en común con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. ^{2,4,8}

Hemorragia digestiva alta: Es aquella que ocurre de forma proximal al ángulo de Treitz, suele dividirse según su origen en varicoso y no varicoso. ⁷

Antiulcerosos: Son un grupo de fármacos con estructuras químicas distintas cuya función es preservar el sistema defensivo gastrointestinal, disminuyendo la secreción de ácido. ^{4,9}

Endoscopia: Procedimiento diagnóstico y terapéutico que consiste en ingresar una cámara mediante un endoscopio por un orificio natural. ^{2,8,12}

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1. GENERAL

H1: El consumo de AINEs es un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

H0: El consumo de AINEs no es un factor de riesgo de hemorragia digestiva no variceal en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

2.4.2. ESPECÍFICAS

- **Hipótesis específica 1**

H1: El consumo de AINEs aumenta el riesgo de una HDA no variceal.

H0: El consumo de AINEs no aumenta el riesgo de una HDA no variceal.

- **Hipótesis específica 2**

H1: El tiempo de uso de AINEs se relaciona con una HDA no variceal.

H0: El tiempo de uso de AINEs no se relaciona con una HDA no variceal.

- **Hipótesis específica 3**

H1: Existe relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal.

H0: No existe relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal.

- **Hipótesis específica 4**

H1: Existen enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal.

H0: No existen enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal.

2.5 VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Consumo de AINEs

- Tiempo de consumo de AINEs
- AINEs consumidos
- Antecedente de HDA

VARIABLE DEPENDIENTE:

Hemorragia Digestiva Alta no variceal

- Presentación clínica de HDA

VARIABLE INTERVINIENTE:

Características Sociodemográficas

- Edad
- Sexo

2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Son un grupo de fármacos sin una estructura química en común con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

Hemorragia digestiva alta: Es aquella que ocurre de forma proximal al angulo de Treitz, suele dividirse según su origen en varicoso y no varicoso.

Antiulcerosos: Son un grupo de fármacos con estructuras químicas distintas cuya función es preservar el sistema defensivo gastrointestinal, disminuyendo la secreción de ácido.

Endoscopia: Procedimiento diagnóstico y terapéutico que consiste en ingresar una cámara mediante un endoscopio por un orificio natural.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio tipo cuantitativo, observacional y analítico de caso-control.

3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

El nivel es correlacional.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Se consideró un número infinito como población.

Formula del tamaño de muestra:

Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

- Proporción de casos expuestos: 73,262%
- Proporción de controles expuestos: 50,000%
- Odds ratio a detectar: 2,740
- Número de controles por caso: 1
- Nivel de confianza: 95,0%

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	68	68	136
85,0	77	77	154
90,0	90	90	180

Casos

Criterios de inclusión:

- Paciente de cualquier sexo y edad mayor de 18 años con diagnóstico endoscópico de hemorragia digestiva alta atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de cirrosis hepática, antecedentes de HDA, alcohólicos crónicos, hepatópatas, fumadores crónicos.,
- Pacientes con antecedente de HDA asociado a hipertensión portal
- Paciente con historia clínica incompleta.

Controles

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo y edad mayor de 18 años con estudio endoscópico sin hemorragia digestiva alta atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de cirrosis hepática
- Pacientes con antecedente de HDA asociado a hipertensión portal
- Paciente con historia clínica incompleta.

3.3 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica para la recolección de datos fue la revisión documentaria, es decir, revisión de la historia clínica y de los informes endoscópicos.

El instrumento del estudio fue una ficha de recolección de datos elaborado por el autor de la investigación que consignó datos sociodemográficos, clínicos, uso de AINEs, tiempo de uso de AINEs, antecedente de HDA previa, hallazgos endoscópicos y uso de antiulcerosos.

3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se construyó una hoja de datos en el programa estadístico SPSS.v23 en el cual se realizaron todos los análisis estadísticos correspondientes.

Todas las variables serán dicotomizadas e ingresadas en la base de datos como 0=cuando no tengan al factor de riesgo y como 1=cuando tengan al factor de riesgo.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- Se realizó el análisis univariado en el programa estadístico SPSS versión 23, mediante un análisis estadístico descriptivo, presentando cuadros con distribución porcentual de variables nominales, así como las medidas de tendencia central y desviación estándar en las variables numéricas. Se obtuvo el chi cuadrado y la significancia estadística $p < 0.05$.
- Se realizó el análisis bivariado mediante la elaboración de tablas de doble entrada para obtener el Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) de cada variable estudiada usando la siguiente tabla:

Factor de riesgo	HDA		Total
	Caso (Si)	Control (No)	
Si (1)	A	b	a + b
No (0)	C	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

De donde se obtiene:

$$OR = (a \times d) / (b \times c)$$

$$IC\ 95\% = OR - 1.96 \times s / \sqrt{n} ; OR + 1.96 \times s / \sqrt{n}$$

Para la interpretación del valor de odds ratio se aplicó la siguiente tabla:

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de riesgo
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, factor de riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, factor de protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

Los factores confusores fueron controlados con el método restrictivo en el diseño.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación consideró las normas internacionales sobre investigación en humanos establecidos en el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y la declaración de Tokio (Helsinki II).

La investigación se basó en los principios de la ética y deontología médica como: (a) confidencialidad, en donde los datos fueron manejados de manera confidencial; (b) veracidad: evitando el sesgo intencionado y justicia. (c) anonimato de las fuentes.

El protocolo de tesis pasó por el Comité de Ética del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz y por el Comité de Ética de la Universidad Privada San Juan, contando con informe aprobatorios. El autor declara no tener conflictos de interés para la realización de la investigación.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

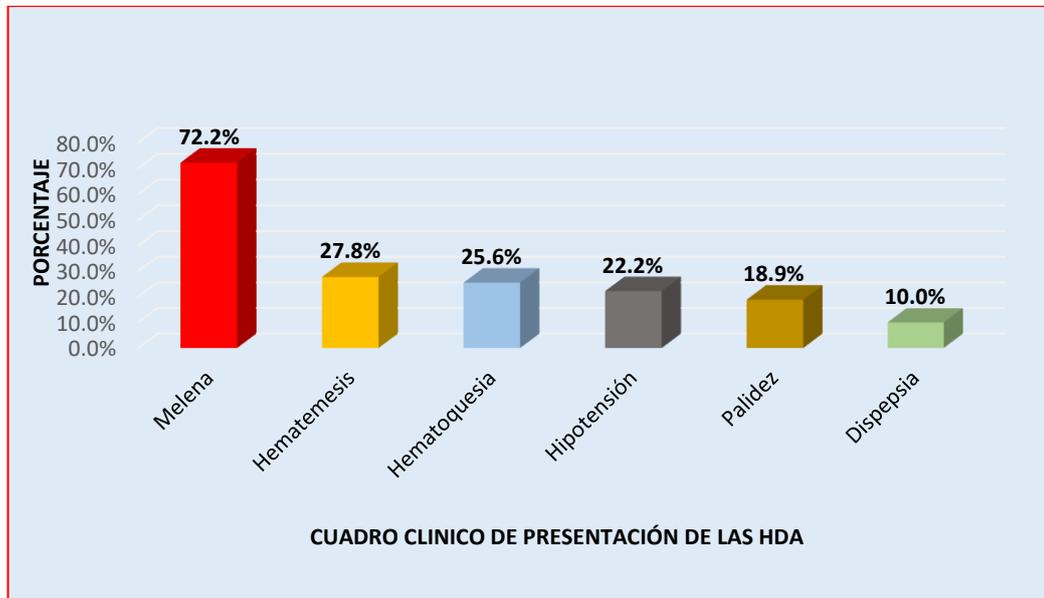
Tabla 1: Características descriptivas de los pacientes con Hemorragia digestiva alta atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018

	CASO		CONTROL		TOTAL		p*
	n°	%	n°	%	n°	%	
Sexo							
Masculino	51	56.7	44	48.9	95	52.8	0.296
Femenino	39	43.3	46	51.1	85	47.2	
Úlcera gástrica							
Si	55	61.1	0	0.0	55	30.6	0.000
No	35	38.9	0	0.0	125	69.4	
Úlcera duodenal							
Si	20	22.2	0	0.0	20	11.1	0.000
No	70	77.8	0	0.0	160	88.9	
Total	90	100.0	90	100.0	180	100.0	
Edad media ± DS	57.96±18.16		53.03±12.80		55.49±15.86		0.009

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Gráfico 1: Características clínicas de los pacientes con HDA no variceal atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.



Fuente: elaboración propia

INTERPRETACIÓN:

En la tabla 1, se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados. Así, la mayoría de los casos eran de sexo masculino (56.7%) y en la mayoría de los controles eran del sexo femenino (51.1%).

El 61.1% de los casos tenían en la endoscopia digestiva alta una úlcera gástrica. Las úlceras duodenales se presentaron en el 22.2% de los casos.

La edad media fue mayor en los casos que en los controles (57.96 ± 18.16 vs. 53.03 ± 12.80 respectivamente).

En el gráfico 1, se presenta el cuadro clínico de ingreso característico de los pacientes con HDA no variceal, así, el 72.2% presentó melena, 27.8% hematemesis, 25.6% hematoquecia y 22.2% hipotensión. Con menor frecuencia la palidez (18.9%) y dispepsia (10%).

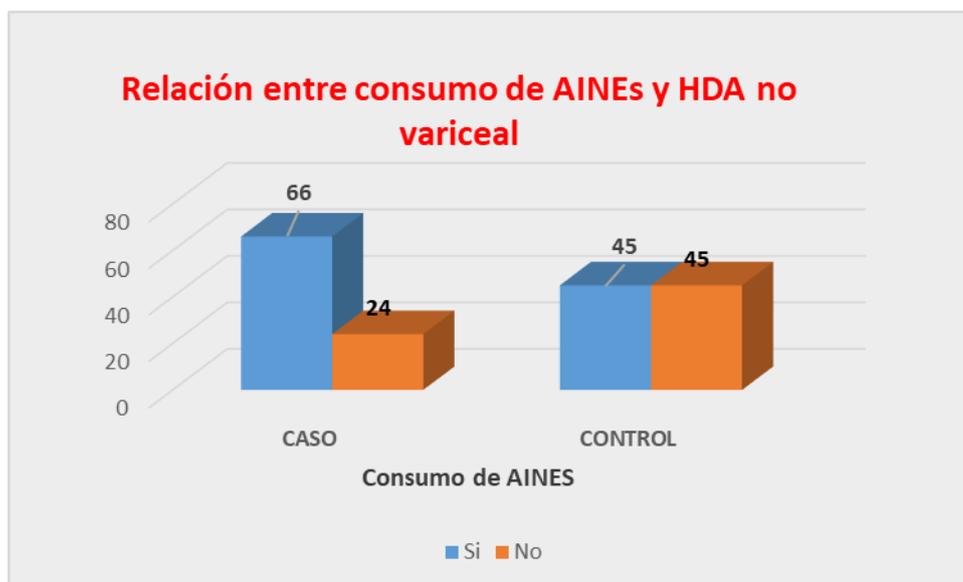
Tabla 2: El consumo de AINEs como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.

	CASO	CONTROL	TOTAL	OR	IC95%	p*
Consumo de AINEs						
Si	66	45	111	2.750	1.474-5.131	0.001
No	24	45	69			
Diclofenaco						
Si	8	2	10	4.293	0.886-20.808	0.001
No	82	88	170			
Naproxeno						
Si	3	1	4	3.069	0.313-30.076	0.004
No	87	89	176			
Piroxicam						
Si	8	3	11	2.829	0.726-11.032	0.045
No	82	87	169			
Aspirina						
Si	17	10	27	1.863	0.802-4.329	0.789
No	73	80	153			
Ketorolaco						
Si	10	9	19	1.125	0.434-2.915	0.677
No	80	81	161			
Ibuprofeno						
Si	12	11	23	1.105	0.460-2.653	0.237
No	78	79	157			
Celecoxib						
Si	7	7	14	1.000	0.336-2.977	0.158
No	83	83	166			
Total	90	90	90			

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Gráfico 2: Distribución del consumo de AINEs y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.



Fuente: elaboración propia

INTERPRETACIÓN:

En la tabla 2 y gráfico 2, se presenta la relación entre el uso de AINEs y HDA no variceal. Así tenemos que, el consumo de AINEs tiene un OR= 2.750 e IC95%=1.474-5.131. Y respecto a la relación individual del AINEs con la HDA no variceal se encontró que: diclofenaco (OR=4.293; IC95%=0.886-20.808), naproxeno (OR=3.069; IC95%=0.313-30.076), piroxicam (OR=2.829; IC95%=0.726-11.032) y aspirina (OR=1.863, IC95%= 0.802-4.329). Celecoxib presentó un OR=1.

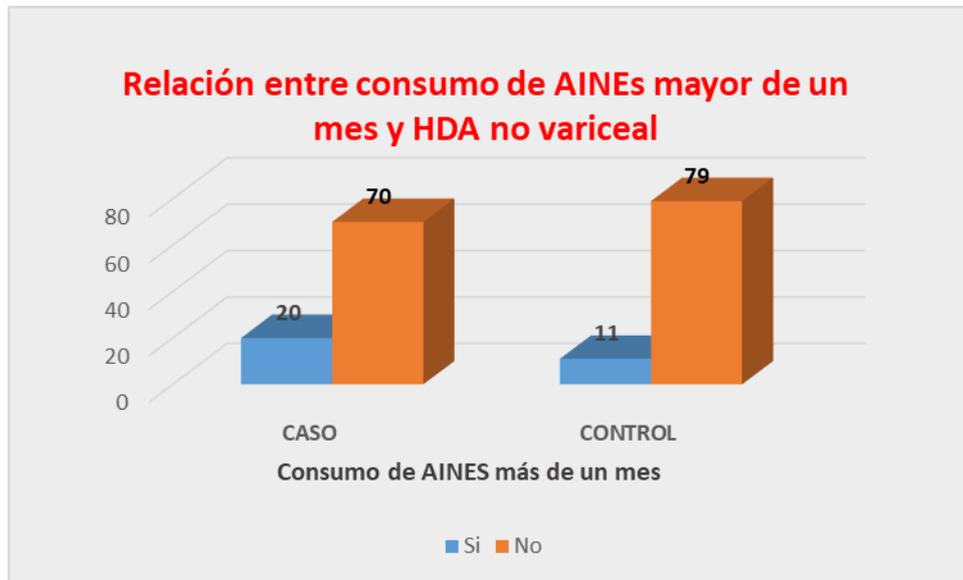
Tabla 3: El tiempo de consumo de AINEs como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.

Tiempo de consumo de AINEs	CASO	CONTROL	TOTAL	OR	IC95%	p*
1 semana						
Si	17	16	33	1.077	0.506- 2.292	0.174
No	73	74	147			
1 mes						
Si	28	19	47	1.688	0.859- 3.314	0.388
No	62	71	133			
Más de 1 mes						
Si	20	11	31	2.052	0.919- 4.580	0.001
No	70	79	149			
Total	90	90	90			

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Grafico 3: El consumo de AINEs por más de un mes como factor de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.



Fuente: elaboración propia

INTERPRETACIÓN:

En la tabla 3 y gráfico 3, se presentan la relación entre el tiempo de uso del AINEs y HDA no variceal. Así tenemos, que a mayor tiempo de uso hay un mayor riesgo de HDA, si usa una semana (OR=1.077; IC95%=0.506-2.292), un mes (OR=1.688; IC95%: 0.859-3.314), y más de un mes (OR=2.052; IC95%=0.919-4.580).

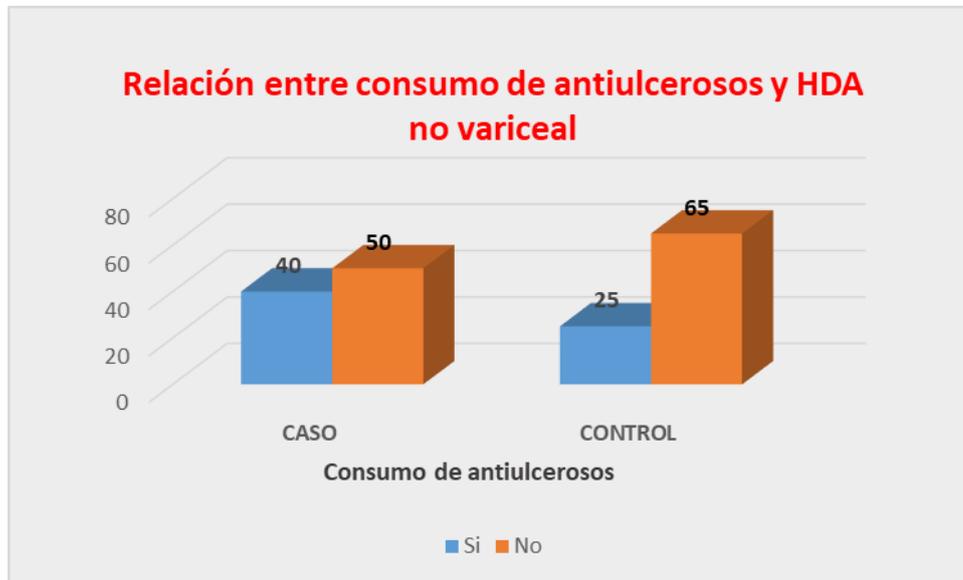
Tabla 4: Relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.

	CASO	CONTROL	TOTAL	OR	IC95%	p*
Uso antiulceroso						
Si	40	25	65	2.080	1.118-3.870	0.020
No	50	65	115			
Antagonista de receptor H2						
Si	17	13	30	1.379	0.626-3.039	0.424
No	73	77	150			
Inhibidores de la bomba de protones						
Si	23	11	34	2.465	1.120-5.426	0.021
No	67	79	146			
Total	90	90	90			

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Gráfico 4: Relación del uso de antiulceroso y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.



Fuente: elaboración propia

INTERPRETACIÓN

En la tabla 4 y gráfico 4, se presenta la relación entre el uso de antiulcerosos y HDA no variceal. Así, se encontró que el uso de antiulceroso tiene un $OR=2.080$ e $IC95\%=1.118-3.870$. Respecto al tipo de antiulceroso, se encontró para los antagonistas de receptor H2 un $OR=1.379$ e $IC95\%=0.626-3.039$ y para los inhibidores de la bomba de protones un $OR=2.465$ e $IC95\%=1.120-5.426$.

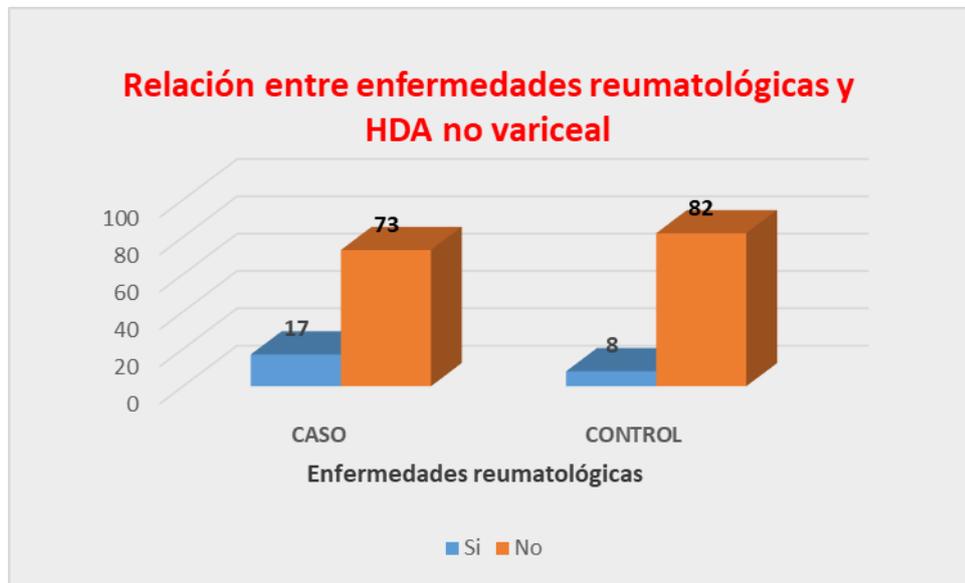
Tabla 5: Enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.

	CASO	CONTROL	TOTAL	OR	IC95%	p*
Enfermedades reumatológicas						
Si	17	8	25	2.387	0.973- 5.857	0.050
No	73	82	155			
Enfermedades cardiovasculares						
Si	25	15	40	1.923	0.935- 3.955	0.073
No	65	75	140			
Enfermedades renales						
Si	9	5	14	1.889	0.607- 5.875	0.266
No	81	85	166			
Enfermedades quirúrgicas						
Si	23	17	40	1.474	0.725- 2.996	0.282
No	67	73	140			
Enfermedades pulmonares						
Si	8	19	27	0.365	0.150- 0.883	0.022
No	82	71	153			
Enfermedades gastrointestinales						
Si	7	11	18	0.606	0.224- 1.641	0.320
No	83	79	162			
Total	90	90	90			

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Gráfico 5: Relación entre las enfermedades reumatológicas y HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.



Fuente: elaboración propia

INTERPRETACIÓN

En la tabla N° 5 y gráfico N° 5, se presenta la relación entre las enfermedades con uso de AINEs y el HDA no variceal. Así tenemos, que presentaron mayor OR e IC95% las siguientes enfermedades: reumatológicas (OR=2.387; IC95%=0.973-5.857), cardiovasculares (OR=1.923; IC95%=0.935-3.955), renales (OR=1.889; IC95%=0.607-5.875) y quirúrgicas (OR=1.474; IC95%=0.725-2.996).

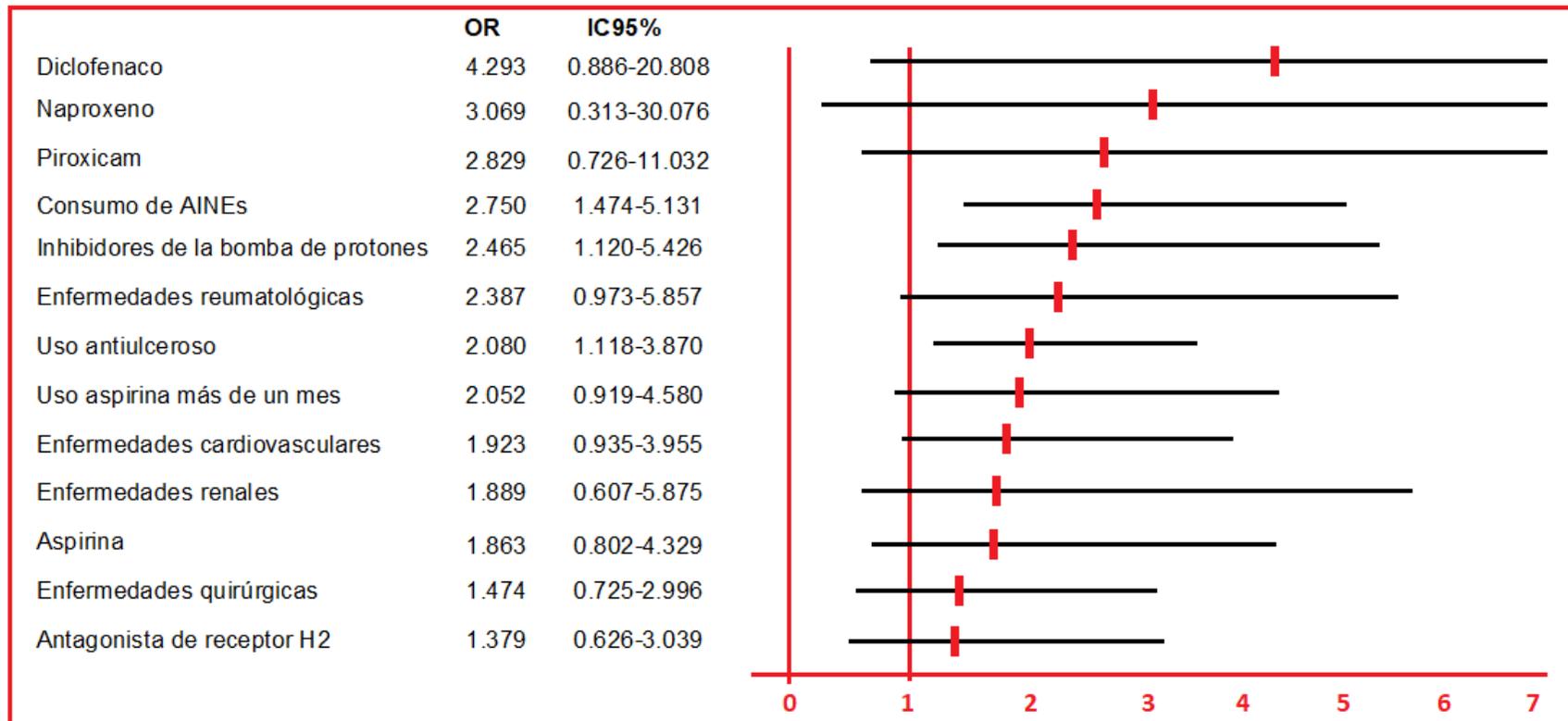
Tabla 6: Factores de riesgo para HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018.

	OR	IC95%	p*
Diclofenaco	4.293	0.886-20.808	0.001
Naproxeno	3.069	0.313-30.076	0.004
Piroxicam	2.829	0.726-11.032	0.045
Consumo de AINEs	2.750	1.474-5.131	0.001
Inhibidores de la bomba de protones	2.465	1.120-5.426	0.021
Enfermedades reumatológicas	2.387	0.973-5.857	0.050
Uso antiulceroso	2.080	1.118-3.870	0.020
Uso AINEs por más de un mes	2.052	0.919-4.580	0.001
Enfermedades cardiovasculares	1.923	0.935-3.955	0.073
Enfermedades renales	1.889	0.607-5.875	0.266
Aspirina	1.863	0.802-4.329	0.789
Enfermedades quirúrgicas	1.474	0.725-2.996	0.282
Antagonista de receptor H2	1.379	0.626-3.039	0.424

Fuente: elaboración propia

*Se obtuvo mediante chi cuadrado

Gráfico 6: Factores de riesgo de HDA no variceal en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, 2018



INTERPRETACIÓN

En la tabla N° 6 y gráficos N° 6, se presentan los factores de riesgo de HDA identificados, observándose que en el análisis bivariado sólo serían factores de riesgo el consumo de AINEs, el uso de inhibidores de la bomba de protones y uso de antiulcerosos porque su OR e IC95% son mayores a 1. Los demás factores muestran comportamiento ambiguo, por lo que, no podrían considerarse como factores de riesgo definidos.

4.2 DISCUSIÓN

Se realizó un estudio caso-control para evaluar el riesgo de HDA no variceal con el uso de los AINEs, para lo cual se logró revisar documentación de 180 pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz, un hospital público administrado por el Ministerio de Salud. Los pacientes fueron agrupados según tenían o no HDA como casos y controles respectivamente. La edad media de la muestra fue 55.49 ± 15.86 años, siendo superior la edad media de los pacientes con HDA respecto a los que no tenían HDA, esto guarda relación con el mayor uso de AINEs en los grupos etareos de mayor edad en la población general. Respecto al sexo, los casos mayormente eran de sexo masculino (56.7%), y, en las evaluaciones de endoscopia digestiva alta presentaron mayor frecuencia de úlcera péptica gástrica (61.1%) y duodenal (22.2%). A su vez, las HDA presentaron la siguiente clínica; melena (72.2%), hematemesis (27.8%), hematoquecia (25.6%) e hipotensión (22.2%) respectivamente. Características similares a lo reportado por Salvatierra *et al.*⁴, en pacientes con HDA de Lima Metropolitana.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos ampliamente usados por sus acciones analgésicas y antiinflamatorias, habiéndose descrito que, aproximadamente entre el 10 a 30% de los consumidores crónicos mayores a 6 meses de tratamiento desarrollarán úlcera péptica. Se ha estudiado su uso en los pacientes con úlcera péptica, existiendo resultados contradictorios, así, algunos estudios atribuyen un aumento de 4 veces el riesgo de sangrado digestivo frente a la población general. Salvatierra *et al.*¹³ reporta que 37% de las HDA atendidos en el Hospital Rebagliati se relacionaron con AINEs.

En el presente estudio, se observa que 66/90 pacientes con HDA usaban al menos un AINEs al momento del episodio hemorrágico, cifra muy alta, ya que, en diversos estudios se reporta un consumo de AINEs no mayor al 40% en

estos pacientes. Así, se evidencia que el uso de AINEs incrementa el riesgo de HDA no variceal hasta 2.75 veces en los casos que tenían una úlcera gastrointestinal al momento del consumo de AINEs. A su vez, los datos hallados permiten afirmar que el tiempo mínimo para incremento del riesgo de HDA no variceal es de una semana, incrementando el riesgo mientras más tiempo se ha usado el AINEs (aumenta el riesgo de 1.1, 1.7 a 2 veces si se usa una semana, un mes o más de un mes, respectivamente).

Se ha logrado evidenciar que los fármacos que incrementan el riesgo de sangrado digestivo más importantes para la población objetivo fueron el diclofenaco (incrementa hasta 4.3 veces el riesgo de HDA), seguido de naproxeno (eleva hasta 3 veces el riesgo de HDA), el piroxicam (eleva hasta 2.8 el riesgo de HDA) y aspirina hasta 1.86 veces el riesgo de HDA. Tuvieron menor riesgo de HDA con el uso de ketorolaco, ibuprofeno y celecoxib. Aunque, se debe tener en cuenta que, por haberse tomado los datos de las historias clínicas, es probable, que estos fármacos no hayan sido adecuadamente registrados y se esté introduciendo un sesgo de información.

Las hemorragias digestivas altas, representan las más frecuentes reacciones adversas con el uso de los AINEs, fármacos que inhiben la enzima ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 que modulan la síntesis de prostaglandinas PGE2 y PGI2 que desempeñan un papel muy importante para mantener el flujo sanguíneo y estimular la secreción de moco, a la vez, por su capacidad aumentar la adhesión leucocitaria en el endotelio, lo que ha demostrado ser uno de los eventos tempranos que juega un papel crítico en la patogénesis de la lesión gástrica, y en consecuencia, su toxicidad digestiva favorece la ruptura de las úlceras pépticas gastroduodenales a pesar de la protección que teóricamente deberían brindar los antiulcerosos, pero que, en realidad no siempre logra evitar la hemorragia digestiva. Es así que, en el estudio, contradictoriamente a lo esperado, el uso de antiulcerosos incrementaría el riesgo de HDA hasta 2 veces, lo cual sería una interpretación errada, lo que, realmente está sucediendo, es que, estos fármacos, son usados como

protectores digestivos, pero, que en los pacientes con úlcera péptica, prácticamente no lograrán evitar los efectos de los demás factores gastrolesivos provoquen la HDA. Esto sucede también con los inhibidores de bomba de protones, que también son usados con mucha frecuencia como gastroprotectores y no como antihemorrágicos. Así, se puede evidenciar que los pacientes que usan inhibidores de bomba de protones tendrán aumentado el riesgo de HDA hasta 2.4 veces.^{14, 25}

En los últimos años, se han introducido los denominados coxibs (inhibidores selectivos de la COX-2) con efectos menos tóxicos ya que no interfieren con los mecanismos de protección gástrica y además interviene en la reparación de las lesiones gastrointestinales.⁵ En el presente estudio, si bien es cierto, en la serie se ha encontrado bajo uso de celecoxib, probablemente por sesgo de selección, fueron pocos los casos ingresados y no se puede valorar si tiene algún efecto gastroprotector frente a los demás AINEs. Se reporta que el paracetamol y las pirazolonas no se asocian a aumento del riesgo de una HDA, aunque, no está del todo descartado, por lo que, su uso debe estar dentro de los límites recomendados.

Respecto al riesgo de HDA en pacientes con enfermedades que requieren uso crónico de AINEs, se logró demostrar que el riesgo está incrementado hasta 2.3 veces en las pacientes con enfermedades reumatológicas, 1.9 veces en quienes tienen enfermedades cardiovasculares, 1.8 veces en las enfermedades renales y 1.4 veces en las enfermedades quirúrgicas. Un aspecto importante, es que, estas enfermedades, por ser crónicas y asociados a cuadros dolorosos, requieren uso prolongado de AINEs, los que, a su vez, no siempre están controlados por los médicos tratantes, dado que existe una elevada tasa de automedicación, una mala y nefasta práctica de la población peruana que debe ser enfrentada mediante acciones de intervención educativa, promoción de la salud y prevención de complicaciones y de reacciones adversas medicamentosas. Se deben buscar otras alternativas para el manejo del dolor como uso de plantas medicinales antiinflamatorias

con menor efecto gastrolesivo, fisioterapia y medios físicos, infiltraciones de anestésicos intramusculares (terapia neural) o intratecales, etc. ¹⁸⁻²⁰

La literatura médica señala que el riesgo de una HDA no variceal si se toma un AINE es 5 veces mayor si antes se ha producido una úlcera péptica y 15 veces más si antes ya se había padecido de una HDA, por esta última razón, se excluyeron los casos de HDA con antecedentes previos de HDA. ²²

En el Perú, el uso creciente de los AINEs representa un problema de la salud pública potenciado por el aumento de la población geriátrica, incremento de la automedicación, venta libre sin receta médica de estos fármacos, así como la falta de programas educativos que alerten de sus problemas colaterales. ^{4,13}

En conclusión, el consumo crónico de AINEs incrementa el riesgo de hemorragia digestiva alta en los pacientes con úlcera gastrointestinal a pesar de tener medidas gastroprotectoras como los antiulcerosos, por lo que, no debe ser el fármaco analgésico electivo en este tipo de pacientes, en los que se podrían usar los AINEs COX-1 selectivos junto a otras medidas de protección de la mucosa gastrointestinal.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La investigación demostró que el uso de AINEs incrementa hasta 2.75 veces el riesgo de HDA no variceal en los pacientes con úlceras gastrointestinales evidenciadas con las endoscopías digestivas altas realizadas en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.
- La investigación demuestra que todos los AINEs elevan el riesgo de HDA en los pacientes con una úlcera gastrointestinal, siendo los más relevantes: el diclofenaco (incrementa hasta 4.3 veces), naproxeno (3 veces), piroxicam (2.8 veces) y aspirina (1.86 veces).
- La investigación pone en evidencia que a mayor tiempo de uso de AINEs hay mayor riesgo de HDA, siendo hasta 2 veces si se usa AINEs por más de un mes.
- La investigación demuestra que los AINEs incrementan el riesgo de HDA no variceal aún cuando el paciente está usando antiulcerosos como inhibidores de bomba de protones (riesgo de HDA hasta 2.4 veces).
- La investigación evidencia que las enfermedades reumatológicas y cardiovasculares cuyo esquema de tratamiento incluye el uso crónico de AINEs incrementan el riesgo de HDA hasta 2.3 y 1.9 veces respectivamente.

5.2 RECOMENDACIONES

- Dado que se encontró una elevada frecuencia de úlcera gastrointestinal en los pacientes con HDA no variceal, se recomienda que la población general, y en particular, las que presenten sintomatología dispéptica deberían tener mínimo un control con endoscopia digestiva alta.

- Difundir los hallazgos del estudio a la comunidad médica a fin de que se pueda realizar la restricción del uso de AINEs, en especial, en los pacientes con úlceras gastrointestinales, en quienes se ha demostrado, elevan significativamente el riesgo de HDA no variceal.
- Establecer esquemas de manejo de dolor con otras estrategias o fármacos menos gastrolesivos en las enfermedades reumatológicas y cardiovasculares que requieren uso de AINEs en forma crónica. Es importante enfrentar la automedicación en los pacientes con enfermedades reumatológicas y cardiovasculares, principales cuadros que se complicaron con HDA no variceal.
- Identificar precozmente los pacientes con úlceras gastrointestinales en quienes se debe tener control del uso de AINEs por alto riesgo de HDA.
- Realizar estudios analíticos prospectivos que permitan evitar sesgos de información, dado que las historias clínicas no tienen los datos requeridos por el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melgar L, Botello M, Sierra D, Melgar C, Isaías H. Causas más frecuentes de Hemorragia en Tubo Digestivo Alto de origen no variceal en paciente mayor de 50 años en Colombia. *Revista Navarra Médica*. 2017; 3 (1): 40-47.
2. Abreu J.M, Ramos T.S, Trejo M.N, Cintado T.D. Caracterización clínico-endoscópica de pacientes con hemorragia digestiva alta. Hospital General Pedro Betancourt de Jovellanos. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2013 Mar-Abr [citado 03 Ene 2019];35(2). Disponible en: [http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol2%202013/te ma05.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol2%202013/te%20ma05.htm)
3. Vásquez Q.J, Taype R.A, Zafra T.JH, Arcana L.E, Cervera C.L, Contreras T.J, et al. Guía de práctica clínica para la evaluación y el manejo de la hemorragia digestiva alta en el seguro social del Perú (EsSalud). *Rev Gastroenterol Peru*. 2018; 38(1): 89-102
4. Salvatierra L.G. Prevalencia de la asociación entre hemorragia digestiva alta no variceal y consumo de antiinflamatorios no esteroideos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. periodo Junio-Noviembre 2005. [Tesis] Lima: Universidad Ricardo Palma 2006
5. Corzo M.MA, Guzmán R.P, Bravo P.EA, Gallegos L.RC, Huerta MT.J, et al. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por hemorragia digestiva alta en pacientes de un hospital público. Estudio caso control. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 2013; 33(3) 20-34
6. Hreinsson, J et al. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2013; 48(1): 439–447. (citado 20 de diciembre del 2018). Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/00365521.2012.763174>
7. Yu Ch T, Ho CW, Tse YK, Wu B, Mulder CJJ, Chan FKL. The use of prophylactic gastroprotective therapy in patients with nonsteroidal anti-

- inflammatory drug- and aspirin-associated ulcer bleeding: a cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(8):819-24. (citado 22 de diciembre de 2018). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12259/full>
8. Kim Y.BJ, Park MK, Kim SJ, Kim ER, Min BH, Son HJ, et al. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(11):2523-9.
 9. Oscanoa E.T. Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):172-9
 10. Perea M.A, López N.G, Osa B.M, Reyes G.U. Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33(2)
 11. Cobiellas R.R, López M.C, López M.N. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2018; 43(3). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/1290>.
 12. Betés M, Muñoz N.M. Hemorragia digestiva alta no varicosa. *Medicine.* 2016;12(02):82-91
 13. Salvatierra L.G, De La Cruz R.L, Merino P, Vidal V.V, Rivera D.C, Cano C.A, Frisancho V.O. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso de antiinflamatorios en Lima Metropolitana. *Revista Gastroenterología del Perú,* 2006; 26: 13-20
 14. Almeida A.JA. Factores asociados a hemorragia digestiva alta en pacientes de gastroenterología. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca. 2016-2017. Estudio de casos y controles. Tesis de Maestría. 2018.
 15. Cucalón C.AI. Perfil epidemiológico de hemorragia digestiva alta asociada a aines en el Hospital Guasmo Sur. Tesis Doctoral. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina. 2018

16. Ayala A.K. Shock hipovolémico secundario a sangrado gastrointestinal alto por AINES, en sala de emergencia del Hospital Regional Dr. Antonio Musa. *UCE Ciencia. Revista de postgrado*, 2018; 6 (3): 23-28
17. Lanas A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A; en representación del I Consenso Nacional sobre el Manejo de la Hemorragia Digestiva por Úlcera Péptica. Primer consenso español sobre el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin (Barc)*. 2010.
18. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010
19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos V.R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2010; 343(21): 1520-8
20. Moreira V.F, López San Román A. Alteraciones digestivas por antiinflamatorios no esteroideos (Información al paciente). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 732-737.
21. Álvarez C, Guerra M. Evolución de la incidencia de la hemorragia digestiva alta en España en relación con el consumo de antiulcerosos. *Rev Aten Primaria*. 2012; 44(8): 478-484.
22. Lana A. Hemorragia gastrointestinal, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico y anticoagulantes. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(3): 62-70.
23. Portilla G. Factores de riesgo y causas de Hemorragia Digestiva Alta en el servicio de clínica del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca. 2009.
24. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(10): 1-46.

25. Álvarez M, Mora R, Vanegas M. Factores asociados a hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes mayores de 39 años: Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca–Ecuador. Revista Médica HJCA. 2015; 7 (1): 28-36

ANEXOS

Anexo 1: Operacionalización de variables

ALUMNO: Nestor Manuel Madalengoitia Tovar

ASESOR: MSc. Vizcarra Zevallos, Karla

LOCAL: San Borja

TEMA: Consumo de AINEs como factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018

VARIABLE INDEPENDIENTE: Características Sociodemográficas				
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	DE	INSTRUMENTO
Edad	Años	Intervalo		Ficha de recolección de datos
Sexo	Masculino/femenino	Nominal		Ficha de recolección de datos
VARIABLE INDEPENDIENTE: Características del uso de AINEs				
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	DE	INSTRUMENTO
Consumo de AINEs	SI/NO	Nominal		Ficha de recolección de datos
Tiempo de consumo de AINEs	Menos de 1 día de 1 – 7 días 8 – 30 días > 30 días	Ordinal		Ficha de recolección de datos

Tipo de AINE consumido	Aspirina; Meloxicam; Diclofenaco; Naproxeno; Otros.	Piroxicam; Ibuprofeno; Ketorolaco;	Nominal	Ficha de recolección de datos
VARIABLE INDEPENDIENTE: Características del uso de Antiulcerosos				
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	DE	INSTRUMENTO
Consumo de Antiulcerosos	SI/NO	Nominal		Ficha de recolección de datos
Tipo de Antiulceroso	Antagonista de receptor H2 Inhibidores de la bomba	Nominal		Ficha de recolección de datos
VARIABLE INDEPENDIENTE: Características de los Antecedentes				
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	DE	INSTRUMENTO
Antecedente Patológico	Enf. Cardiovascular Enf. Pulmonar Enf. Gastrointestinal Enf. Reumatológica Enf. Renal Quirúrgico Otros	Nominal		Ficha de recolección de datos
Especialidad que recetó AINEs	Medicina Interna; Cardiología; Reumatología; Cirugía; Nefrología; Odontología; Neurología; Endocrinología; Otros	Nominal		Ficha de recolección de datos

Diagnóstico endoscópico	Úlcera Úlcera Otros	gástrica duodenal	Nominal	Ficha de recolección de datos
-------------------------	---------------------------	----------------------	---------	-------------------------------

VARIABLE DEPENDIENTE: Características de la Hemorragia Digestiva Alta				
INDICADORES	Nº DE ITEMS	NIVEL DE MEDICION	DE	INSTRUMENTO
Antecedente de HDA	SI/NO	Nominal		Ficha de recolección de datos
Presentación clínica de HDA	Hematemesis. Melena. Hipotensión. Palidez. Hematoquecia. Dispepsia.	Nominal		Ficha de recolección de datos

Anexo 2: Instrumento

	<p>UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA</p> <p>FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD</p> <p>ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Título: Consumo de aines como factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018

Autor: Nestor Madalengoitia Tovar

Fecha:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (INSTRUMENTO)

Ficha de Recolección de Datos N° FICHA: -----

No de Historia Clinica:

Edad:

Sexo: M F

CARACTERÍSTICAS DEL USO DE AINES:

Consumo de AINES: SI NO

Tiempo de consumo de AINES:

Menos de 1 día

de 1 – 7 días

8 – 30 días

> 30 días

AINES consumidos:

Aspirina Ibuprofeno Diclofenaco Naproxeno

Piroxicam Celecoxib Ketorolaco Otros

CARACTERÍSTICAS DEL USO DE ANTIULCEROSOS:

Uso de Antiulcerosos: SI NO

Tipo de Antiulceroso:

Antagonista de receptor H2

Inhibidores de la bomba:

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTECEDENTES:

Antecedentes Patológicos:

Enf. Cardiovascular Enf. Pulmonar Enf. Gastrointestinal

Enf. Reumatológica Enf. Renal Quirúrgico

Otros

Especialidades que recetan AINES:

Medicina Interna Cardiología Reumatología

Cirugía Nefrología Odontología

Neurología Endocrinología Otros

Diagnóstico endoscópico

Úlcera gástrica

Úlcera duodenal

Otros

CARACTERÍSTICAS DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA:

Presentó HDA: SI NO

Presentación clínica de la HDA:

Hematemesis Melena Hipotensión

Palidez Hematoquecia Dispepsia

Anexo 3: Validación de instrumento

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

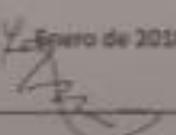
1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Zamora Velasco Bruno 19070
 1.2 Cargo e institución donde labora: ANATEL
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (s) del instrumento:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 01 - 33%	Regular 33 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					95
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre _____ (variables).				80	
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				80	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer _____ (relación a las variables).				80	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90
CÓHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					90
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación _____ (tipo de investigación)				80	

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:
APLICABLE (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN 86%

Lugar y Fecha: Lima, 14 Enero de 2018



 Firma del Experto
 D.N.I Nº 02619006
 Teléfono 7833901


 Dr. Shanny Ríos Virgara
 PSICOLOGA
 Nº 2017 348 1000

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: AQUINO DOLGIER SARA
 1.2 Cargo e institución donde labora: DOCENTE - UPSTB
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
 1.5 Autor (a) del instrumento: NESTOR MADALENGOITIA TOVAR

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Muy Buena 61-80%	Excelente 81-100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					90%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre consumo de AINES y hemorragia digestiva alta.					90%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los items.					90%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer asociación del consumo de AINES con hemorragia digestiva alta.					90%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90%
COHERENCIA	Entre los indices e indicadores.					90%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación observacional, analítico, retrospectivo, transversal.					90%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Es APLICABLE (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

90%

Lugar y Fecha: Lima, 23 Enero de 2019


 SARA AQUINO DOLGIER
 D.O. 23
 OFICIO DE ESTADÍSTICAS DEL PERÚ

Firma del Experto
 D.N.I N° 07498001
 Teléfono 993083992

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: *Vicman Zamora, Karla Alejandra*
 1.2 Cargo e institución donde labora: *Profesora de la GAMH*
 1.3 Tipo de Experto: Metadólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					95%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					95%
ACTUALIDAD	Esta de acuerdo a los avances la teoría sobre consumo de AINEs y hemorragia digestiva alta.					95%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					95%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					95%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer asociación del consumo de AINEs con hemorragia digestiva alta.					95%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos técnicos y científicos.					95%
COHERENCIA	Entre los ítems e indicadores.					95%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación: observacional, analítico, retrospectivo, transversal.					95%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%

Lugar y Fecha: Lima, 23 Enero de 2018



 Firma del Experto
 D.N.I N° *82247318*
 Teléfono *346346120*

Anexo 4: Matriz de consistencia

ALUMNO: Nestor Manuel Madalengoitia Tovar

ASESOR: MGs Karla Vizcarra Zevallos

LOCAL: San Borja

TEMA: CONSUMO DE AINES COMO FACTOR DE RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO VARICEAL EN PACIENTES DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ EN EL AÑO 2018

55

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: ¿Es el consumo de aines un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018?</p> <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son los AINEs que aumentan el riesgo de una HDA no variceal? 	<p>General: Identificar si el consumo de aines es un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018</p> <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar los AINEs que aumentan el riesgo de una HDA no variceal. 	<p>General: El consumo de AINEs es un factor de riesgo de hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018</p> <p>Específicas Hipótesis específica 1 H1: El consumo de AINEs aumenta el riesgo de una HDA no variceal.</p>	<p>Variable Independiente: Consumo de AINEs</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de consumo de AINEs • AINEs consumidos

<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es el tiempo de uso de AINEs que se relaciona a presencia de una HDA no variceal? • ¿Cuál es la relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal? • ¿Qué enfermedades tratadas con AINEs se relacionan con HDA no variceal? 	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar el tiempo de uso de AINEs que se relaciona a presencia de una HDA no variceal. • Determinar la relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal. • Determinar las enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal. 	<p>Hipótesis específica 2 H1: Existe un tiempo de uso de AINEs que se relaciona con una HDA no variceal.</p> <p>Hipótesis específica 3 H1: Existe relación entre el uso de antiulceroso y HDA no variceal.</p> <p>Hipótesis específica 4 H1: Existen enfermedades tratadas con AINEs que se relacionan con HDA no variceal.</p>	<p>Variable Dependiente: Hemorragia Digestiva Alta no variceal</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de HDA • Presentación clínica de HDA
<p align="center">Diseño metodológico</p>	<p align="center">Población y Muestra</p>		<p align="center">Técnicas e Instrumentos</p>
<p>- Nivel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correlacional <p>- Tipo de Investigación:</p>	<p>Población: Infinita</p> <p>Criterios de Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente de cualquier sexo y edad mayor de 18 años con diagnóstico endoscópico de hemorragia digestiva alta atendido en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2018. <p>Criterios de exclusión</p>		<p>Técnica: Recolección de datos secundarios</p> <p>Instrumento:</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Observacional • Analítico • Transversal • Retrospectivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con antecedente de cirrosis hepática, antecedentes de HDA, alcohólicos crónicos, hepatópatas, fumadores crónicos., • Pacientes con antecedente de HDA asociado a hipertensión portal • Paciente con historia clínica incompleta. <p>Tamaño de muestra: 180 pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal Casos: 90 pacientes con HDA no variceal Controles: 90 pacientes sin HDA</p> <p>Muestreo: No probabilístico</p>	Ficha de recolección de datos
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------