



ESTADO DE FUNDACION E INVESTACION MEDICA
AVE. LINCOLN Y AVE. FIDEL VELAZQUEZ
MONTERREY, N. L.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NORESTE
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES No. 25
MEDICINA INTERNA



CAUSAS DE SANGRADO DIGESTIVO ALTO ENTRE
POBLACION DE UN HOSPITAL RURAL

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ANGEL GABRIEL VARGAS RUIZ

ASESOR: DR. SALVADOR BORREGO CEDILO

MONTERREY, NUEVO LEON

FEBRERO 2005

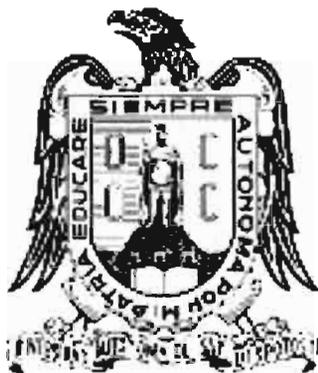
**Instituto Mexicano del
Seguro Social**

**Centro Médico Nacional
del Noreste**

**Hospital de Especialidades
número 25**



**Universidad Autónoma de
San Luis Potosí**



Causas de sangrado digestivo alto entre la población de un hospital rural

Trabajo de Investigación que
presenta a manera de Tesis el

Dr. Angel Gabriel Vargas Ruiz

Para obtener el título en la
especialidad de
Medicina Interna

Monterrey Nuevo León
Febrero 2005



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Centro Médico Nacional del Noreste
Hospital Regional de Especialidades número 25
Monterrey Nuevo León

Dr. Salvador B. Valdovinos Chávez
Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Salvador Borrego Cedillo
Médico especialista en Medicina Interna
Asesor de Tesis

Dra. Rosa Maria Elizondo Zapien
Jefe de la división de Educación en Salud

Dr. Angel Gabriel Vargas Ruiz
Residente de cuarto año de la especialidad de
Medicina Interna

Dr. Carlos Vázquez Martínez
Jefe de la división de Investigación en salud



UASLP
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ • México



Tesis de Postgrado

Para obtener el título en la especialidad
de
MEDICINA INTERNA

Presenta

Dr. Angel Gabriel Vargas Ruiz
Residente de Medicina Interna

Asesor:

Dr. Salvador Borrego Cedillo

Médico especialista de Medicina Interna

Hospital regional de especialidades número 25

Monterrey Nuevo León

México

Febrero 2005

Testimonio de gratitud

A Dios...

Por no apartarse nunca de mi lado...

A mi esposa, a mi hija, a mis padres...

Por ser el motor de mi vida...

Su amor, apoyo y paciencia, hoy permiten que logre una de mis más grandes metas...

Cada triunfo y cada logro son suyos también...

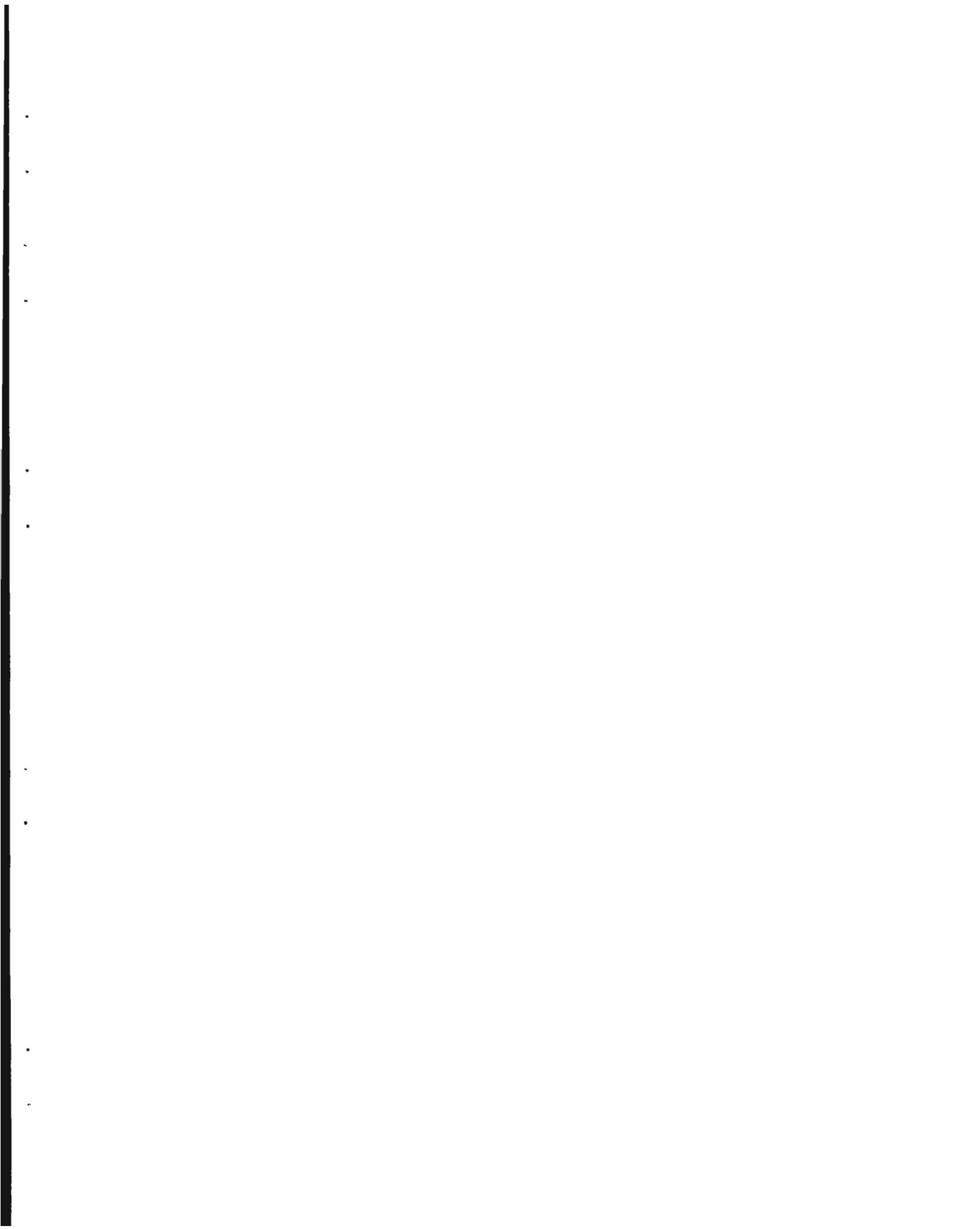
A mis maestros...

Que me han enseñado lo que los libros no dicen...

El éxito consiste en:

*Reír con frecuencia y mucho.
Merecer el respeto de personas inteligentes
y el afecto de los niños;
Ganar el reconocimiento
de los críticos honestos
y soportar la traición de los falsos amigos;
Gozar de la belleza;
Descubrir lo positivo de los demás;
Hacer un poco mejor al mundo,
dejando detrás de ti a un hijo bueno
o un jardín cultivado
o bien por que ayudaste a un pobre;
Saber que no viviste en vano...
y que gracias a ti
una persona pudo respirar
con más tranquilidad.
Esto es haber triunfado.*

Bessie Anderson



Abreviaturas usadas:

STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
HTDA	Hemorragia de tubo digestivo alto
CURE	Center for Ulcer Research and Education
HRE 25	Hospital de especialidades número 25 IMSS Monterrey NL
HGZ 6	Hospital General de Zona 6 IMSS San Nicolás de los Garza NL
HRO 41	Hospital rural "Oportunidades" 41 Cerritos SLP
BH	Biometría hemática
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
EPOC	Neumopatía obstructiva crónica
IC	Insuficiencia cardiaca
IAM	Infarto agudo al miocardio
EVC	Enfermedad vascular cerebral
IRC	Insuficiencia renal crónica
AINEs	Anti inflamatorios no esteroideos
ICOX2	Inhibidores de la Ciclooxygenasa 2
Hb	Hemoglobina

Índice

- I Título
- II Introducción
- III Materiales y métodos
- IV Resultados
- V Conclusiones
- VI Bibliografía
- VII Anexos

I Título

**Causas de sangrado digestivo alto entre
la población de un hospital rural**

II Introducción

El sangrado digestivo alto se define como aquel que se origina en el tubo digestivo que queda por arriba del ángulo de Treitz (esófago, estómago y duodeno) y que clínicamente se manifiesta como hematemesis o melena. En las grandes ciudades y en hospitales de segundo nivel de atención se calcula una incidencia de 100 casos por cada 100,000 habitantes /año, aunque esta cifra ha registrado un incremento en los últimos tiempos. Esto es debido sobre todo al envejecimiento de la población y a otros factores como el empleo generalizado y en veces automedicado de antiinflamatorios no esteroideos que tienen una conocida capacidad gastrolesiva. Por otro lado, a pesar de los avances en endoscopia, en técnicas diagnósticas y terapéuticas para el sangrado digestivo, la mortalidad por esta causa permanece entre el 10 y 14 %, afectando sobre todo a pacientes de edad avanzada, con enfermedades asociadas o aquellos pacientes que resangran. La mortalidad ha llegado a ser tan baja como 1% en los pacientes jóvenes, sin enfermedades concomitantes.

El espectro clínico de la hemorragia digestiva es muy amplio, por la diversidad de sitios y causas, así, el sangrado digestivo alto tiene distintas formas de presentación; a la hematemesis se le define como el vómito de sangre fresca, a la melanemesis o vómito en posos de café se le define como la salida de sangre digerida de color café oscuro y la melena consiste de una evacuación color negro, olor característico y consistencia disminuida. Para que esta última exista debe haber en la luz del intestino al menos 50 mL de sangre.

El sangrado digestivo alto también puede manifestarse como un sangrado oculto en heces, cuando la cantidad es menor de la necesaria para que exista melena.

La etiología del sangrado digestivo alto varía con las características de la población estudiada, el hospital de que se trate y la localización geográfica del mismo.

Se mencionan a continuación las enfermedades que pueden ocasionar sangrado digestivo alto:

La esofagitis es causa frecuente de pérdida oculta de sangre y es poco frecuente que ocasione sangrado agudo. Por lo común se debe a enfermedad ácido péptica y reflujo gastro esofágico.

El desgarro de Mallory Weiss consiste en la lesión de la mucosa de la unión gastro esofágica, lo mas común es que sea hacia el lado de la mucosa gástrica, y es originado por arqueo intenso al vomitar, aunque este antecedente se recoge solo en el 30 % de los casos.

La hipertensión portal puede ser la causa subyacente en varias lesiones que originan sangrado digestivo alto; várices esofágicas o gástricas, gastropatía hipertensiva portal, etc. La hemorragia por várices es de gran cantidad, y compromete la vida del paciente por deterioro hemodinámico, a diferencia de la gastropatía hipertensiva, cuyo sangrado no suele ser tan agresivo.

La enfermedad ulcerosa péptica es una de las causas mas comunes, su localización habitual es el duodeno, que duplica en frecuencia a la localización gástrica. Las úlceras sangran cuando sus vasos se erosionan y por la disposición de la vasculatura gástrica, las mas dadas a sangrar son las que se localizan en la curvatura menor del estomago o en la pared posteroinferior del bulbo duodenal.

Existen varios factores predisponentes que es importante mencionar en cuanto a la enfermedad ulcerosa péptica; la hiperacidez gástrica, la infección por *Helicobacter pylori* y el uso de AINEs. La incidencia de sangrado por úlcera péptica se ve incrementada en presencia de enfermedades crónicas como EPOC, cirrosis, enfermedad vascular cerebral, cáncer, etc; y con el uso de medicamentos como los AINEs, los glucocorticoides, recientemente el alendronato y otros. Los anticoagulantes facilitan el sangrado al alterar la hemostasis. El alcohol puede potencializar los efectos nocivos de cualquiera de estos fármacos. El síndrome de Zollinger Ellison es una causa de aumento en la secreción de ácido gástrico, que ocasiona ulceraciones múltiples y de localizaciones atípicas, con riesgo incrementado de sangrado digestivo.

La gastritis erosiva es también una de las principales causas de sangrado del tubo digestivo alto, consiste en el daño a la mucosa gástrica que no va mas allá de la *muscularis mucosae* y que no afecta ninguno de los vasos de gran calibre de la pared gástrica. La gastritis erosiva esta causada por exposición a etanol o AINEs y también es frecuentemente vista en enfermos críticos, sometidos a estrés severo, con fallas orgánicas que ocasionan isquemia de la mucosa gástrica y daño de la misma.

Las neoplasias son causa rara de sangrado digestivo alto agudo, mas bien, ocasionan sangrado digestivo crónico y oculto, que lleva al paciente a la anemia. El tumor que mas comúnmente ocasiona STDA es el adenocarcinoma gástrico.

La lesión de Dieulafoy es rara, se localiza mas comúnmente en la zona proximal del estómago, cerca de la unión esófago gástrica, y consiste de un vaso arterial que conserva su gran calibre hasta llegar a la mucosa gástrica, a la cual puede erosionar rompiéndose el vaso hacia la luz gástrica. Es un sangrado masivo y recurrente.

Las malformaciones vasculares, ectasias, hemangiomas y la telangiectasia hemorrágica hereditaria son causas muy raras de sangrado de tubo digestivo alto.

Presentamos enseguida a manera de introducción los resultados de estudios que se han hecho con la finalidad de conocer las causas de sangrado de tubo digestivo alto en distintas poblaciones, iniciamos con grandes series mundiales y concluimos con pequeñas series en el estado de Nuevo León.

En un estudio llevado a cabo en Los Angeles por el Center for Ulcer Research and Education (CURE) Hemostasis research Group, con 948 pacientes, se encontraron las siguientes causas de sangrado digestivo alto:

Enfermedad ulcerosa péptica	55%
Várices esofágicas	14%
Malformaciones vasculares	6%
Síndrome de Mallory Weiss	5%
Tumores	4%
Erosiones	4%
Lesión de Dieulafoy	1%
Otras	11%

En un estudio del HGE 25, de 4883 casos recopilados de 1995 a 2002, se encontró que la hemorragia provenía de esófago en 27.22 % de los casos, estómago en un 55.86 % y duodeno en 17.10 % y que la principal causa es la enfermedad erosiva de la mucosa gástrica:

Gastropatía erosiva	24.41 %
Úlcera gástrica	16.93 %
Várices de esófago	15.87 %
Úlcera duodenal	12.73 %
Gastropatía portal	9.64 %
Várices gástricas	4.09 %
Esofagitis péptica	3.80 %
No determinado	3.30 %
Neoplasias	2.23 %
Mallory- Weiss	1.88 %
Malformaciones vasculares	1.34%

En el HGZ 6 de San Nicolás de los Garza NL, se realizó un estudio con 126 pacientes, incluyéndose los años 2000 y 2001, encontrando a la úlcera péptica como causa de la mayoría de los sangrados digestivos altos, con un 29.27 % de los casos, siendo el sexo masculino el más afectado con el 63.28 % de los casos. La edad predominante fue la séptima década de la vida.

El diagnóstico de sangrado digestivo alto es clínico, y se realiza en los servicios de urgencias mediante la verificación de la melena o la hematemesis, sin embargo, para su diagnóstico etiológico y su tratamiento es indispensable la endoscopia digestiva alta. La esófago gastro duodenoscopia endoscópica es actualmente la técnica diagnóstica de elección, dejando atrás otros procedimientos como la serie esófago gastro duodenal con bario. Existe consenso acerca de que, para obtener la máxima rentabilidad diagnóstica, la endoscopia debe ser temprana, es decir en la primeras 24 horas, sin embargo en nuestro medio la hora de hacer la endoscopia depende más del juicio clínico y del estado del paciente, ya que no es un recurso con el que se disponga inmediatamente.

El hospital rural número 41 de Cerritos SLP es un hospital rural de primer y segundo nivel de atención, que cuenta con las especialidades médicas troncales, entre ellas la Medicina Interna. Un motivo muy común de ingreso hospitalario y de traslados al siguiente nivel de atención son las enfermedades digestivas, y entre ellas el sangrado digestivo alto.

En población de un hospital rural, no existe conocimiento de las causas más comunes de hemorragia digestiva alta, y tampoco de las características de los pacientes con esta entidad nosológica, a pesar de que es un motivo frecuente de atención en los servicios de Urgencias y Medicina Interna.

El objetivo general de este estudio es determinar las causas de sangrado digestivo alto en un hospital rural.

III Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, teniendo como universo de trabajo al total de pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna o Urgencias del HRO 41 de Cerritos SLP de Julio 2003 a Julio 2004, con el diagnóstico de sangrado digestivo alto.

En este período de tiempo fueron 38 pacientes los que se ingresaron con este diagnóstico, pero en 6 de ellos no fue posible realizar estudio endoscópico, por lo que quedaron fuera del estudio.

Se consultaron los expedientes de 32 pacientes, y por cada uno se llenó una cédula de captación de datos.

La cédula de captación de datos fue diseñada para conocer los datos generales del paciente, edad, sexo, enfermedades concomitantes (como DM, HAS, EPOC, IRC, ICC, etc), antecedentes digestivos (de úlcera péptica, gastritis, várices esofágicas, etc), medicación digestiva previa (como omeprazol, ranitidina, antiácidos, procinéticos, etc), antecedentes de HTDA, toma previa de agentes gastrolesivos (principalmente AINEs, esteroides, alcohol, etc), número de fármacos gastrolesivos y días de tratamiento con los mismos.

También se registró el tiempo de evolución entre la primera manifestación del sangrado y el ingreso del paciente al hospital, la forma de presentación de la hemorragia, el número de episodios de hemorragia, los síntomas acompañantes (debilidad mareo, síncope, etc), los signos vitales al ingreso, la presencia de choque al ingreso, la presencia de estigmas de hepatopatía crónica (hipertrofia de parótidas, atrofia de maseteros, puntos rubí en tórax, telangiectasias, palmas hepáticas, dedos hipocráticos, ascitis, red venosa colateral en abdomen, etc), citometría hemática (hemoglobina), lesión endoscópica observada y requerimientos transfusionales.

La información contenida en las cédulas se concentró en una hoja de cálculo y de ella se obtuvo la información que a continuación se presenta, comparándola con otros estudios que se comentan.

IV Resultados

En cuanto a la edad, la mayoría de los pacientes se sitúan en la 7 y 8 década de la vida (61 a 80 años), con 13 pacientes (40.62 %), seguidos de cerca por el grupo de edad que va de 41 a 60 años con 9 pacientes (28.12 %) y por el grupo de pacientes mayores de 81 años con 6 pacientes (18.75 %). El grupo de edad de los 21 a 40 años fue el que tuvo solo 4 pacientes (12.5 %), y no hubo casos en menores de 20 años (gráfica 1).

El 71.8 % estuvo formado por hombres (23 pacientes) y un 28.12 % por mujeres (9 pacientes) (gráfica 2).

El 62.5 % (20 pacientes) era portador de alguna enfermedad crónica, las más comunes la DM, HAS, EPOC, IC o IRC, y un 75 % (24 pacientes) tenía algún antecedente digestivo, los más comunes la úlcera péptica con 11 pacientes (34.7 %), la gastritis con 6 pacientes (18.5 %) y las várices esofágicas con 5 pacientes (15 %). La mayoría de los pacientes no habían sufrido antes episodios de sangrado digestivo (22 pacientes [68.7 %]) y el resto si lo habían presentado como antecedente (10 pacientes [31.2 %]).

El 75 % tenía el antecedente de uso o abuso de algún agente gastrolesivo, entre ellos principalmente los AINEs (12 pacientes [37.5 %]), alcohol (8 pacientes [25 %]) y glucocorticoides (4 pacientes [12.5 %]) (gráfica 3).

El 75% (24 pacientes) usaba un solo agente gastrolesivo, el 25% (8 pacientes) restante consumía 2 a 3 gastrolesivos de forma simultánea (varios AINEs o AINE + esteroide o alcohol + AINE) y de estos que consumían gastrolesivos, el 70% (17 pacientes) lo hizo por años, el 28 % (7 pacientes) por meses y solo 8% (2 pacientes) por algunos días. Solo 25 % (8 pacientes) del total de los pacientes refirió consumo crónico de alcohol.

En cuanto al episodio de sangrado digestivo, al momento de acudir al hospital, 18 pacientes (56.25 %) tenían menos de 1 día de evolución, 8 pacientes (25 %) acudieron entre el segundo y el tercer día de evolución y solo 6 pacientes (18.7 %) dejaron transcurrir mas de 3 días antes de acudir al hospital en busca de atención médica.

Tiempo en horas de evolución	Número y porcentaje
< de 24 hrs	18 (56.25 %)
24 a 72 hrs	8 (25 %)
> de 72 hrs	6 (18.7 %)

La forma de presentación más común fue la melena, con 16 pacientes (50 %), seguida por el vómito en posos de café con 10 pacientes (31.25 %), seguido por la hematemesis con 5 pacientes (15.62 %) y la presentación menos común fue la hematoquecia, presente en solo 1 paciente (3.1 %) (gráfica 4).

El 75% (24 pacientes) no tuvo mas manifestaciones que el sangrado mismo, del resto, 22 % (7 pacientes) tuvo mareos, diaforesis y solo 3.1% presento síncope (1 paciente).

V Conclusiones

Existe diferencia en los porcentajes de las causas de sangrado digestivo alto dependiendo de la población estudiada, aunque las causas principales siguen siendo las mismas. A manera de resumen colocamos los resultados encontrados por nosotros en población rural, comparándolos con los encontrados en la serie CURE de Los Angeles en EUA y la serie nacional llevada a cabo en medio urbano, comentadas en la introducción:

Causa	CURE (Los Angeles)	HRE 25 (Mty NL)	HRO 41 (Cerritos SLP)
Úlcera péptica	55 %	29.6 %	36 %
Várices esofágicas	14 %	19.9 %	21%
Malformaciones vasculares	6 %	1.3 %	0 %
Mallory Weiss	5 %	1.8 %	0 %
Neoplasias	4 %	2.2 %	3 %
Gastritis erosiva	4 %	24.4 %	26 %
Esofagitis	¿?	3.8 %	3 %
No determinado	¿?	3.3 %	6 %

Los resultados obtenidos en México son distintos de los de la serie de EUA principalmente en el mayor número de casos de gastritis erosiva y de várices esofágicas aquí en nuestro país, y la disminución del porcentaje de casos de úlcera péptica.

Lo anterior puede estar en relación con el uso indiscriminado que en nuestro medio se tiene de agentes gastrolesivos como los AINEs, incluso combinados en ocasiones con glucocorticoides. Otro motivo es el consumo de bebidas alcohólicas de forma habitual entre nuestra gente. Entre los pacientes de nuestra serie se encontró uso de agentes gastrolesivos hasta en el 75%, y la gran mayoría por periodos de años o meses.

El consumo de AINEs se ha convertido en el factor de riesgo mas importante para sangrado de tubo digestivo alto en los últimos años, el mecanismo se ha relacionado con la inhibición de la producción de prostaglandinas gastro protectoras como resultado de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX1). La aspirina por su parte incrementa aun mas el riesgo de sangrado por su efecto antiagregante plaquetario.

Se mencionan a continuación algunos de los estudios clínicos que demuestran el incremento del STDA en pacientes que consumen Aspirina y otros AINEs, así como el caso de los mas recientes ICOX2.

Riesgo de STDA durante el tratamiento con Aspirina

Estudio	Dosis de Aspirina (mg)	Pacientes que tuvieron STDA / total de pacientes tratados		RR
		Placebo	Aspirina	
AMIS 1980	1000/día	65 /2257	111 /2267	1.7
UK-TIA 1988	300/día	7 /814	12 /806	1.6
UK-TIA 1988	1200/día	7/ 814	19 /815	2.8
PHS 1989	325 / día	274 /11034	402 /11037	1.8
SALT 1991	75/ día	4 /684	11 /676	—

AMIS, Aspirin Myocardial Infarction Study; PHS, Physicians' Health Study; SALT, Swedish Aspirin Low-dose Trial; UK-TIA, United Kingdom Transient Ischaemic Attack (trial), RR riesgo relativo.

Los estudios que la tabla anterior menciona fueron diseñados para evaluar la utilidad de la aspirina en el IAM o en el íctus y no para buscar el riesgo de STDA entre consumidores de Aspirina, sin embargo, al evaluar la relación entre la incidencia de sangrado en el grupo tratado contra el grupo control, se desprende un Riesgo relativo que en todos los casos es mayor a 1, indicando un incremento en la incidencia de STDA entre el grupo de pacientes usuarios de Aspirina.

Con los AINEs distintos a la aspirina pasa algo similar, aunque los riesgos relativos son aun mas elevados. En la siguiente tabla se muestran 4 estudios en los cuales se compararon AINEs como el diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y ketorolaco contra placebo, demostrando en todos estos un incremento en el riesgo de sufrir STDA como se muestra en los RR mayores a 1.

STDA en pacientes que usan AINEs

Estudio	Incidencia (%)		RR
	AINEs	Placebo	
Griffin 1991	481/1415 (34)	918/7063 (13)	4.1
Rodríguez 1994	241/1457 (17)	365/10,000 (4)	4.7
Rodríguez 1998	277/1505 (18)	761/16,672 (5)	4.1
Lanas 2000	520/1122 (46)	229/2231 (10)	7.4

De esta manera los distintos AINEs se han clasificado de acuerdo con el riesgo que tienen de ocasionar STDA:

Riesgo bajo	Ibuprofeno Diclofenaco
Riesgo intermedio	Indometacina Naproxeno Sulindaco Aspirina
Riesgo alto	Tolmetin Ketoprofeno Piroxicam

Los estudios de STDA entre usuarios de ICOX2 muestran protección para tal efecto adverso con estos medicamentos en comparación a los AINEs, con RR menores de 1.

STDA en pacientes con inhibidores de COX 2 vs AINEs

Estudio	Incidencia de STDA		RR
	ICOX-2	AINEs	
Bombardier 2000	14/4047	35/4029	0.40
Silverstein 2000	10/3987	20/3981	0.53

No hay grandes diferencias al comparar el medio urbano con el rural y a pesar de que en este último existe mayor prevalencia de enfermedad hepática por alcohol, no se encontró aumento de los casos de várices esofágicas sangrantes. En ambos medios la causa principal es la enfermedad ulcerosa péptica y la gastritis erosiva.

Al igual que en otras series, la principal manifestación de STDA es la melena y el vómito en posos de café. La edad de mayor presentación tampoco fue distinta, afectándose mas los adultos mayores (61 a 80 años).

VI Bibliografía

- 1.- González Uribe et al. **CAUSAS DE SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO (STDA) EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N° 6 IMSS.** Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición UANL 2002
- 2.- Solís Galindo, Téllez Hernández et al. **ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN MÉXICO: ANÁLISIS DE MAS DE 4000 CASOS.** Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición UANL 2003.
- 3.- Peng Xiaowei; Chendang, Linzhen Wang; et al. **AN ANALYSIS OF 8351 CASES UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.** Journal of Gastroenterology & Hepatology. 19 (Supplement 5):A528, October 2004.
- 4.- Wassef, Wahid. **UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.** Current Opinion in Gastroenterology. 20(6):538-545, November 2004.
- 5.- Thomopoulos, Konstantinos C a; Vagenas, Konstantinos A b; Vagianos, Constantine et al. **CHANGES IN AETIOLOGY AND CLINICAL OUTCOME OF ACUTE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING DURING THE LAST 15 YEARS.** European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 16(2):177-182, February 2004.

- 6.- Widjojo, Julianto. **UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING INDUCED BY NSAIDS.** Journal of Gastroenterology & Hepatology. 18 (Supplement 1):A46, September 2003.
- 7.- Jaramillo JL, Poyato A, Gálvez C, Miño G. et al. **LAS HEMORRAGIAS DIGESTIVAS.** Encuesta nacional. Rev Esp Enf Digest 1991; 79:239-245
- 8.- Javier Montero Pérez y Paloma del Campo Vázquez. **PREDICCIÓN CLÍNICA DE LOS SIGNOS ENDOSCÓPICOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA ACTIVA O RECIENTE.** Med Clin (Barc) 2003; 120 (16) 601-607.
- 9.- Samir P. Desai MD. **CLINICIAN'S GUIDE TO DIAGNOSIS.** Chapter 20: Hematemesis and / or melena. 2001 Lexi Comp.
- 10.- Vargas E. Et al. **ASSESSMENT OF HOSPITAL COSTS RELATED TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGES IN PATIENTS CONSUMING NON STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.** *Rev Esp Enferm Dig* - 01-JUN-2001; 93(6): 390-7
- 11.- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: **GASTROINTESTINAL TOXICITY WITH CELECOXIB VS. NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS; THE CLASS STUDY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. CELECOXIB LONG-TERM ARTHRITIS SAFETY STUDY.** JAMA 284:1247, 2000.

12.- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al: **COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.** N Engl J Med 343:1520, 2000.

13.- Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al: **NITROVASODILATORS, LOW-DOSE ASPIRIN, OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, AND THE RISK OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.** N Engl J Med 343:834, 2000.

14.- Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L: **RISK OF HOSPITALIZATION FOR UPPER GASTROINTESTINAL TRACT BLEEDING ASSOCIATED WITH KETOROLAC, OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, CALCIUM ANTAGONISTS, AND OTHER ANTIHYPERTENSIVE DRUGS.** Arch Intern Med 158:33, 1998.

15.- Garcia Rodriguez LA, Jick H: **RISK OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND PERFORATION ASSOCIATED WITH INDIVIDUAL NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.** Lancet 343:769, 1994.

16.- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al: **NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG USE AND INCREASED RISK FOR PEPTIC ULCER DISEASE IN ELDERLY PERSONS.** Ann Intern Med 114:257, 1991.

17.- The Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: **THE ASPIRIN MYOCARDIAL INFARCTION STUDY: FINAL RESULTS.** Circulation 62:V79, 1980.

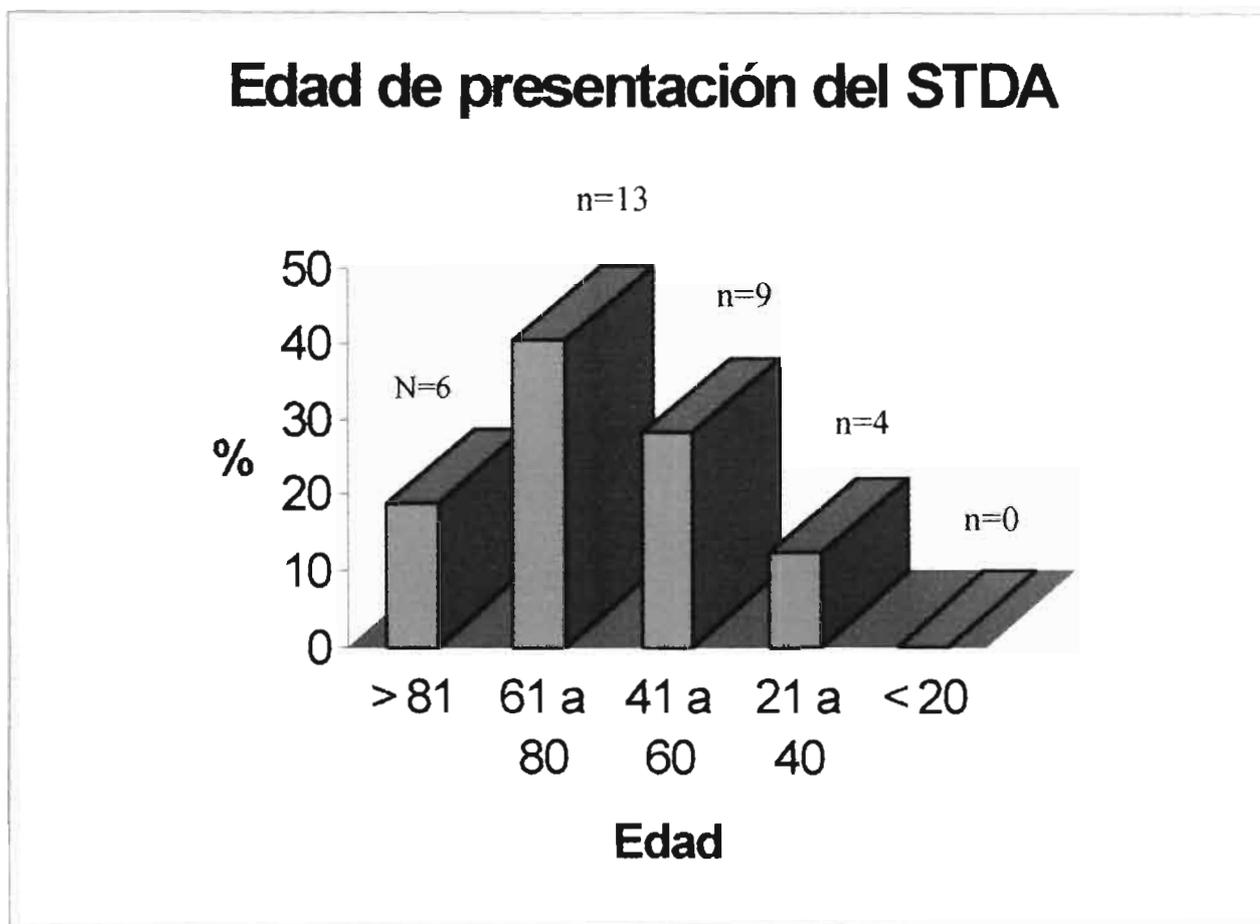
18.- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: **FINAL REPORT ON THE ASPIRIN COMPONENT OF THE ONGOING PHYSICIANS' HEALTH STUDY.** N Engl J Med 321:129, 1989.

19.- The SALT Collaborative Group: **SWEDISH ASPIRIN LOW-DOSE TRIAL (SALT) OF 75 MG ASPIRIN AS SECONDARY PROPHYLAXIS AFTER CEREBROVASCULAR ISCHAEMIC EVENTS.** Lancet 338:1345, 1991.

20.- García Rodríguez. **VARIABILITY IN RISK OF GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS WITH DIFFERENT NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.** Am J Med. 1998 Mar 30;104(3A):30S-34S

VII Anexos

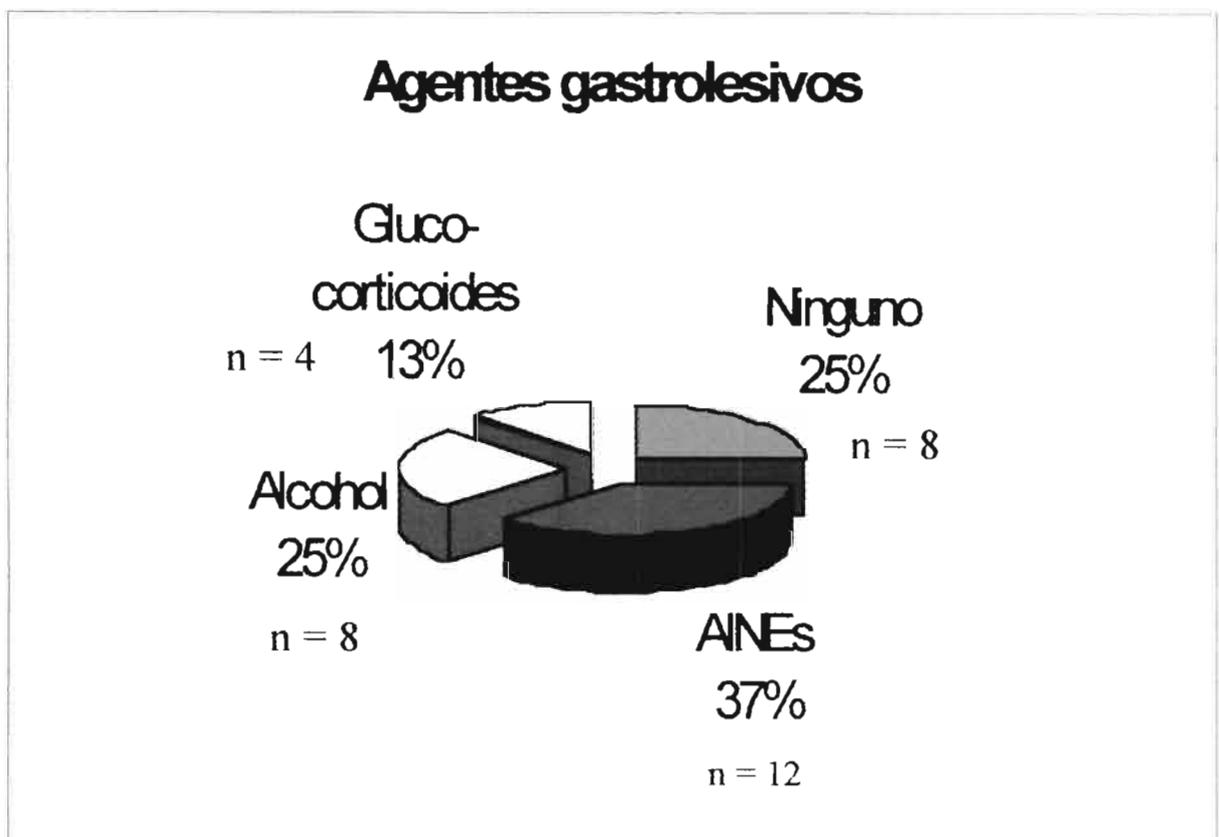
Gráfica 1



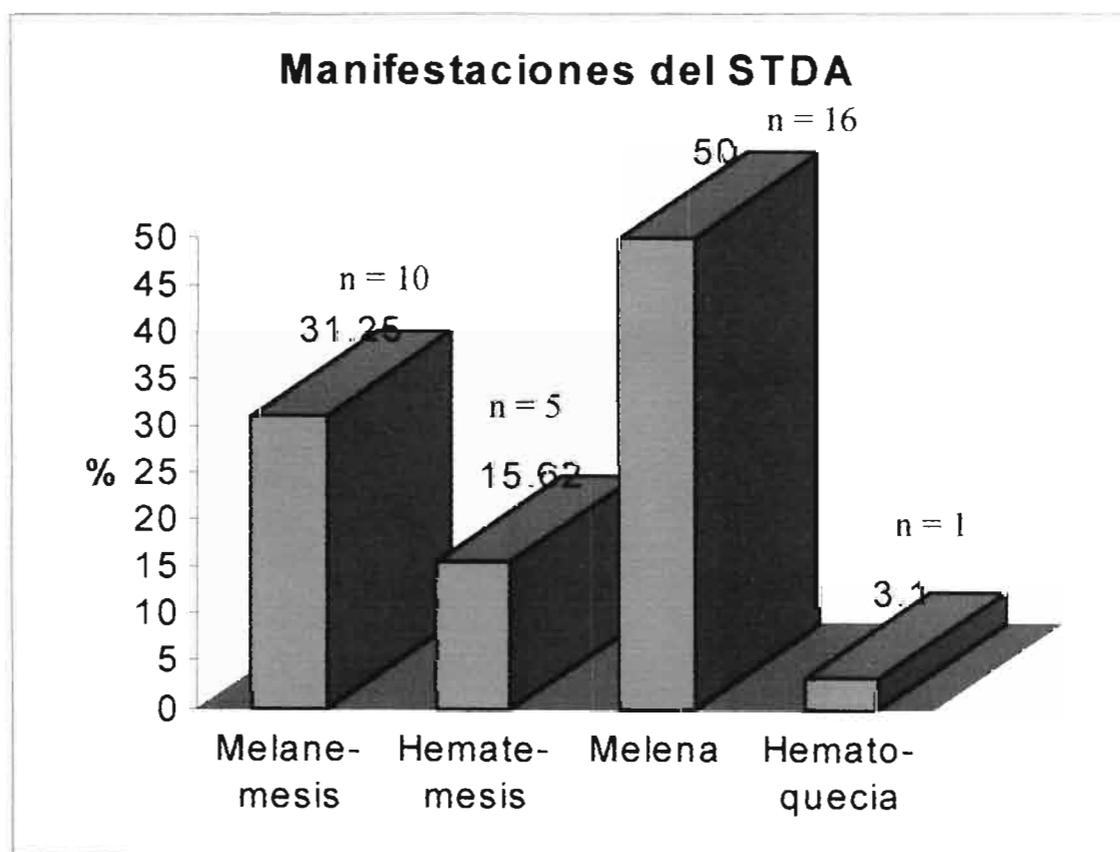
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5

