

FACTORES ASOCIADOS A SANGRADO DIGESTIVO ALTO. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO Dr. ARNULFO ARIAS MADRID. PANAMÁ. ABRIL – SEPTIEMBRE. 2009.

FACTORS ASSOCIATED WITH UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. GASTROENTEROLOGY DEPARTMENT. COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO Dr. ARNULFO ARIAS MADRID. PANAMÁ. ABRIL – SEPTIEMBRE. 2009.

*Denis, Bernardino; *Trejos, Julissa; *Tong, Victoria; *Miranda, Masciel; *Torres, Maxcely; *Melillo, Francesco; *Ileana, Pérez; *Rodríguez, Cecibel; *Sánchez, Ana Gloria, *Solís, José.

*Estudiantes del IX semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Recibido: 7 de mayo de 2011

Aceptado: 7 de abril de 2012

Denis B, Trejos J, Tong V, Miranda M, Torres M, Melillo F, Pérez I, Rodríguez C, Sánchez AG, Solís J. Factores asociados a sangrado digestivo alto. Servicio de Gastroenterología. Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panamá. Abril-Septiembre. 2009. Rev méd cient. 2011; 24(1):4-11.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El sangrado digestivo alto es un problema frecuente de salud en el mundo y se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etarios. En nuestro país no existe información actualizada publicada sobre este tema y se hace necesario conocer nuestra realidad acerca de los factores asociados a sangrado digestivo alto. El objetivo general del estudio es demostrar la asociación de las variables seleccionadas con el sangrado digestivo alto en pacientes hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

MÉTODOS: Estudio de casos y controles no pareados 1:1, muestra de 154 pacientes para un nivel de confianza del 90% y un poder de 80, los casos y controles correspondían a pacientes atendidos en la sala de gastroenterología y medicina, respectivamente. Se realizó revisión de expedientes utilizando un formulario para anotar los datos.

RESULTADOS: La asociación de sangrado digestivo alto con edades mayores a 59 años obtuvo un $X^2=2,62$ con OR de 0,589 (IC 0,31-1,12). El sexo masculino presentó un $X^2=1,7$ con un OR=1,5 IC (1,12-6,28) la utilización de glucocorticoides obtuvo un $X^2=0,53$ con un OR de 0,5838 (IC 0,1345 – 2,5332). La relación con el consumo de anticoagulantes orales demostró un $X^2=1,02$ con un OR de 0,3246 (IC 0,033 – 3,1914). La utilización de antiinflamatorios no esteroideos obtuvo un $X^2=5,14$ con un OR 2,65 para un intervalo de confianza de 1,12-6,28. El tabaquismo obtuvo un $X^2=1,68$ con un OR 1,6238 (IC 0,7781 – 3,3888) y el etilismo demostró un $X^2=0,03$ con un OR 0,9287 (IC 0,4369 – 1,9740).

CONCLUSIÓN: Encontramos que el uso de AINES es un importante factor de riesgo para la población estudiada. Las demás variables no demostraron asociación individual con la presentación de sangrado digestivo alto.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia gastrointestinal, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, anticoagulantes.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Upper digestive bleeding is a frequent health problem worldwide and it's considered a main cause of morbidity and mortality that affects all age groups. Nowadays physicians in Panama base this pathology according to worldwide risk factors. We do not have updated information about this topic in Panama. New studies are needed to establish the Panamanian factors associated with upper gastrointestinal bleeding. The objective of this study is demonstrate the association between the variables and the upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients in the gastroenterology ward at Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

METHODS: We made a study about cases and not matched pair controls with a 1:1 proportion; sample of 154 patients, confidence level=90% and power=80. Cases and controls were treated in the Gastroenterology and Medicine room, respectively. Data collection was retrieved from patients' files with a form developed by the investigators.

RESULTS: Results from upper digestive bleeding associated with patients over 59 years showed $X^2 =2,6$ with OR of 0,589 (IC 0,31-1,12). Male patients showed $X^2 =1,7$ with OR=1,5 IC(1,12-6,28). Use of glucocorticoids showed $X^2 =0,53$ with an OR of 0,5838 (IC 0,1345 – 2,5332). Association to the consumption of oral anticoagulants showed $X^2 =1,02$ with OR of 0,3246 (IC 0,033 – 3,1914). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs showed $X^2 =5,14$ with OR 2,65 for an interval of confidence of 1,12-6,28. Tobacco smoking showed $X^2 =1,68$ with OR 1,6238 (IC 0,7781 – 3,3888) and alcoholism showed $X^2 =0,03$ with an OR of 0,9287 (IC 0,4369 – 1,9740).

CONCLUSION: The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is an important risk factor for the studied population. Other variables didn't show individual association with upper digestive bleeding.

KEY WORDS: gastrointestinal hemorrhage, nonsteroidal anti-inflammatory agents, anticoagulants.

Factores asociados a sangrado digestivo alto. Servicio de Gastroenterología. Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panama. Abril-Septiembre 2009 by Bernardino Denis, Julissa Trejos, Victoria Tong, Masciel Miranda, Maxcely Torres, Francesco Melillo, Ileana Pérez, Cecibel Rodríguez, Ana Gloria Sánchez, José Solís is licensed under a

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.



INTRODUCCIÓN

Se define como hemorragia digestiva alta aquella que se origina en una lesión situada proximal al ángulo de Treitz. Clínicamente, se manifiesta en forma de hematemesis de sangre fresca o en «poso de café», de melenas, de ambas o, con menor frecuencia, como hematoquezia. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta no varicosa es la úlcera péptica gastroduodenal, que representa alrededor del 70% de los casos, pero también puede ser debida a lesiones agudas de la mucosa gástrica, esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss, tumores o lesiones vasculares.^{1,2}

El sangrado digestivo alto (SDA) es un problema frecuente de salud en el mundo y es considerada como causa mayor de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etarios, pero su incidencia es difícil de determinar a pesar de la gran cantidad de reportes que se encuentran en la literatura médica. En los Estados Unidos de América, es una condición médica común con una alta mortalidad y con altos costos de cuidado médico.³

Estudios realizados informan que su incidencia global en los países occidentales varía de 50 a 170 por cada 100 000 habitantes y representa aproximadamente 50 hospitalizaciones por cada 100 000 pacientes ingresados.^{4, 5} En los Estados Unidos, anualmente, 100 000 pacientes son admitidos a los hospitales para terapia por sangrado digestivo alto. La enfermedad por úlcera péptica es la causa más común de esta condición. Sin embargo, la proporción de casos causados por enfermedad por úlcera péptica han disminuido. Se cree que esta disminución es debida al uso de terapia con inhibidores de la bomba de protones y de la terapia contra *Helicobacter pylori*.^{3,6,7,8} En un estudio realizado en España que involucró todo el país, el SDA fue seis veces más común que la hemorragia digestiva baja.³

La mortalidad global del SDA oscila en la mayoría de las series entre 8% y 12%. A pesar de los avances en

el conocimiento, diagnóstico y tratamiento, esta no ha variado sustancialmente en los últimos 30 años, lo que obedece a múltiples y diversas circunstancias, entre las que se encuentran: el incremento de la edad en pacientes con SDA, y que los adelantos en los métodos diagnósticos y terapéuticos han tenido poca repercusión en sangrados por várices esofágicas y de origen desconocido.^{9,10}

A nivel mundial se ha observado que pacientes que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son más propensos a presentar sangrado digestivo alto, acompañado de otras afecciones como: úlcera duodenal, gastroduodenitis aguda, gastritis aguda y úlcera gástrica. Es importante señalar que el diagnóstico de SDA se realiza por la presencia de melena con o sin hematemesis y sumado a esto una endoscopia.^{1,11,12,13,14,15,}

Se infiere que los mayores de 56 años son los más frecuentemente afectados, el hábito de fumar, la ingesta de café o té y los antecedentes de gastroduodenopatía han demostrado estar asociados con este cuadro. Se ha visto que la úlcera duodenal está relacionada a grupos de edades más jóvenes y la gástrica a los ancianos. El riesgo es mayor en hombres, personas de 60 años o más. No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa al asociar magnitud del sangrado con el tipo individual de antiinflamatorios no esteroideo. Exponer la frecuencia etiológica basado en el diagnóstico por endoscopia y correlacionar la edad con las etiologías más frecuentes del sangrado digestivo alto, así como identificar que los pacientes que consumen AINES con cierta frecuencia tienen mayor riesgo de padecer SDA, son los objetivos principales de este trabajo.^{1,3,12}

Desde principios de siglo XX se conocen los efectos lesivos de los AINES sobre la mucosa gástrica, y son la hemorragia digestiva alta y la perforación, los efectos secundarios gastrointestinales más graves. El uso del ácido acetil salicílico (un tipo de AINES) a dosis bajas se ha generalizado en los últimos años

para la profilaxis de las enfermedades cerebro vasculares, lo cual es una gran problemática en estos pacientes. Se han realizado distintos ensayos en varios países para demostrar su efecto terapéutico y en ellos se ha comprobado que aún a dosis bajas ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de sangrado digestivo.^{4,7}

El uso de AINES se ha incrementado en los últimos años. La relación entre AINES e injuria gastroduodenal está bien establecida. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal relacionada a AINES es de 15-20%; más del 50% cursan asintomáticas, complicándose con hemorragia o perforación en 1-3%. Los factores de riesgo ulcerogénico son edad avanzada, uso simultáneo de tabaco, alcohol, esteroides o anticoagulantes.^{1,16,17,18}

En un meta-análisis que utilizaba estudios de asociación (Casos y controles, cohortes) entre AINES y sangrado digestivo alto dio como resultado que los mismos tenían un RR de 3.8 (95% CI, 3.6 ± 4.1) de presentar la patología.^{4,19}

Nuestra hipótesis de nulidad fue que las variables sexo, edad, consumo de AINES, uso de anticoagulantes orales, alcoholismo, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, estaban asociadas al sangrado digestivo alto.

El objetivo general del estudio fue demostrar la asociación de las variables seleccionadas y el sangrado digestivo alto en pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología del C.H.M.Dr.A.A.M desde abril hasta septiembre del 2009 y específicamente se deseaba cuantificar el grado de asociación de cada variable al sangrado digestivo alto además de determinar cuál de los factores de riesgo a estudiar es el que presentaba mayor predisposición al desarrollo de sangrado digestivo alto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción del área de estudio:

El área de estudio de la investigación fue la sala de Gastroenterología y sala de medicina del C.H.M.Dr.A.A.M.

Tipo de estudio:

El estudio que se realizó fue de casos y controles, no pareado, con una proporción de 1:1.

Universo y Muestra:

El universo del estudio se compuso por la población hospitalaria del C.H.M.Dr.A.A.M. Se delimitaron 2 grupos para el estudio de casos y controles:

- + El primer grupo, se compuso por los pacientes diagnosticados con sangrado digestivo alto en la sala de Gastroenterología del C.H.M.Dr.A.A.M. en los meses de abril a septiembre de 2009 (casos)
- + El segundo grupo estuvo compuesto por pacientes hospitalizados en la sala de Medicina Interna del C.H.M.Dr.A.A.M. en los meses de abril a septiembre de 2009 que no presentaban sangrado digestivo alto (controles).

Se utilizó el programa StatCalc para calcular la muestra y para un nivel de confianza del 90%, un poder de 80 y utilizando un OR: 2.43; se necesitaba una muestra de 154 pacientes 77 casos y 77 controles.

Muestreo:

Se obtuvieron todos los expedientes de los pacientes que entraban en el estudio y se les otorgo un número y mediante la utilización de la opción "Random" de la calculadora se seleccionaron los números de los expedientes que participarían en el estudio.

Procedimientos, métodos e instrumentos para la recolección de datos:

Se revisaron los expedientes de los pacientes que fueron hospitalizados en el C.H.M.Dr.A.A.M., entre los meses de abril hasta septiembre del 2009 y que pertenecían a la sala de gastroenterología (casos) y de medicina interna (Controles); seleccionando únicamente aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se aplicó el instrumento (Formulario) para recabar la información.

Plan de análisis y presentación de resultados:

Los datos obtenidos fueron agrupados en tablas según las variables de estudio. Dichas tablas se confeccionaron con cada uno de los factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo, uso de AINES, uso de corticosteroides y anticoagulantes. La Significancia Estadística se obtuvo calculando la prueba de X^2 . Se calculó el grado de asociación mediante la prueba de OR. Se calcularon los Intervalos de confianza.

Aspectos éticos de la investigación

Se entregó el protocolo de investigación al comité de ética del. C.H.M.Dr.A.A.M. para su aprobación.

Los criterios de inclusión de los casos fueron: ser admitidos por hematemesis o melena y presentar una endoscopia con resultado positivo para sangrado por úlcera gástrica, esofagitis, úlcera duodenal y erosión gástrica.

Mientras que los criterios de exclusión se referían a endoscopias positivas para varices esofágicas, neoplasia del tracto gastrointestinal, malformaciones vasculares y síndrome de Mallory Weiss.

Los casos representaban a los pacientes que se atendieron en la sala de Gastroenterología del

C.H.M.Dr.A.A.M. que cumplieron con los criterios de inclusión.

Para pertenecer al grupo control los pacientes debieron haber estado hospitalizados en la sala de medicina interna durante los meses de abril-septiembre de 2009 sin tener diagnóstico de SDA.

Los controles fueron pacientes atendidos en la sala de Medicina Interna del C.H.M.Dr.A.A.M. que no presentaron la patología estudiada.

Variables:

- Sexo: Femenino o masculino
- Edad: Años que ha cumplido el paciente desde su nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.
- Tabaquismo: Consumo de uno o más cigarrillos al día por más de un año.
- Alcoholismo: Ingesta diaria de más de 4 cervezas o 2 copas de vino.
- Uso de AINES: Consumo de AINES como aspirina (300mg o más), naproxén (500mg o más), ibuprofén (500mg o más), piroxicam (20mg o más), diclofenaco (75mg o más), indometacin (75mg o más) en forma diaria durante la última semana previa a su ingreso.
- Uso de anticoagulantes orales: Consumo de anticoagulantes orales como warfarina, a cualquier dosis en forma diaria durante la última semana previa admisión.
- Uso de corticoides: Consumo de corticosteroides a cualquier dosis por vía oral, correspondientes a un mínimo de 15 mg de prednisolona por día o su equivalente en otros corticosteroides.

RESULTADOS

Se estudió un total de 154 pacientes, 77 casos y 77 controles. Al estratificar la muestra según grupos de edades el 62,4 % de los casos estuvo representado por pacientes de 55 años en adelante. La moda de pacientes con SDA corresponde al

grupo de 73-81 años que presentó una frecuencia del 20,8 % (Ver tabla 1).

Tabla 1. Sangrado Digestivo Alto según grupos de edad. Pacientes del Servicio de Gastroenterología del C.H.M.Dr.A.A.M. Abril- Septiembre. Panamá 2009.

Grupos de Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
19-27	4	5.2
28-36	6	7.8
37-45	10	13.0
46-54	9	11.7
55-63	11	14.3
64-72	10	13.0
73-81	16	20.8
82-90	9	11.7
91-99	2	2.6
Total	77	100

En cuanto al sexo, predominó el masculino representando el 54,4% de los casos y el 58,4 % del total de la muestra. Para la asociación de sexo masculino y sangrado digestivo alto observamos un χ^2 de 1,7 con un OR=1,5 IC (1,12-6,28).

En 20 de los casos (25,9%) se pudo comprobar el consumo de AINES, mientras que solo 9 (11,7%) de los controles lo presentaron. La exposición total de la población fue de 18,8 %. El AINES mayormente utilizado tanto en casos como en controles fue Aspirina (48,3%) seguido de Diclofenaco e Ibuprofeno. (Ver tabla 2).

Tabla 2. AINES según frecuencia de Uso. Pacientes de Servicio de gastroenterología. C.H.M.Dr.A.A.M. Abril- septiembre. Panamá 2009.

Tipo de AINES	Frecuencia	Porcentaje (%)
ASPIRINA	14	48.3
DICLOFENACO	5	17.2
IBUPROFÉN	4	13.8
Otros	6	20.7
Total	29	100

Al asociar la presencia de sangrado digestivo alto a la utilización de AINES obtuvimos un χ^2 de 5,14 con un OR= 2,65 para un IC de 1,12-6,28. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Uso de AINES asociado a sangrado digestivo alto. Servicio de Gastroenterología C.H.M.Dr.A.A.M. Abril-septiembre. Panamá 2009.

Uso de AINES	SI	NO	Total
SI	20	9	29
NO	57	68	125
Total	77	77	154

La mediana para la variable edad fue de 59 años. Se calculó la asociación de una edad mayor de 59 años con respecto a presentar hemorragia digestiva alta y el χ^2 tuvo un resultado de 2,62 con OR de 0,589 (IC 0,31-1,12)(Ver tabla 4).

Al relacionar la aparición de sangrado digestivo alto con el empleo de corticoides se observó un χ^2 de 0,53 con un OR de 0,5838 (IC 0,1345 – 2,5332) y la relación con el consumo de anticoagulantes orales demostró un χ^2 de 1,02 con un OR de 0,3246 (IC 0,033 – 3,1914) (Ver tabla 4).

El tabaquismo obtuvo un χ^2 de 1,68 con un OR de 1,6238 (IC 0,7781 – 3,3888) y el etilismo demostró un χ^2 de 0,03 con un OR de 0,9287 (IC 0,4369 – 1,9740) (Ver tabla 4).

Tabla 4. Asociación e intervalos de confianza de las variables con respecto a la presentación de sangrado digestivo alto. Servicio de Gastroenterología C.H.M.Dr.A.A.M. Abril-septiembre. Panamá 2009.

Variable	χ^2	IC
AINES	5,14	1,12 – 6,28
Mayor de 59 años	2,62	0,31 – 1,12
Corticoides	0,53	0,1345 – 2,5332
Anticoagulantes orales	1,02	0,033 – 3,19
Tabaquismo	1,68	0,7781 – 3,3888
Etilismo	0,03	0,4369 – 1,974

DISCUSIÓN

El estudio confirma que existe una asociación altamente significativa entre la presencia de Hemorragia digestiva alta y el uso de AINES presentando un $\chi^2= 5,14$; hallazgo que concuerda con múltiples estudios revisados que indican el uso

de AINES como uno de los principales factores de riesgo asociados a desarrollo de SDA.^{1, 6, 12, 13, 15} Nuestros datos indican que el consumo de estos medicamentos aumenta el riesgo en 2,6 (IC 1,12 - 6,28) veces.

Al igual que en estudios anteriores, la aspirina es el AINES más comúnmente utilizado por los pacientes que presentaron complicaciones gastrointestinales altas⁷. Algunos estudios revelan que aumenta considerablemente el riesgo de padecer úlcera péptica y la señalan como responsable del 4% de dicha enfermedad y de más del 40% de los episodios de hemorragia digestiva alta.^{4, 8, 12}

Analizando la población por grupos de edad, se observó una mayor frecuencia de casos en pacientes de 55 años en adelante (62,4%), con una moda en el grupo etario de 73-81 años (20,8%). Estos datos coinciden con los estudios de Garrido y Márquez et al. (2007) y con Crespo et al. (2002), quienes además mencionan que a partir de estas edades incrementa la ingesta de medicamentos en general y AINES en particular, ya que aumenta también la frecuencia de aparición de enfermedades osteoarticulares degenerativas y cardiovasculares que justifican el uso de los mismos.^{5, 10, 16} A pesar de esto, al hacer la asociación de edad a nuestra patología estudiada los resultados no fueron significativos, opuesto al estudio de Rodríguez-Hernández H, Rodríguez-Morán y González JL que señala la edad como factor de riesgo (edad promedio 52 años).^{11, 14}

Aunque al describir nuestra población, particularmente en los casos se observó un predominio de pacientes de sexo masculino (54,4%); los resultados obtenidos al realizar las pruebas de significancia estadística no mostraron asociación significativa con sangrado digestivo alto en relación al sexo; muy distinto de los resultados de Hernandez-Diaz y cols, en donde el sexo masculino resultó ser un factor predisponente al desarrollo de sangrado digestivo alto.¹⁴

Al aplicar las pruebas de análisis estadístico al uso de corticoides los resultados no fueron significativos, esta discrepancia encontrada en nuestro estudio puede deberse a la pequeña cantidad de pacientes que utilizaban corticoides. Sólo eran 8 pacientes del total de la muestra (5,1%), de los cuales apenas 3 fueron casos.

Conforme al estudio de Holvoet y cols, los resultados obtenidos sobre el uso de anticoagulantes orales no fueron estadísticamente significativos. Al respecto, cabe señalar que un estudio publicado en el 2006 que comparaba el riesgo de sangrado digestivo alto asociado a la terapia antitrombótica sola y combinada concluyó que el consumo de anticoagulantes orales no incrementaba en gran medida el riesgo de la enfermedad¹⁷ IC (1.3 - 2.4), Sin embargo, su uso combinado con Aspirina aumentó en 2.3 (1.7-3.3) el riesgo de padecer la afección de estudio.^{15, 17}

En cuanto al estudio de los hábitos tóxicos: consumo de alcohol y tabaquismo, debemos mencionar que los resultados del estudio no coinciden con la mayoría de los estudios revisados en los cuales son mencionados como importantes factores de riesgo.^{2, 11, 18, 20} Sí encontramos similitud con un estudio realizado en el 2001 en el mismo hospital, en donde el consumo de tabaco y alcohol no aumentó el riesgo de presentar sangrado digestivo alto e incluso pareció ser un factor protector, lo cual en aquella ocasión se explicó debido a la pequeña cantidad de pacientes dentro de la muestra que consumió tabaco y alcohol.¹

CONCLUSIÓN

El uso de AINES fue el único que demostró tener asociación con la presentación de sangrado digestivo alto en nuestra población y la persona que los utiliza tiene 2,6 veces más probabilidades de presentar sangrado digestivo alto que una persona que no consuma AINES según los parámetros estipulados en el estudio. El AINES mayormente utilizado fue el ácido acetilsalicílico seguido por el

diclofenaco; la literatura confirma que este orden se da principalmente porque la población en general utiliza más el ácido acetilsalicílico que cualquier otro AINES.

No se encontró que tener más de 59 años presentara un mayor riesgo para la aparición del sangrado digestivo alto, pero no podemos descartar que a mayor edad exista un mayor riesgo de presentar la patología.

Podemos decir que en la población estudiada los factores de riesgo comunes para presentar la patología (tabaquismo, alcoholismo, sexo, anticoagulantes orales y glucocorticoides) no presentaban una asociación para adquirir la enfermedad de manera individual pero se deben realizar más estudios para determinar si estas variables combinadas son capaces de aumentar el riesgo de presentar la patología.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Enrique Adames por su importante participación en la parte académica del estudio, brindándonos información detallada acerca del tema a estudiar.

REFERENCIAS

1. Andrade A, Arosemena E, Batista Y, Béliz E, Chang K, Hevia E, Moreno, P, Sánchez F. Factores asociados a la hemorragia digestiva alta en pacientes con enfermedad ulceropéptica. Servicio de gastroenterología, CHMDrAAM. Enero 1999 – Marzo 2001. Rev. Méd. Cient. 2003; 16(1).
2. Del Valle J. Peptic Ulcer and related disorders. In: Kasper, Brounwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. New York: McGraw-Hill; 2008; 831-36.
3. Salvatierra G, Romero L, Merino P, Vidal V, Rivera C, Cano A, Frisancho O. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. Rev Gastroenterol. Perú 2006; 26 (1).
4. Alonso JR, Anaya González JL, Pampín L, Pérez D, Lopategui I. Mortalidad por sangrado digestivo alto en el Hospital Enrique Cabrera. 2003-2007. Rev Cubana Cir 2008; {citado diciembre de 2009} 47 (4):1-9. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfview>.
5. Rodríguez Fernández Z, Casamayor E, Goderich J. Caracterización de los pacientes hospitalizados por sangrado digestivo alto. Rev. MEDISAN 2010 {citado en diciembre de 2009}; 15(1). Disponible en: http://bvs.sld/revistas/san/vol15_1_11/san081111.htm
6. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 497±506.
7. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med, Vol. 344, No. 13 · March 29, 2001.
8. Rodiles Martínez F, Javier López Mayedo F. Hemorragia Digestiva Alta. Comportamiento Clínico-Epidemiológico. Arch. Méd. Camagüey 2004 {citado diciembre 2009}; 8: 6 Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2004/v8n6/931.htm>.

9. Mitchel, Kumar, Abbas, Fausto. Robbins y Cotran: Patología Estructural y Funcional 7ª ed. Elsevier Saunders. España. 2007.
10. Crespo L, Gil Manrique L et al. Morbimortalidad por sangramiento digestivo alto en la Unidad de Cuidados Intermedios Quirúrgicos. Estudio en 365 pacientes. Rev Cub Med IntEmer 2002;1 (46-52).
11. Rodríguez-Hernández H, Rodríguez-Morán M, González JL. Factores de riesgo asociados a hemorragia de tubo digestivo alto y su mortalidad. RevMedInstMex Seguro Soc 2009 {citado diciembre 2009}; 47 (2): 179-184. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?hid=7&sid=b0e972e2-2f8a-429a-bdf4612f622ae3bd%40sessionmgr10&vid=6>
12. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sáinz R. Nitrovasodilators, low-Dose aspirin, other nonsteroidalantiinflammatory drugs, and the risk of upper-gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000; 343 (12).
13. Lapane K, Spooner J, Mucha L, Straus W. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. J Am GeriatrSoc 2001 {citado diciembre de 2009}; 49 (5):577-84. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/detail>
14. Hernández-Díaz S, García L A. Association BetweenNonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation. Arch Intern Med. 2000; 160:2093-2099.
15. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. Am J Med. 2011 May;124(5):426-33
16. Garrido A, Márquez JL, Guerrero FJ, Leo E, Pizarro MA, Trigo C. Cambios en la etiología, resultados y características de los pacientes con hemorragia digestiva aguda grave a lo largo del período 1999-2005. Rev EspEnferm Dig 2007; 99(5):275-9.
17. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. [BMJ] 2006; 333 (7571), pp. 726. Fecha de Publicación Electrónica: 2006 Sep 19.
18. Paula S. Alcoholismo hoje. Porto Alegre: Editorial Artes Médicas, 2004; 25.
19. Crespo L, Gil L, Padrón A, Rittoles A, Villa M. Morbi mortalidad por sangramiento digestivo alto en unidad de Cuidados Intermedios Quirúrgicos. Estudio en 365 pacientes, periodo de Junio del 1999 a Mayo del 2001. Rev Cub Med IntEmer 2002;1 (46-52)
20. Martínez Porras J. L., Calleja Panero J. L. Hemorragia digestiva alta: etiología y procedimientos diagnósticos. Emergencias 2005 {citado diciembre 2009};vol 17, 4ta edición: S50-S54 Disponible en: http://www.semes.org/revista/vol17_4/11.pdf