

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SOCIEDAD DE BENEFICIENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**RECURRENCIA DE LA HEMORRAGIA Y PRESENTACIÓN DE EVENTOS  
TROMBOEMBÓLICOS POSTERIORES A UN EVENTO DE HEMORRAGIA  
GASTROINTESTINAL AGUDA EN PACIENTES USUARIOS DE  
ANTICOAGULANTES**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**

**GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. ANGELINA AMÉRICA MOLINA VILLENA**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. RICARDO HUMBERTO RAÑA GARIBAY**

Ciudad de México, 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## 1.- ÍNDICE

1. Resumen . . . . .	3
2. Introducción . . . . .	4
3. Marco Teórico . . . . .	5
4. Planteamiento del problema . . . . .	8
5. Hipótesis . . . . .	8
6. Justificación . . . . .	8
7. Objetivos . . . . .	8
8. Pacientes y métodos . . . . .	9
9. Resultados . . . . .	10
10. Discusión . . . . .	16
11. Conclusiones . . . . .	18
12. Referencias . . . . .	19

## 1.- RESUMEN

**Título:** Recurrencia de la hemorragia y presentación de eventos tromboembólicos posteriores a un evento de hemorragia gastrointestinal aguda en pacientes usuarios de anticoagulantes.

**Antecedentes:** El uso de medicamentos anticoagulantes (AC) conlleva un riesgo potencial de hemorragia gastrointestinal (HGI); la suspensión del mismo y su posterior reinicio, se ha asociado a la recurrencia de la hemorragia, y en algunos casos, al desarrollo de eventos tromboembólicos (ETE) posteriores al episodio.

**Objetivo:** Determinar si el uso de AC se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia (RH) en pacientes con HGI proximal (HGIP) y distal (HGID) por cualquier causa, así como determinar el desarrollo de eventos tromboembólicos posteriores a un episodio de HRGI en éstos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo realizado de enero de 2014 a marzo de 2019; se incluyeron pacientes con diagnóstico de HGIP y HGID por cualquier causa, con evidencia clínica, paraclínica y endoscópica. Se obtuvieron los datos del expediente clínico y la RH y ETE a los 30 y 90 días.

**Resultados:** Se incluyeron 247 pacientes, 56% hombres, mediana de edad de 73 años. Se presentaron con HGIP 201 pacientes (81.4%), siendo la úlcera péptica la causa principal (62%, 148); y con HGID el 18.2% (45), con principal causa la enfermedad diverticular (21, 8.5%). Del total, 34 (13.7%) recibían AC [10 antagonistas de vitamina K (AVK), 17 pacientes anticoagulantes directos (ACD) y 7 heparina de bajo peso molecular]; la indicación principal para su uso fue fibrilación auricular (FA) (50%, 17), seguido de ETE en 35% (12). Del grupo de con AC, en 26 pacientes (72%) se reinició el AC durante los primeros 7 días y en 8 pacientes (27%) posteriormente. Del total de pacientes, 24% (59) eran usuarios de antiagregantes plaquetarios. Durante el estudio endoscópico, el 32% (80) requirieron doble terapia con agente esclerosante y mecánico; en 5 casos (del grupo de no AC) requirieron tratamiento quirúrgico o por radiología intervencionista. La RH a los 30 días fue del 2% (5) y a 90 días de 1.6% (4), correspondiendo 1 caso al grupo con AC (0.4%), en el cual el AC se reinició posterior a la primer semana. La mortalidad a 30 días secundaria al evento de HGI fue del 4.5% (11), y 1 paciente correspondía al grupo con AC. Se reportaron 4 casos de ETE posteriores al evento de hemorragia, correspondiendo 2 al grupo de anticoagulados y 2 a los no anticoagulados (un caso con reinicio de anticoagulante oral dentro de la primer semana y el otro posterior). No se encontraron diferencias significativas entre los usuarios o no de AC ( $p=0.814$ ) en cuanto a la RH o a la presencia de ETE posteriores. No se asociaron a la RH en ningún grupo la presentación inicial con choque hipovolémico ni un requerimiento mayor de transfusiones, y no se encontró diferencia al analizar a los pacientes usuarios antiagregantes plaquetarios, como variable independiente para RH.

**Conclusiones:** El uso de AC no presentó un impacto significativo en la recurrencia de la HGIP o HGID por cualquier causa, independientemente del tiempo de reinicio del AC; los casos que presentaron ETE posteriores, probablemente se relacionaron con la suspensión del AC más factores asociados a los pacientes (alteración en la función renal y niveles infraterapéuticos de AC); no se obtuvieron datos con significancia en éstos casos. La ausencia de impacto estadístico puede ir en relación con el bajo número de casos encontrados. Los datos obtenidos se consideran importantes dada la ausencia de estadísticas mexicanas en éste tema.

# **RECURRENCIA DE LA HEMORRAGIA Y PRESENTACIÓN DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS POSTERIORES A UN EVENTO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL AGUDA EN PACIENTES USUARIOS DE ANTICOAGULANTES**

## **2.- INTRODUCCIÓN**

La terapia anticoagulante es frecuentemente indicada para la prevención de tromboembolismo cerebral causado por fibrilación auricular y en el manejo de tromboembolismo venoso. La incidencia de las indicaciones comunes para la anticoagulación han continuado en ascenso debido a los avances en la detención temprana y en el tratamiento. Se estima que más de 6 millones de pacientes en los Estados Unidos son tratados con anticoagulantes, y éstos se encuentran en riesgo incrementado de presencia de hemorragias con incremento sustancial en la morbilidad y la mortalidad.<sup>1</sup>

Los antagonistas de vitamina k (AgVK) fueron introducidos inicialmente en la segunda mitad del siglo XX para reducir el riesgo de embolismo vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular o válvulas cardíacas protésicas y para el tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. La necesidad de monitorización de la anticoagulación mediante el INR (International normalized ratio), la necesidad de ajustes frecuentes, y las interacciones con otros fármacos, condujeron al desarrollo de los anticoagulantes directos (ACD). El Dabigatran fue introducido en 2009, el rivaroxaban y el apixaban en 2011 y el endoxaban en 2013. Éstos fármacos no requieren monitorización, pueden tomarse una dosis diaria sin ajustes, y presentan menor número de interacciones farmacológicas.<sup>2</sup>

Los eventos adversos asociados con la anticoagulación oral, son la hemorragia en general y la hemorragia gastrointestinal en particular, la cual puede incluso ser de alto riesgo para la vida. A pesar de que los AgVK han sido usados por décadas, la prescripción de ACD se incrementa de manera potencial año tras año, a pesar de la falta de evidencia y experiencia clínica acerca de los riesgos de hemorragia y el pronóstico posterior al mismo asociados con su uso. Las características de los pacientes admitidos al hospital por hemorragia gastrointestinal aguda (HGA) ha cambiado sustancialmente, al igual que el tratamiento en los últimos 10 años. Los retos clínicos que los médicos encaran con éstos pacientes difieren de aquellos vistos en años previos, cuando las HGA estaban asociadas principalmente al uso de AINE o por lesiones pépticas asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>3</sup>

En éste trabajo de investigación se revisará la evidencia actual relacionada con la HGA asociada con el uso de anticoagulantes orales y se pondrán en perspectiva los riesgos de HGA y el manejo clínico y endoscópico, así como el pronóstico en cuanto a complicaciones relacionadas con la recurrencia de la hemorragia y el desarrollo de eventos tromboembólicos (ETE) secundarios en pacientes usuarios de anticoagulantes orales (ACD y AgVK).

### **3.- MARCO TEÓRICO**

La terapia antitrombótica es utilizada para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con condiciones clínicas específicas como fibrilación auricular, síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda, estados de hipercoagulabilidad y la presencia de endoprótesis cardíacas. Los medicamentos antitrombóticos incluyen medicamentos clasificados como anticoagulantes o antiplaquetarios. Los anticoagulantes previenen la formación del coágulo mediante la interferencia en la cascada natural de la coagulación e incluyen las 4 siguientes clases: antagonistas de vitamina K (AgVK) (p.ej. warfarina, acenocumarina), derivados de la heparina (p.ej. heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular), inhibidores directos del factor Xa (p.ej. rivaroxaban, apixaban, edoxaban), y los inhibidores directos de trombina (p.ej. dabigatran, hirudins, argabatran). Los fármacos antiplaquetarios disminuyen la agregación plaquetaria, previniendo así la formación del trombo; éstos incluyen las tiopiridinas (p.ej. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), el inhibidor del receptor de la proteasa activada tipo 1 (varopaxar), y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (p.ej. abciximab, eptifibatide), el ácido acetilsalicílico y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.<sup>4</sup>

A continuación, revisaremos brevemente los mecanismos de acción de los grupos de fármacos anticoagulantes desarrollados hasta este momento, así como la evidencia existente en lo relacionado a la presentación, manejo y pronóstico de los pacientes usuarios de éstos medicamentos en el contexto de la presentación de HGA asociada a su uso.

#### **Derivados de la heparina**

La heparina no fraccionada se administra de manera parenteral y presenta una vida media de 60 a 90 minutos, y la disipación completa de el efecto anticoagulante ocurre después de 3 o 4 horas. El riesgo de hemorragia asociada con el uso de heparina no fraccionada parenteral es menos del 3% en ensayos clínicos (en pacientes con trombosis venosa profunda); el riesgo se incrementa con el escalamiento de la dosis y con la edad mayor de 70 años. Las heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina y la deltaparina, son administradas vía subcutánea y son utilizadas frecuentemente como terapia puente en la interrupción temporal de los anticoagulantes orales. Éstos agentes son también utilizados como terapéutica en los casos de trombosis venosa profunda y tienen un riesgo más bajo de hemorragia gastrointestinal mayor que la heparina no fraccionada.

Fondaparinux está aprobado específicamente para la profilaxis tromboembólica y como terapia inicial para trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar; su principal efecto es la alta afinidad por antitrombina III, potenciando el efecto inhibitorio del factor Xa.<sup>4</sup>

#### **Antagonistas de vitamina K**

Por más de 80 años, la warfarina fue la única opción para anticoagulación oral. Éste fármaco inhibe los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), así como las proteínas C y S. El riesgo de eventos hemorrágicos adversos, la respuesta farmacodinámica no predecible, el potencial importante de interacciones farmacológicas y

el retraso en el inicio de acción, fueron inconvenientes de éstos agentes. La necesidad de monitorización frecuente, el ajuste de la dosis y las restricciones alimentarias han limitado su popularidad con los pacientes. El efecto acticoagulante puede ser reducido de manera predecible siguiendo la interrupción temporal; el INR (International Normalized Ratio) decrecienta a menos de 1.5 en el 93% de los pacientes a los 5 días.<sup>5</sup>

#### *Realización de la endoscopia*

El riesgo de la hemorragia asociada a antagonistas de vitamina K, está determinado por la intensidad del efecto anticoagulante, las características basales del paciente y la duración de la terapia. Un INR meta de 2.5 (rango de 2.0-3.0) está asociado a un riesgo menor de hemorragia que un INR mayor de 3.0. No se ha determinado el objetivo de INR para la realización de la endoscopia, y se recomienda que no se debe retrasar ésta hasta la corrección de la coagulopatía en los casos con INR <2.5; en pacientes con niveles supratrapéuticos de INR, se recomienda realizar la endoscopia hasta que la coagulopatía se encuentre resuelta parcial o completamente.<sup>6</sup>

#### *Reversión farmacológica pre endoscópica en pacientes usuarios de AgVK*

Las opciones de reversión para AgVK incluyen la administración de vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo protrombínico (CCP) y factor VIIa recombinante activado (FVIIaRA). En todos los pacientes con HGI (excepto aquellos con sangrado rectal mínimo), e INR<5, se debe suspender el AgVK y administrarse vitamina K. La decisión de usar PFC (o CCP si está disponible) deber basarse en la severidad clínica de la HGI, así como el INR basal, el tiempo de realización de la endoscopia y el riesgo trombótico del paciente. En pacientes críticamente enfermos con inestabilidad hemodinámica intermitente, los factores de coagulación deben ser administrados incluso en casos con INR terapéutico, y se debe preferir el CCP con respecto al PFC. En los casos de INR supratrapéutico se sugiere coadministración de vitamina K intravenosa más PFC o CCP podría considerarse si se programa realizar la endoscopia entre las siguientes 6-12 horas con la finalidad de alcanzar una hemostasia efectiva.<sup>7</sup>

#### *Manejo post-endoscópico y reinicio de AgVK*

Los datos de estudios observacionales sugieren a favor del reinicio de los AgVK posterior a un evento de HGI severo; sin embargo, la evidencia acerca del tiempo de reinicio es limitada; actualmente las guías de práctica clínica sugieren retomar la administración de la anticoagulación tan pronto como el riesgo de complicaciones cardiovasculares sobrepasan el riesgo de recurrencia de la hemorragia. En general se sugiere el reinicio de AgVK entre 7 y 30 días posterior al evento de hemorragia, en la mayoría de los casos en la segunda semana posterior al mismo. Así mismo se sugiere el uso de terapia puente con derivados de la heparina con la finalidad de alcanzar niveles terapéuticos de los AgVK.<sup>8</sup>

#### **Anticoagulantes directos (ACD)**

Los ACD incluyen el dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Estos agentes son no inferiores a los AgVK para la prevención de fenómenos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular; algunos de éstos agentes (anti Xa) están aprobados como

tratamiento inicial y a largo plazo de la trombosis venosa profunda. Sin embargo, se ha observado un incremento del 25-30% de hemorragia gastrointestinal con éstos fármacos comparados con warfarina. Las características de los pacientes, el contexto clínico y algunos agentes específicos influyen dicho riesgo.<sup>9</sup>

El riesgo de HGA con ACD se incrementa hasta cinco veces cuando es usado posterior a síndrome coronario agudo, utilizado en conjunto con un fármaco antiplaquetario. El uso en casos de trombosis venosa profunda conlleva un mayor riesgo comparado cuando es utilizado como tromboprolifaxis posterior a un procedimiento ortopédico. El riesgo es más relevante en pacientes ancianos, en disfunción hepatorenal, cuando son prescritos en conjunto con antiplaquetarios, y puede ser también mayormente relacionado a la duración de su uso.<sup>10</sup>

Los mecanismos de HGA relacionados a ACD aún no han sido dilucidados. Una absorción incompleta a lo largo del tracto gastrointestinal contribuye a la presencia de cantidades variables de ACD activo en el lumen gastrointestinal. La biodisponibilidad de los fármacos anti Xa, varían del 50% al 80%, dejando una cantidad significativa de fármaco activo en las heces. El fármaco activo en el lumen puede exacerbar lesiones pre-existentes como diverticulosis, malformaciones arteriovenosas y otras interrupciones de la mucosa. La baja biodisponibilidad de la sustancia activa del dabigatran (dabigatran etexilato), resulta en la persistencia de éste en el colon y su posterior activación por la microbiota, explicando posiblemente el 47% de las HGA de origen distal reportadas en el estudio RELY<sup>10</sup>. Las dosis del fármaco también son importantes, con un pico intraluminal y sistémico visto en la única dosis al día de los ACD, especialmente aquellos con alta biodisponibilidad.<sup>11</sup>

#### *Opciones de tratamiento para revertir los ACD*

En los pacientes hemodinámicamente estables o con adecuada respuesta a la reanimación hídrica, se aconseja la observación de los pacientes y diferir la endoscopia 12-24 horas, permitiendo la eliminación del fármaco y la restitución de las funciones hemostáticas. Por el contrario, en pacientes con inestabilidad hemodinámica intermitente o persistente, la endoscopia temprana puede ser apropiada. En éstos casos puede considerarse la utilización de agentes pro hemostáticos no específicos para acelerar la reversión del anticoagulante (por ejemplo PFC, CCP), ya que actualmente las estrategias reversibles para ACD aún no se encuentran validadas.<sup>11,12</sup>

#### *Reinicio de los ACD posterior al evento de hemorragia*

Se debe asegurar la hemostasia efectiva previo al reinicio de los ACD, debido al inicio de acción rápida de éstos fármacos; el uso de terapia puente con heparina en éstos casos no debe ser utilizada por la misma razón<sup>11</sup>. No existe evidencia suficiente para emitir recomendaciones específicas en cuanto al tiempo de reinicio de estos fármacos; se sugiere diferir el reinicio posterior a una semana de la resolución del evento de HGI.<sup>13</sup>

#### **4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La presencia de hemorragia gastrointestinal aguda (HGA) se incrementa con el uso de anticoagulantes y con la edad. La ocurrencia de HGA durante el tratamiento anticoagulante genera múltiples dificultades relacionadas al balance entre el riesgo de recurrencia de la hemorragia y el riesgo tromboembólico. Estos riesgos están probablemente relacionados a los antecedentes de cada paciente, a los resultados endoscópicos y al manejo anticoagulante previo. Sin embargo, actualmente el saber cuáles de éstos generan pronósticos adversos permanecen poco claros. Recientemente, los anticoagulantes directos han sido aprobados como alternativas a los AgVK. A pesar de que se ha reconocido un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal en los usuarios de los ACD con respecto a los AgVK, existen datos limitados en cuanto a los pronósticos adversos en los episodios de hemorragia gastrointestinal entre ambos grupos.

#### **5.-HIPÓTESIS**

Los pacientes usuarios de terapia anticoagulante presentan mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia gastrointestinal con respecto a los pacientes no usuarios.

#### **6.- JUSTIFICACIÓN**

La presentación de hemorragia gastrointestinal en pacientes usuarios de anticoagulantes orales conlleva dificultades serias relacionadas al balance entre el riesgo de sangrado y el riesgo tromboembólico. Éstos riesgos probablemente se encuentren relacionados con los antecedentes de los pacientes, con los resultados endoscópicos y con el manejo anticoagulante utilizado, así como con la terapia de corrección de la coagulopatía que se utilice; sin embargo, cuáles de éstos se asocian directamente con peores pronósticos permanecen poco claros.

#### **7.- OBJETIVOS**

##### **Objetivo primario:**

- Determinar si el uso de anticoagulantes genera un mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia gastrointestinal.

##### **Objetivos secundarios:**

- Identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia de hemorragia o tromboembolismo venoso en los pacientes usuarios de tratamiento anticoagulante que presentan hemorragia gastrointestinal aguda.

- Comparar el pronóstico clínico de los pacientes usuarios de tratamiento anticoagulante posterior a un evento agudo de hemorragia gastrointestinal con respecto a los no usuarios.

## **8.- PACIENTES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en el cual se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de Hemorragia de tubo digestivo alto o bajo, y en los que se haya evidenciado clínicamente le hemorragia (melena, hematoquezia, rectorragia, hematemesis, inestabilidad hemodinámica, requerimiento tranfusional), paraclínica (descenso de la hemoglobina, elevación de azoados) o endoscópico (estigmas de hemorragia reciente), que ingresaron en el periodo comprendido desde enero de 2014 hasta marzo de 2019, que cuenten con expediente clínico completo para seguimiento por 90 días y el registro (en caso de presentarlo), de episodios de recurrencia de la hemorragia (nuevo episodio de HGI agudo posterior a remisión) o de ETE (tromboembolismo venoso pulmonar o profundo, accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio corroborados por estudio de imagen o valoración por un neurólogo), a través del registro del archivo médico del Hospital Español de México.

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Se incluyeron a los pacientes que ingresaron al Hospital Español de México del periodo de enero de 2014 a marzo del 2019 con diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo proximal o distal, con evidencia clínica y paraclínica del mismo (melena, hematoquezia, hematemesis, rectorragia, alteración del estado hemodinámico, disminución en los niveles de hemoglobina, alteración de azoados, etc.).

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes a los que no se haya realizado endoscopia o en los que no se hayan observado indicadores de hemorragia gastrointestinal mediante la misma.
- Pacientes en los que no se corrobore la presencia de hemorragia gastrointestinal manifiesta dentro de los primeros 3 días posteriores a realizar la endoscopia.
- Pacientes que no cuenten con la información clínica completa requerida.

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes en los que no se pudo llevar acabo el seguimiento del padecimiento por egreso voluntario o por fallecimiento secundario a otra causa.

### **Análisis estadístico**

Se incluyeron 247 pacientes con sangrado de tubo digestivo proximal y distal por cualquier causa, con el objetivo de determinar, si el uso de anticoagulantes se asocia o no con mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia gastrointestinal.

Los datos demográficos, se presentan como frecuencias relativas, en forma de porcentajes. Las variables cuantitativas continuas de distribución no normal se presentan como medianas con límites mínimo y máximo.

Para el análisis estadístico de contraste para variables nominales cualitativas se utilizó  $X^2$  (Chi cuadrado) de Pearson y U de Mann-Whitney para la comparación de medianas entre 2 grupos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, v20.0.

### **Aspectos éticos**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Español de México; no se requirió firma de consentimiento informado de acuerdo a la metodología utilizada.

## **9.- RESULTADOS**

### **Características basales de la población.**

Se incluyeron un total de 247 pacientes durante el periodo de estudio con diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo de origen proximal y distal por cualquier causa, de los cuales el 56% (142 pacientes) eran hombres, siendo la mediana de edad 73 años (rango entre 19 – 99 años); el 45% del total (111 pacientes) tenían el antecedente de tabaquismo; 196 pacientes contaban por lo menos con una comorbilidad, y 18 pacientes (7%) dos o más y las más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (26%, 64 pacientes), cardiopatía isquémica (11%, 27 pacientes), diabetes mellitus y neoplasia maligna (10%, 24 pacientes cada uno). Del total de la cohorte, el 24% (59 pacientes) tomaban antiagregantes, 47 pacientes ácido acetilsalicílico o clopidogrel y el 5% (12 pacientes) usaban doble terapia antiagregante. El 13.8% (34 pacientes) consumían en ese momento antiinflamatorio no esteroideo. El origen de sangrado presentó la siguiente distribución: proximal con el 81.4% (201 pacientes) y distal el 18.2% (45 pacientes). En total 9 pacientes presentaron recurrencia de la hemorragia (3.6%).

Del total, 34 pacientes (13.7%) eran usuarios de anticoagulantes (**gráfica 1**). Las principales indicaciones de los mismos fueron las siguientes: fibrilación auricular 50 % (17 pacientes), antecedente de evento tromboembólico el 35% (12 pacientes) y coronariopatía 6% (2 pacientes), y por otras indicaciones (válvula cardíaca protésica, profilaxis de tromboembolismo por procedimiento ortopédico) el 6% (2 pacientes). La distribución en cuanto a los grupos de anticoagulantes fue: ACD en 17 pacientes (50%), AgVK en 10 pacientes (30%) y derivados de la heparina en 7 pacientes (20%) (**gráfica 2**). En 26 pacientes (72%) se reinició el AC durante los primeros 7 días y en 8 pacientes (27%) posteriormente.

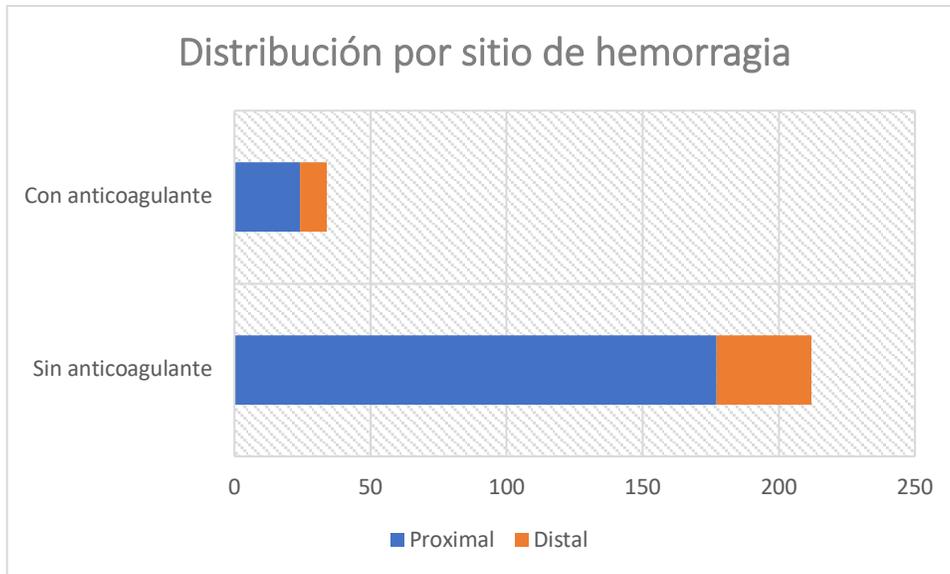
Del total de casos de recurrencia de la hemorragia, 1 paciente (3%) pertenece al grupo de anticoagulados (hemorragia digestiva proximal por úlcera péptica); el medicamento utilizado fue heparina de bajo peso molecular y la indicación fue trombosis venosa profunda, presentando el episodio de recurrencia durante los primeros 30 días posteriores al evento índice (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1. Características basales de la población.**

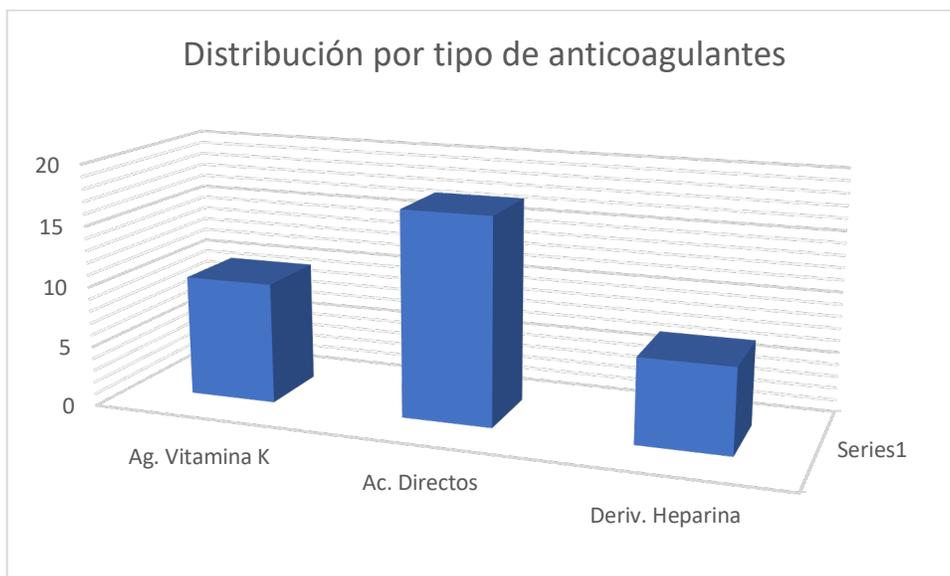
Variable	Población total % (n= 247)	Pacientes sin anticoagulante % (213)	Pacientes con anticoagulante % (34)	p
<b>Hombres*</b>	56 (142)	58 (123)	56 (19)	0.838
<b>Mediana de edad #</b> mediana (min-max)	73 (19-99)	73 (19-99)	78 (52-96)	0.147
<b>Índice de masa corporal #</b> (Kg/m <sup>2</sup> ) mediana (min-max)	25 (15-42)	25.5 (17-42)	23.8 (15-35)	0.047
<b>Tabaquismo*</b>	45 (111)	44 (94)	50 (17)	0.763
<b>Anticoagulante *</b> AgVK Acción directa Derivados de la heparina			30 (10) 50 (17) 20 (7)	0.814
<b>Anticoagulante</b> <u>Indicación</u> FA TE Coronariopatía Otra			50 (17) 35 (12) 9 (3) 6 (2)	
<b>Tipo de sangrado</b> Proximal Distal	81.4 (201) 18.2 (45)	83 (177) 17(35)	70 (24) 30 (10)	
<b>Recurrencia</b>	3.6 (9)	3.7 (8)	4.1 (1)	
<b>Resangrado antes de</b> 30 días 90 días	2 (5) 1.6 (4)			
<b>Medicación previa</b> <b>Antiagregantes *</b> ASA Clopidogrel ASA/Clopidogrel <b>AINE</b>	24 (59) 16 (40) 3 (7) 5 (12) 13.8 (34)		6 (2)	0.905
<b>Comorbilidades</b> HAS Cardiopatía isquémica DM Neoplasia Hepatopatía ERC EVC Insuficiencia cardiaca EPOC 2 o más	26 (64) 11 (27) 10 (24) 10 (24) 6 (15) 3 (7) 3 (7) 2 (5) 2 (5) 7 (18)			

FA: Fibrilación auricular., TE: Tromboembolismo., EVC: Evento cerebro-vascular., TEP: Tromboembolia pulmonar., ASA: Ácido acetilsalicílico., AINE: Antiinflamatorios no esteroideos., DM: Diabetes Mellitus., ERC: Enfermedad renal crónica., EVC: Evento cerebrovascular.

Estadístico de contraste: \*Chi cuadrado de Pearson. # U de Mann-Whitney.



**Gráfica 1. Localización del sitio de hemorragia y distribución de la exposición o no a anticoagulantes.**



**Gráfica 2. Distribución de los casos de hemorragia gastrointestinal asociados al uso de anticoagulantes de acuerdo a cada grupo de fármacos.**

### **Características del episodio de HGI y de recurrencia de la hemorragia.**

Las causas principales de HGI proximal fueron úlcera gástrica y úlcera duodenal con 32% (78 pacientes) y 30% (70 pacientes) respectivamente, seguido de lesiones a nivel esofágico: úlcera (8%) y desgarro de Mallory-Weiss (9%). Del total de casos de HGIP 178 pacientes (83%) no usaban anticoagulantes, y el resto (27%, 23 pacientes), si los utilizaban. Las causas principales de HGI distal fueron: la enfermedad diverticular en el 8.5% (21 pacientes), seguido de colitis isquémica y enfermedad hemorroidal con 3% (7 pacientes) cada una, y angiodisplasias y neoplasias con el 1.6% (4 pacientes) correspondiente a cada causa (**gráficas 3 y 4**).

En general, la terapia endoscópica más utilizada fue la combinación de escleroterapia con adrenalina más clips hemostáticos en el 32% de los casos (80 pacientes), seguida de electrocoagulación con argón plasma con el 17% (41 pacientes). Se requirió de terapia no endoscópica para control de la hemorragia en 5 casos (3 pacientes requiriendo tratamiento quirúrgico y 2 pacientes tratamiento con radiología intervencionista).

De total de la cohorte, el 31.6% (78 pacientes), se presentaron con choque hipovolémico, correspondiendo el 32% (67 pacientes) al grupo de no anticoagulados y el 32.4% (11 pacientes) al grupo con uso de anticoagulantes. En cuanto a los requerimientos transfusionales, el 55.1% del total los requirió, y el 27.9% (69 pacientes) requirieron al menos dos paquetes globulares. Comparando el grupo de no anticoagulados contra el grupo de anticoagulados, del primero el 55% los requirió vs el 59% del segundo, sin encontrar diferencia significativa. No se asociaron a la recurrencia de la hemorragia en ningún grupo la presentación inicial con choque hipovolémico ni un requerimiento mayor de transfusiones.

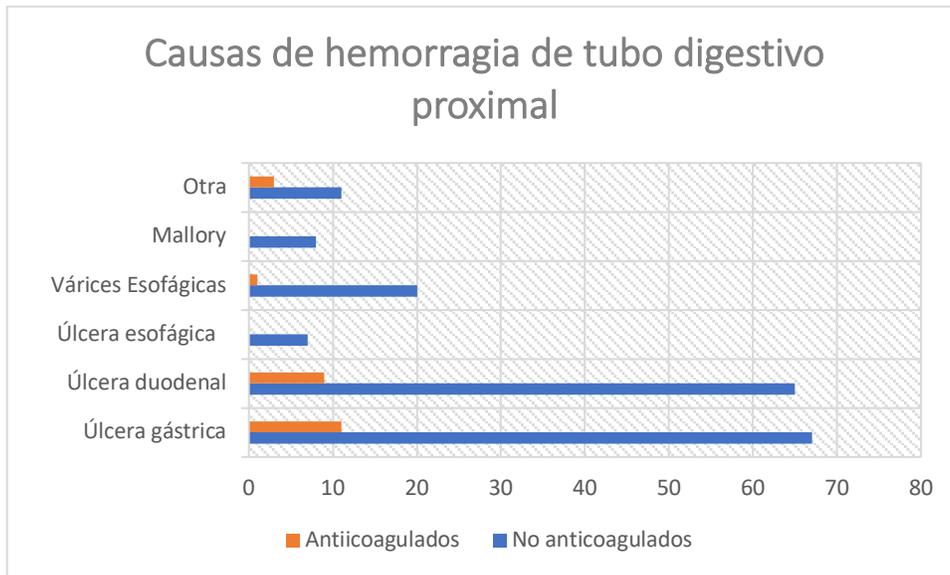
Del grupo de con AC, en 26 pacientes (72%) se reinició el AC durante los primeros 7 días y en 8 pacientes (27%) posteriormente. Se presentaron dos casos de tromboembolismo en el total de la cohorte durante los siguientes 90 días posteriores al episodio de HGI índice (4%); dos casos correspondían al grupo de anticoagulados y 2 al grupo de no anticoagulados (0.9% vs 6%,  $p=0.002$ ). En el grupo de no anticoagulados se presentaron dos casos de tromboembolia pulmonar y en el grupo expuesto, fueron dos casos de evento cerebrovascular. De éstos últimos, uno utilizaba AgVK y el otro ACD, ambos casos por fibrilación auricular, y en ningún caso de utilizó terapia para revertir la anticoagulación; en el primer caso se reinició el anticoagulante posterior a la primer semana; en el segundo caso se reinició dentro de los primeros 7 días. La mortalidad total asociada al episodio de HGI fue del 4.2% (11 pacientes), correspondiendo el 3% (1 paciente) al grupo de uso de anticoagulantes (uso de derivado de heparina).

Se llevó a cabo la prueba de Chi-cuadrada, para determinar si existía o no asociación entre la variable de anticoagulación y el desenlace de resangrado ( $p=0.814$ ) (**Cuadros 3-4**).

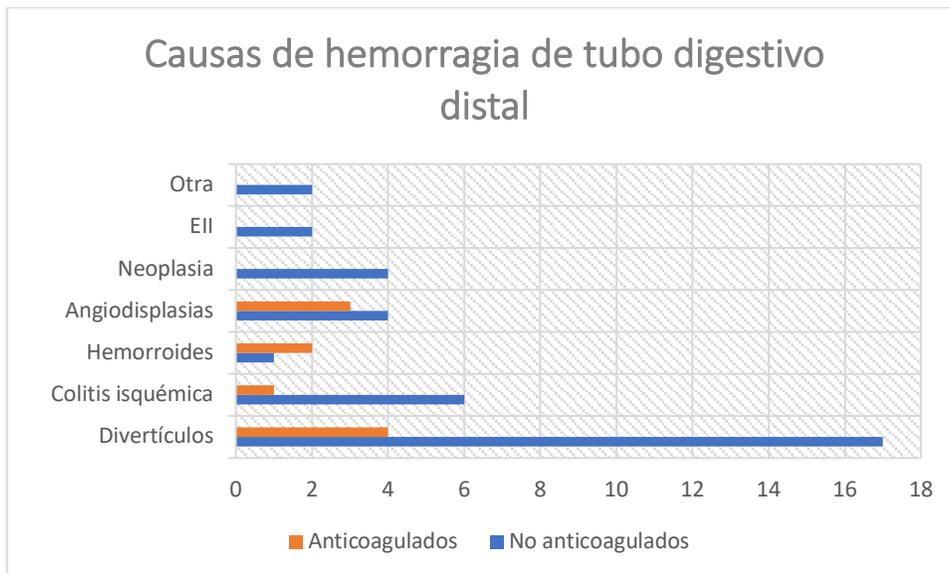
**Cuadro 2. Características del episodio de sangrado en el total de la cohorte y en pacientes con y sin anticoagulante.**

Variable	Población total % (n= 247)	Pacientes sin anticoagulante % (213)	Pacientes con anticoagulante % (34)	p
<b>Causa sangrado proximal</b>	<b>81.4 (201)</b>	<b>83 (178)</b>	<b>27 (23)</b>	
Úlcera gástrica	32 (78)	32 (67)	32 (11)	
Úlcera duodenal	30 (70)	31 (65)	27 (9)	
Úlcera esofágica	8 (20)	3 (7)		
Várices	8 (20)	9 (20)	3 (1)	
Mallory	3 (9)	4 (8)		
Otra	0.4 (1)	6 (11)	8 (3)	
<b>Causa sangrado distal</b>	<b>18.2 (45)</b>	<b>16 (35)</b>	<b>30 (10)</b>	
Divertículos	8.5 (21)	8 (17)	12 (4)	
Colitis isquémica	3 (7)	3 (6)	3 (1)	
Hemorroides	3 (7)	0.5 (1)	6 (2)	
Angiodisplasias	1.6 (4)	2 (4)	9 (3)	
Neoplasia	1.6 (4)	2 (4)		
EII	0.8 (2)	0.5 (1)		
Otra		1 (2)		
<b>Terapia Endoscópica</b>				
APC	17 (41)			
Ligadura	7 (18)			
Epinefrina	7 (18)			
Mecánica	1.2 (3)			
Hemospray	0.8 (2)			
Doble	32 (80)			
Triple	6.4 (16)			
<b>Terapia no endoscópica</b>	<b>2 (5)</b>	<b>2.5 (5)</b>		
Cirugía	1.2 (3)			
Rx intervencionista	0.8 (2)			
<b>Choque *</b>	<b>31.6 (78)</b>	<b>32 (67)</b>	<b>32.4 (11)</b>	<b>0.917</b>
<b>Transfusiones *</b>	<b>55.1 (136)</b>	<b>55 (116)</b>	<b>59 (20)</b>	<b>0.635</b>
<b>Número de CE #</b>				
< 3	<b>27.9 (69)</b>	<b>30 (62)</b>	24 (8)	
3-5	19.8 (49)	18 (39)	<b>29 (10)</b>	
> 5	7.3 (18)	7.5 (16)	6 (2)	
<b>Suspensión anticoagulante</b>	<b>100 (247)</b>			
<b>Tiempo de reinicio de anticoagulante</b>				
<1 semana			72 (26)	
>1 semana			28 (8)	
<b>Tromboembolismo *</b>	<b>1.6 (4)</b>			<b>0.002</b>
EVC	0.8 (2)		6 (2)	
TEP	0.8 (2)	0.9 (2)		
<b>Mortalidad *</b>	<b>4.5 (11)</b>	<b>5 (10)</b>	<b>3 (1)</b>	<b>0.645</b>

CE: Concentrados eritrocitarios., EII: Enfermedad inflamatoria intestinal., APC: Coagulación con argón/plasma.  
Estadístico de contraste: \*Chi cuadrado de Pearson. # U de Mann-Whitney.



**Gráfica 3. Causas de HGI proximal en pacientes con y sin uso de anticoagulantes.**



**Gráfica 4. Causas de HGI distal en pacientes con y sin uso de anticoagulantes.**

<b>Cuadro 3. Tabla de contingencia Anticoagulación * Resangrado</b>				
Recuento				
		Resangrado		Total
		No	Si	
Anticoagulación	Si	33	1	34
	No	205	8	213
Total		238	9	247

<b>Cuadro 4 . Pruebas de chi-cuadrada</b>					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrada de Pearson	.055 <sup>a</sup>	1	.814		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.059	1	.809		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.642
N de casos válidos	247				
a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.24.					
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.					

Debido a que no se encontró diferencia significativa ( $p=0.814$ ) entre los dos grupos (anticoagulados y no anticoagulados), se concluye que el recibir anticoagulante, no se asocia con mayor riesgo de recurrencia de la hemorragia en la cohorte estudiada.

Tampoco se encontró diferencia al analizar a los pacientes que recibieron antiagregantes plaquetarios, como variable independiente para recurrencia de la hemorragia ( $p= 0.905$ ).

## 10.- DISCUSIÓN

La hemorragia gastrointestinal es la consecuencia del sangrado de cualquier punto del tracto digestivo; la causa más frecuente reportada a nivel mundial es la úlcera péptica y los datos obtenidos en este estudio son consistentes con lo reportado (59.9% del total de pacientes); también se ha documentado que la HGI proximal es hasta 5 veces más frecuente con respecto a la de origen distal<sup>14</sup>; en ésta cohorte el origen proximal se presentó 4.4 veces más que la de origen distal. El riesgo de HGI también se ha visto incrementado con la edad, y en el caso de la población estudiada la mediana de edad fue de 73 años, concordando con lo reportado.

En la población estudiada, 34 de 247 pacientes (12.9%) con HGI aguda proximal o distal eran usuarios de anticoagulantes. De acuerdo al tipo de anticoagulante, la literatura reporta

que alrededor del 8-15% de los pacientes que se presentan con evidencia de HGI son usuarios de AgVK<sup>15</sup>, en la cohorte aquí presentada correspondió al 4.04%. En relación con los anticoagulantes directos, el riesgo de HGI no ha sido establecido de manera concluyente; algunos estudios han demostrado que, en comparación con la warfarina, el uso de dabigatran y el ribaroxaban conllevan un mayor riesgo de HGI severa (>50% y 2.6 vs 3.5% respectivamente)<sup>14</sup>. En este estudio la mayoría de los casos se presentaron con uso de ACD (50%).

En cuanto a la recurrencia de la hemorragia en general, en la cohorte estudiada fue del 3.6%, y en pacientes usuarios de anticoagulantes fue del 4.1%; mientras que en el grupo de no usuarios fue del 3.7%; en la literatura disponible, la incidencia de la recurrencia de la hemorragia gastrointestinal se ha reportado aproximadamente del 14% en usuarios de anticoagulantes<sup>15</sup>.

Los factores asociados a la recurrencia de la HGI proximal no variceal en la población general, según reporta la evidencia actual, son: una presión sistólica disminuida a la presentación, una cifra de hemoglobina disminuida, una creatinina elevada, un mayor número de paquetes globulares requeridos y el uso de monoterapia endoscópica para estigmas de alto riesgo de hemorragia<sup>16</sup>. En la HGI distal la recurrencia depende de la etiología del mismo; en el caso de la hemorragia diverticular, el riesgo de recurrencia se incrementa con el antecedente de episodios previos de sangrado. En un estudio, no se encontraron diferencias significativas en el pronóstico de la HGI distal en cuanto a la mortalidad, recurrencia, número de transfusiones o requerimiento de embolización entre usuarios de ACD vs usuarios de AgVK<sup>17</sup>.

En el caso de los pacientes de la cohorte de este estudio, el recibir anticoagulante no se asoció a mayor riesgo de recurrencia de la HGI proximal o distal. No se encontró tampoco asociación con la recurrencia de la hemorragia en ningún grupo la presentación inicial con choque hipovolémico. Se documentó un mayor requerimiento de transfusiones en pacientes con uso de anticoagulantes comparado con los no usuarios (59% vs 55%), y tampoco se asoció la recurrencia de la hemorragia en ambos grupos.

En los pacientes incluidos en éste estudio, se presentaron cuatro casos de eventos tromبóticos (ETE) durante los 90 días posteriores al evento de hemorragia gastrointestinal, dos de esos casos en el grupo de pacientes usuarios de anticoagulantes (11.7%). De éstos casos, uno recibía tratamiento con AgVK y otro con ACD, y en ambos se suspendió el fármaco durante el episodio de HGI y se reinició antes de 7 días posteriores al episodio de HGI en el primer caso y posterior a una semana en el segundo caso. De acuerdo a la evidencia actual, se observa que el presentar ETE posteriores a una HGI aguda es frecuente y se ha relacionado a un estado de hipercoagulabilidad desencadenado por la suspensión abrupta del anticoagulante y al no reinicio de éste posteriormente, así como a factores inherentes al paciente<sup>14</sup>.

En un estudio<sup>18</sup>, se compararon de manera retrospectiva 260 pacientes en los que se reinició warfarina y 182 en los que no; el reinicio de la warfarina se asoció con un riesgo menor en >10 veces para eventos trombóticos y un riesgo menor de muerte en >3 veces, mientras el riesgo de recurrencia de la hemorragia fue similar. Un estudio de cohorte prospectivo<sup>15</sup>, incluyó 208 pacientes con HGI aguda usuarios de anticoagulantes (73% warfarina, 13% ACD, 8% heparina de bajo peso molecular y en 6% heparina no fraccionada); del total, 121 reiniciaron la anticoagulación al egreso, y durante el seguimiento en los 90 días posteriores, un ETE se presentó en el 4% y el 14% reingresaron por recurrencia de la HGI; de acuerdo al análisis que realizaron observaron que el reinicio del anticoagulante se asoció de manera independiente con un menor riesgo de ETE y sin un riesgo incrementado significativo de recurrencia de la hemorragia.

El tiempo para reiniciar la anticoagulación no se especifica actualmente en las guías clínicas, y sugieren reiniciarla en cuanto el riesgo cardiovascular es mayor al riesgo de recurrencia de la hemorragia. En el estudio de Quereshi y cols.<sup>19</sup>, se observó que la mortalidad fue menor en pacientes en los que se reinició la anticoagulación en menos de 7 días, de 7-15 días y 15-21 días vs más de 30 días posteriores al episodio de HGI (26.8% vs 40%); en los pacientes que reiniciaron la warfarina dentro de los primeros 7 días tuvieron aproximadamente 2 veces más riesgo de recurrencia de la hemorragia y sin un decremento significativo en el riesgo de ETE, comparado con quienes lo reiniciaron posterior a 30 días, y la incidencia de recurrencia de la hemorragia fue similar en ambos grupos. En los casos observados en el éste estudio se sugiere que la presentación de ETE pudiera estar en relación a factores propios de los pacientes: el paciente usuario de AgVK no contaba con un INR en rangos terapéuticos incluso antes del evento de HGI y el usuario de ACD presentó alteración renal que pudiera alterar el mecanismo de acción del fármaco.

## **11.- CONCLUSIONES**

En la cohorte de pacientes estudiada, el uso de anticoagulantes no presentó un impacto significativo en la recurrencia de la hemorragia gastrointestinal proximal o distal por cualquier causa, independientemente del tiempo de reinicio de los mismos. Se presentaron dos casos de eventos tromboembólicos posteriores en pacientes usuarios de anticoagulante, probablemente en relación a la suspensión del mismo, además de factores asociados a los pacientes: ambos anticoagulados por fibrilación auricular, uno de ellos usuario de ACD con alteración en la función renal basal que pudiera alterar el mecanismo de acción, y el otro paciente usuario de antagonista de vitamina K en quien no se alcanzó respuesta terapéutica con el INR basal; no se obtuvieron datos con significancia estadística relacionados a éstos casos. La ausencia de impacto estadístico puede ir en relación con el bajo número de casos encontrados; sin embargo, consideramos importantes los datos obtenidos debido a la ausencia de estudios mexicanos que reporten el pronóstico de los pacientes anticoagulados que presentan un episodio de hemorragia gastrointestinal actualmente.

## 12.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):3042-3067.
- 2.- Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jun;16(6):673-685.
- 3.- Costa Moreira Teles-Sampaio Elvira Manuela, Araújo Azevedo Maia Luís et al. Antiplatelet agents and/or anticoagulants are not associated with worse outcome following nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Rev. esp. enferm. dig.* 2016 Nov. 108( 11 ): 703-708.
- 4.- ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016 Jan;83(1):3-16.
- 5.- Abraham NS. Management of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015 Jul;25(3):449-62.
- 6.- Nishtala PS, Jamieson HA, Hanger HC et al. Examining the Risks of Major Bleeding Events in Older People Using Antithrombotics. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Mar 2.
- 7.- Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2015 Aug;47(8):621-7.
- 8.- Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut.* 2018 Mar;67(3):405-417.
- 9.- Abraham NS, Horsley-Silva JL. Gastrointestinal bleeding secondary to the new anticoagulants. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016 Nov;32(6):474-480.
- 10.- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World Gastroenterol.* 2017 Mar 21;23(11):1954-1963.
- 11.- Kido K, Scalese MJ. Management of Oral Anticoagulation Therapy After Gastrointestinal Bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother.* 2017 Nov;51(11):1000-1007.

- 12.- Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res.* 2015 Dec;136(6):1074-81.
- 13.- Nagata N, Yasunaga H, Matsui H et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut.* 2018 Oct;67(10):1805-1812.
- 14.- Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(2):185-197.
- 15.- Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *American Journal of Gastroenterology* 2014.
- 16.- Dong Z, Wang J, Zhan T, Zhang H, Yi L, Xu S. A New Scoring System to Predict Poor Clinical Outcomes in Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding Patients with High-Risk Stigmata. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Mar; 12;2018:5032657.
- 17.- Diamantopoulou G, Konstantakis C, Skroubis G et al. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Clinical Practice: Characteristics and Clinical Outcome. *Gastroenterology Res.* 2019 Feb;12(1):21-26.
- 18.- Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012 Oct 22;172(19):1484-91.
- 19.- Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology* 2014;113:662–8.