



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**



**TÍTULO**

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN LA HEMORRAGIA  
GASTROINTESTINAL**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA**

**ALUMNO: LUIS ANTONIO MANZO FRANCISCO**

**ASESOR DE TESIS: DRA. NANCY EDITH AGUILAR OLIVOS**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**

**Médica  
Sur**  
Excelencia médica, calidez humana



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## ÍNDICE

1.- Resumen.....	3
2.- Introducción.....	4
- Anticoagulantes y antiagregantes.....	4
- Hemorragia gastrointestinal.....	5
2.- Planteamiento del problema.....	14
3.- Justificación.....	14
4.- Objetivos.....	14
5. Hipótesis.....	15
6. Materiales y métodos.....	16
7.-Análisis estadístico.....	17
8.- Resultados.....	18
9.- Discusión.....	20
10.- Conclusiones.....	21
11.- Bibliografía.....	22
12.- Anexos.....	25

## Resumen

**Introducción:** La prescripción de antitrombóticos está aumentando principalmente por la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Se ha reportado que son la causa de hemorragia gastrointestinal (HGI) hasta en 10% de los casos, presentando un número necesario a dañar de 15 para HGI baja. La HGI conlleva a hospitalizaciones, transfusiones y muerte directamente relacionada a la hemorragia o por evento trombotico secundario a la interrupción del fármaco.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia del uso de fármacos antitrombóticos entre los pacientes con HGI y su efecto sobre los hallazgos endoscópicos y desenlaces clínicos.

**Material y métodos:** Estudio transversal realizado en el departamento de endoscopia del Hospital Médica Sur de 2015 a 2017. De un total de 8481 registros endoscópicos se eligieron mediante fotodocumentación a los pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años con hemorragia de tubo digestivo alto o bajo. Se revisaron los expedientes físicos para obtener los medicamentos al momento de su ingreso y las variables evaluadas en este estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 150 pacientes con HGI alta o baja. El 35% de los casos se asoció a uso de antitrombóticos (66% monoterapia con aspirina, 22% monoterapia con antagonistas del receptor P2Y12 y el resto con anticoagulación o doble terapia). Los pacientes usuarios de antitrombóticos presentaron mayor edad y puntaje de ASA (Tabla 1). El principal hallazgo endoscópico en ambos grupos fue la úlcera péptica. No se encontraron diferencias en los diagnósticos de endoscopia, tratamiento, tasa de re-sangrado, segunda endoscopia, transfusiones, días de estancia hospitalaria o muerte por el uso de antitrombóticos asociados a la HGI.

**Conclusiones:** La prevalencia de HGI asociada a antitrombóticos fue de 35%. No se encontraron diferencias en los hallazgos endoscópico o desenlaces clínicos en la HGI asociada al uso de antitrombóticos.

## **Introducción**

### **Anticoagulantes y antiagregantes**

La Warfarina fue desarrollada posterior a la segunda guerra mundial y se introdujo al mercado en 1955 como anticoagulante controlado y reversible, por la fundación de investigación de alumnos de Wisconsin (Wisconsin Alumni Research Foundation) de ahí el nombre que se dio al compuesto, Warfarina.<sup>1</sup>

Sin embargo, la Warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, un inicio y fin de acción tardado, requiere monitorización estrecha con laboratorios (INR) y tiene múltiples interacciones con otros fármacos. Para revertir los efectos anticoagulantes se puede usar vitamina K y concentrados de complejos protrombínicos (de 3 o 4 factores), estos complejos tienen la ventaja contra el plasma fresco congelados de disminuir el riesgo de sobrecarga hídrica.

Pasando a los nuevos anticoagulantes o anticoagulantes de acción directa, por su mecanismo de acción (inhibidores del factor X o inhibidores directos de la trombina), pueden administrarse vía oral o parenteral. La ventaja de estos fármacos es que no requieren monitorización, aunque a pesar de ellos existen algunos estudios que pueden servir para su monitorización, como la actividad del factor X y tiempo tromboplastina parcial activado para los inhibidores directos de factor X, o el tiempo de trombina para inhibidores directos de trombina.

El primer anticoagulante en ser aprobado en casi 50 años fue dabigatrán, en el estudio RE-LY, al ser comparado contra warfarina, demostró no ser inferior en el tratamiento de fibrilación auricular, sin embargo, con más eventos adversos gastrointestinales incluida hemorragia. Posteriormente se aprobaron Rivaroxabán (estudio ROKET-AF), Apixabán (ARISTOTLE) y Edoxabán (ENGAGE), este último en 2013.<sup>2</sup>

Los fármacos antiplaquetarios son actualmente incluyen al ácido acetilsalicílico, que inhibe de manera irreversible a la enzima Cox-1, encargada de la formación de Tromboxano A-2 a partir del ácido araquidónico, con lo anterior disminuye la

activación plaquetaria dependiente del receptor de Tromboxano A2 mediado por proteínas G. Otros agentes, se encuentran los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (tirofibrán, abciximab), inhibidores del receptor P2Y12 acoplado a proteínas G en respuesta al ADP (adenosin difosfato). El más importante de estos últimos es el clopidogrel, un pro fármaco que se es la base de la terapia antiplaquetaria dual en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. De la misma clase vinieron después el prasugrel y ticagrelor con más potencia y un inicio de acción más rápido, demostrado en los respectivos estudios (TRITON TIMI 38 y PLATO, para prasugrel y ticagrelor respectivamente).<sup>3</sup>

Los fármacos anti plaquetarios, en terapia dual, ácido acetilsalicílico solo o combinado con clopidogrel es la piedra angular del tratamiento para la cardiopatía isquémica. Así mismo, los anticoagulantes ya sea antagonistas de vitamina K o de acción directa, son en tratamiento de base para la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, y como trombopprofilaxis en pacientes post quirúrgicos y en estados pro trombóticos.

## **Hemorragia gastrointestinal**

### Definición

Hemorragia gastrointestinal se define como la documentación de hemorragia del tracto gastrointestinal (hematemesis, melena, hematoquezia o lavado nasogástrico positivo). Clínicamente significativo al presentarse con hipotensión o choque, disminución del hematocrito más de 6% o hemoglobina más de 2 gr o necesidad de transfundir 2 o más paquetes globulares. Hematemesis se define como vómito de sangre rojo brillante o de material negro (en pozos de café). Melena se define como la evacuación de heces negras producto de la degradación de la sangre a hematina por las bacterias intestinales. Hematoquezia se refiere a la evacuación se sangre fresca rojo brillante.<sup>4</sup>

## Epidemiología

En los Estados Unidos, la hemorragia gastrointestinal con más de 300,000 admisiones hospitalarias al año, es la emergencia gastrointestinal más frecuente. Fue el 7mo lugar en los diagnósticos gastrointestinales de egreso en 2012. La incidencia varía por región de 40 a 160 casos por 100,000 habitantes, y es debido a diferencias geográficas, consumo de medicamentos y prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Algunos estudios reportan una disminución en la incidencia de hemorragia de tubo digestivo alto, de hasta 35% cuando se ajusta por edad. Las causas de esta disminución se pueden atribuir a la erradicación de *Helicobacter pylori* y a estrategias de prevención en quienes consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>5</sup>

La hemorragia de tubo digestivo se divide en alto y bajo (ligamento de Treitz). De la hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) no variceal, la mayoría de los casos, tiene una mortalidad de 3 y hasta 14%. Sin embargo, la incidencia de HTDA en países de occidente ha disminuido debido a un control de la infección por *Helicobacter pylori* y un uso racional de AINE.<sup>1</sup>

Las causas de HTDA se pueden dividir en inflamatorias (úlceras pépticas, enfermedad inflamatoria intestinal [EII], esofagitis), neoplasias benignas o malignas, anomalías vasculares (várices, angiectasias, lesión de Dieulafoy), fármacos (ácido acetilsalicílico [AAS], AINEs, anticoagulantes) y otros.

En cuanto al manejo inicial, se debe basar en un buen historial clínico (la presentación clínica orienta la etiología del sangrado) y exploración física adecuada para iniciar la sospecha diagnóstica con especial énfasis en signos vitales para una correcta reanimación, posteriormente obtener estudios iniciales como biometría completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación y demás, para estratificar correctamente al paciente.<sup>4</sup>

En cuanto a la hemorragia de tubo digestivo bajo (HTDB), ocupa el 30-40% de los casos de hemorragia GI. Mientras que la incidencia de la HTDA va hacia la baja, el

origen bajo se incrementó en los últimos años. Cuando se compara con el origen alto, la HTDB tiene mayor morbilidad y mortalidad.<sup>6</sup>

El manejo inicial de la HTDB, debe ser primordialmente la resucitación a base de soluciones cristaloides para estabilizar al paciente. Los marcadores son los mismos que en la HTDA, como alteraciones en el estado de alerta, aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial sistólica, dolor abdominal por mencionar algunos. Se han desarrollado modelos de riesgo para estratificar a los pacientes, sin embargo, no existe un consenso sobre cuál de ellos predice mejor los desenlaces de los pacientes. Éstos toman en cuenta parámetros de signos vitales, bioquímicos y comorbilidades, de este último rubro, la demencia, cáncer metastásico y la enfermedad renal crónica, se asocian a una mayor odds ratio de mortalidad a 30 días.

Las causas pueden ser benignas, inflamatorias, neoplasias/malignidad, iatrogénicas e inducidas por drogas (antitrombóticos); siendo el primer lugar origen diverticular, seguido de enfermedades inflamatorias, neoplasias y posteriormente vasculares.

Posterior a la reanimación el algoritmo se enfoca al tratamiento del sangrado si se identifica primeramente en una endoscopia superior, de no ser así el siguiente paso es una colonoscopia, si no se logra identificar el sangrado se recomienda realizar enteroscopia, angiografía, gamagrama con eritrocitos marcados o cirugía con tal de identificar y tratar la hemorragia.<sup>7,8</sup>

El tiempo en el que se debe realizar la colonoscopia es debatido, varios estudios se han realizado y los resultados son variables, en general no se ha encontrado una diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria, transfusiones, mortalidad o necesidad de cirugía. De manera general, se dice que una endoscopia urgente se realiza entre las 6 y 24 hrs de ingreso del paciente. Las razones son que el estudio de colonoscopia requiere una preparación del colon con polietilén glicol, como lo dicen las guías internacionales, de gran volumen (4-6 litros) administrados en 3-4 hrs. Esto con la finalidad de contribuir a una adecuada visualización de la mucosa en busca del origen del sangrado. Finalmente, la recomendación es realizar la

colonoscopia en el paciente que se encuentra estable hemodinamicamente en las primeras 8-24 hrs del ingreso.<sup>9, 10</sup>

Dentro del inicio del manejo de la HTDA, se puede predecir el riesgo de resultados adversos (re sangrado) y que pacientes requieren ser hospitalizados y tratamiento urgente (endoscopia).<sup>11</sup> En la literatura se encuentran escalas que predicen estos requerimientos de acuerdo a la presentación clínica, algunos toman en cuenta la edad, si el paciente se encuentra en estado de choque, comorbilidades, diagnóstico y estigmas de sangrado mayor para saber que los pacientes con mayores puntajes se benefician de endoscopia en las primeras 24 hrs y quienes tienen mayor riesgo de mortalidad.<sup>12</sup> Otra escala discrimina los pacientes que se pueden manejar de manera ambulatoria u hospitalaria en bajo o alto riesgo respectivamente.<sup>13</sup>

Estas escalas y otras recomendaciones se incluyen las guías clínicas de diferentes sociedades internacionales para el manejo inicial de un paciente con HTD. Las recomendaciones abarcan el ingreso o no a hospitalización, el manejo en urgencias con líquidos intravenosos, inhibidor de bomba de protones, medicamentos y tiempo de realización de endoscopia.<sup>14</sup>

Específicamente de úlceras que presentan sangrado activo, las recomendaciones internacionales son claras en cuanto al protocolo de manejo pre-endoscópico y después del procedimiento. El inicio de la reanimación, bolo de inhibidor de bomba de protones (IBP) o en infusión y la terapia de transfusión.

La reanimación inicia posterior a evaluar los parámetros de los signos vitales, éstos pueden indicar una pérdida de cierto porcentaje del volumen sanguíneo, una tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una frecuencia cardiaca mayor de 120 lpm sugieren una pérdida de al menos 50% del volumen, así como las variaciones en los mismos orientan a deterioro o mejoría (si la frecuencia cardiaca aumenta a razón de 30 lpm, significa que las perdidas continúan). Por ende, las guías internacionales apoyan la resucitación inicial agresiva con soluciones cristaloides para estabilizar hemodinamicamente al paciente.<sup>11,14</sup>

En cuanto a la transfusión, se tiene claro ahora que una estrategia restrictiva, mantener niveles de hemoglobina entre 7-9 mg/dl, mejora la mortalidad y disminuye tanto eventos adversos y uso de recursos.<sup>15</sup>

La decisión de manejar a un paciente de manera ambulatoria o ingresarlo a hospitalización toma en cuenta escalas de riesgo, Blatchford- Glasgow (GBS, hemoglobina, urea, pulso, presión sistólica, si se presenta con síncope o melena) en la que un puntaje de 0, indica pacientes que pueden ser egresados sin estudio endoscópico y se puede realizar de manera ambulatoria. En cuanto a la mortalidad y re sangrado, la escala pre-endoscópica Rockall, tiene mejor certeza que la escala completa en pacientes con sangrado variceal.<sup>16</sup>

El momento de realizar el procedimiento endoscópico como diagnóstico y tratamiento, toma como base la estratificación de riesgo de acuerdo a escalas. El estándar en pacientes con riesgo elevado (GBS igual o mayor a 1) es hacerla en las primeras 24 hrs de ingreso al hospital, ya que disminuye la mortalidad y tasas de re sangrado; sin embargo, el concepto de endoscopia muy urgente (en las primeras 12 hrs) aunque demostró un menor número de re sangrado, solo fue en pacientes de alto riesgo (GBS >12). Igualmente, la necesidad de una segunda endoscopia solo está indicada en pacientes seleccionados.<sup>16</sup>

La terapia endoscópica emplea dos agentes hemostáticos, agrega a la inyección de adrenalina métodos inyectados, térmicos o mecánicos, que disminuyen la tasa de re sangrado. Adrenalina como monoterapia no está recomendado y la terapia con clips únicamente cada vez se usa en mayor medida. Otra medida que está claro el beneficio es el tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) después de la endoscopia.<sup>16,17</sup>

Los estudios de revisión sistemática y meta análisis demuestran que la terapia en bolo de IBP o infusión es igual de efectiva y no se asocia a re sangrado ni a un impacto en la mortalidad, aunque con una ligera tendencia a favorecer a la terapia en bolos.<sup>18</sup>

Finalmente, después de la terapia endoscópica del evento agudo, la pregunta ahora es, ¿Cómo prevenir un nuevo evento de sangrado? Y la respuesta viene junto con escenarios específicos; tal es el caso de la documentación de infección por *Helicobacter pylori*, donde la erradicación está indicada y posteriormente no requiere terapia antisecretora aunque sea necesario usar AINE o antitrombóticos. En cuanto al sangrado asociado a AINE, si es imperativo su re inicio, se debe asociar a un fármaco selectivo de COX-2 a las dosis más bajas efectivas y un IBP. Hablando del sangrado asociado a antiagregantes (AAS), es un tema controversial, sin embargo, la guía internacional sugiere que, si el AAS está indicado como profilaxis primaria, puede no reiniciarse, en profilaxis secundaria será en 1 a 3 días y máximo 7 días.<sup>19</sup>

En el tema de HTDA asociado a antitrombóticos, se puede dividir en asociados a antiagregantes y a anticoagulantes, estos últimos a su vez en antagonistas de vitamina K y anticoagulantes orales de acción directa (DOAC). La prevalencia de la hemorragia de tubo digestivo en las series ya reportadas fue de 0.76% por año para apixaban, 3.2% para rivaroxaban y 1% para dabigatran cuando se compararon contra warfarina.<sup>20,21,22</sup>

En primer lugar, el sangrado puede ser consecuencia del tratamiento antitrombótico, pero también al procedimiento endoscópico. Esto dentro del contexto de que el procedimiento no es inocuo, y la endoscopia gastrointestinal (GI) tiene efectos adversos. Dentro de los efectos adversos cardiopulmonares, se encuentran cambios en la saturación de oxígeno, paro respiratorio, infarto al miocardio y choque, muchos atribuidos a los fármacos anestésicos. Complicaciones infecciosas, como la bacteriemia asociada que se reporta en 8%; perforación y el tema en cuestión: sangrado.<sup>23</sup>

Por lo tanto, existen recomendaciones en cuanto a procedimientos endoscópicos y el manejo de antiagregantes y anticoagulantes.

En primer lugar, se debe asignar un riesgo de sangrado de acuerdo al procedimiento endoscópico, así, se pueden dividir en alto riesgo (polipectomía <20 mm,

papilotomía, ultrasonido endoscópico [USE] con toma de biopsia, implante de stent, resección de submucosa) o bajo riesgo de sangrado (endoscopia diagnóstica, cambio de prótesis biliar, USE diagnóstico, dilatación con balón) si el riesgo de sangrado es mayor de 1.5% o menor respectivamente. Posteriormente se estratifica el riesgo de eventos trombóticos arteriales o del stent en condición de bajo o alto riesgo. En procedimientos de bajo riesgo de sangrado, la terapia continua; en pacientes con en procedimientos de alto riesgo de sangrado y doble antiagregación es posible suspender la antiagregación con inhibidores de P2Y12 5 días antes y continuar con AAS en condiciones de bajo riesgo de trombosis; si la condición no permite suspender la terapia (portador de stent), se debe considerar suspender el inhibidor P2Y12 si pasaron más de un mes o 12 meses de colocar un stent metálico o medicado respectivamente, siempre con la opinión del cardiólogo.<sup>24, 25</sup>

Igualmente, con los anticoagulantes, se estratifica el riesgo de tromboembolismo venoso en alto, moderado o bajo, y el riesgo de sangrado en alto y bajo, de acuerdo a eso, se decide no suspender el fármaco, suspenderlo y suspender + puenteo a heparina, existen estudios en cirugía no cardíaca que muestran que la aspirina perioperatoria no se asoció a cambios en la mortalidad y si aumentó el número de sangrado mayor.<sup>26</sup>

Riesgo de tromboembolismo		
Riesgo de sangrado	Bajo	Alto
Bajo (<1.5%)	Continuar antagonista de vitamina K (VKA)	Continuar antagonista de vitamina K
Alto (≥ 1.5%)	Interrumpir VKA, sin puenteo a heparina	Interrumpir VKA + puenteo a heparina

Se dice que el riesgo de trombosis en un paciente que se interrumpe la anticoagulación por 4 a 7 días es de 1%. En pacientes con reemplazo valvular se recomienda utilizar el puenteo en quienes porten dos o más válvulas mecánicas, antecedente de evento vascular cerebral embólico, FA con CHADS2 score mayor o igual a 4 y quienes hayan tenido un evento de tromboembolismo en los 3 meses previos. Acerca del reinicio de la terapia antitrombótica, se recomienda el reinicio de heparina de bajo peso molecular en 48-72 hrs después de un procedimiento de alto riesgo. En cuanto a los anticoagulantes de acción directa, si no se puede iniciar 24 hrs después del procedimiento, se debe usar heparina no fraccionada. El ácido acetilsalicílico no debe suspenderse en pacientes con doble antiagregación, sobre todo pacientes con <1 año de colocación de stent medicado o <4 semanas de un stent metálico.<sup>27, 28</sup>

Por si mismos los fármacos antitrombóticos pueden causar sangrado de tubo digestivo independientemente del procedimiento o sin ser sometido a alguno.

Mucha información hay desde la llegada de cada uno de los fármacos y se compara con el gold estándar en tratamiento que fue por muchos años, la warfarina (antagonista de vitamina K). Uno de los estudios de tipo cohorte, en donde con la base de datos farmacológica en Estados Unidos, se analizó los pacientes que tuvieran prescripción de rivaroxavan, dabigatrán o warfarina, teniendo como objetivo primario el sangrado gastrointestinal. Los hallazgos fueron, divididos por grupo de edad, un ligero aumento de sangrado por warfarina en pacientes jóvenes y viceversa en mayores de 76 años, sin embargo, sin significancia estadística.<sup>29</sup>

Una revisión sistemática publicada en abril de 2016, de 1634 resultados, 16 estudios se incluyeron en el análisis, 11 de ellos estudios de cohorte. Los resultados crudos arrojan un incremento del riesgo de sangrado sin significancia estadística, sin embargo, al realizar el ajuste, dabigatran tiene un RR de 1.21, mientras que rivaroxaban un RR de 1.09, este último sin ser significativo. En el análisis por

subgrupos se observa que la incidencia de sangrado es mayor en pacientes mayores de 65 años y uso concomitante de AINEs, ambos solo como una tendencia.<sup>30</sup>

Se dice que los hallazgos en paciente con antagonistas de vitamina K, es el mismo que en población general, úlcera péptica.<sup>31</sup>

Así, con los datos anteriores, la importancia de este estudio, es reportar la tasa de sangrado asociada a anticoagulantes, especial atención en anticoagulantes de acción directa y su relación con los desenlaces clínicos de los pacientes en nuestra población, ya que no hay reportes del efecto de los fármacos antitrombóticos en población mexicana en la literatura.

## **Planteamiento del problema**

Con el aumento en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares se ha está incrementando el uso de antiagregantes y anticoagulantes que conllevan a efectos adversos como la hemorragia de tubo digestivo. En la actualidad están bien establecidos los criterios de tiempo y tipo de tratamiento para los eventos tromboembólicos. Es importante apearse a estos criterios para reducir la HTDA. Existen múltiples reportes sobre prevalencias de este evento adverso que poner en alerta a la sociedad de cardiología y gastroenterología en todo el mundo.

## **Justificación**

Es importante conocer la prevalencia de HTD entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares tratados con antitrombóticos en nuestro centro y evaluar su adecuada indicación de acuerdo a las guías internacionales. No conocemos la frecuencia del uso de los antitrombóticos en nuestra población, así como el tipo de tratamiento empleado y sus efectos sobre la hemorragia gastrointestinal.

## **Objetivos**

### **Primarios**

1. Conocer la prevalencia del uso de fármacos antitrombóticos entre los pacientes con HTD en el departamento de Endoscopia del Hospital Fundación Médica Sur.

### **Secundarios**

1. Analizar la asociación de HTD con el consumo de warfarina, ácido acetilsalicílico o inhibidores del receptor P2Y12
2. Conocer la lesión endoscópica más frecuentemente asociada a la hemorragia

3. Días de estancia hospitalaria, días de estancia en unidades críticas, requerimiento de transfusiones, tasa de re sangrado, y requerimiento de segunda endoscopia.
4. Mortalidad secundaria y la asociación con el consumo de antitrombóticos.

### **Hipótesis**

La prevalencia de usuarios de fármacos antitrombóticos será la misma reportada en series previas. Así como no habrá aumento en la mortalidad en usuarios de fármacos antitrombóticos.

## **Material y Métodos**

El estudio se diseñó y llevó a cabo por la Unidad de investigación en Gastroenterología y Endoscopia del Hospital Fundación Clínica Médica Sur, con la autorización del comité de ética del centro. No se requirió de consentimiento informado, debido a los datos que se recabaron fueron tomados de un registro de endoscopia, imágenes endoscópicas y datos numéricos del expediente físico y electrónico, en los que a los pacientes se les identifica con un número de registro y no se usaron datos personales.

Es un estudio retrospectivo, transversal, desarrollado en un solo centro, Unidad de endoscopia del Hospital Fundación Médica Sur de los años 2015 a 2017.

## **Participantes en el estudio**

Se tomaron los registros de la base de datos de pacientes sometidos a estudios endoscópicos en la unidad de Endoscopía del Hospital Fundación Médica Sur de los años 2015 a 2017. Un total de 8481 procedimientos, de los cuales los criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 18 años, ambos géneros, que se haya demostrado hemorragia de tubo digestivo mediante fotodocumentación. Se excluyeron a los pacientes con imágenes no diagnósticas, en las que no fuera evidente la hemorragia, expediente físico incompleto, y se eliminaron a quienes la causa del procedimiento no fuera hemorragia de tubo digestivo (colocación de sonda, toma de biopsia, retiro de cuerpo extraño, etcétera), pacientes con antecedente de discrasia sanguínea o condición psiquiátrica.

Finalmente, se incluyeron en el estudio a 150 pacientes de hemorragia de tubo digestivo alto y bajo, en los que se revisó el expediente físico de cada uno de ellos para extraer los datos de las variables del estudio (figura 1).

Para el análisis se dividieron a los pacientes en 2 grupos, uno con consumo de antitrombóticos (ácido acetilsalicílico, antiagregantes de tipo tienopiridinas, anticoagulantes antagonistas de vitamina K, de acción directa o heparina) y uno sin

el consumo de los mismos. Esto con el fin de hacer una comparación de las características poblacionales, desenlaces u objetivos primarios y secundarios. En cuanto a la frecuencia del consumo de antitrombóticos, se tomó a todos los pacientes y se analizó la frecuencia de toma de cada uno de los fármacos.

El objetivo primario del estudio es saber la prevalencia del uso de tratamiento antitrombótico en pacientes con hemorragia de tubo digestivo. Como objetivo secundario, conocer la prevalencia del uso de cada uno de los fármacos en pacientes con hemorragia de tubo digestivo, documentar el tipo de lesiones en estudio de endoscopia, días de estancia hospitalaria, número de transfusiones, mortalidad y comparar estas variables entre el grupo asociado y no asociado a antitrombóticos.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA, en el que se utilizó la prueba de Chi cuadrada para el análisis de la distribución de las variables dicotómicas. En cuanto las variables de distribución no normal se utilizó test de Wilcoxon, y T de student para la distribución normal.

## Resultados

En el estudio se incluyeron finalmente 150 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos (con antitrombóticos y sin ellos), donde se observa que no hay diferencia entre los grupos en las características poblacionales, a excepción del BUN donde la mediana fue mayor en pacientes con tratamiento antitrombótico, 26 (15-40) vs 35 mg/dl (22-49)  $p < 0.01$ . Finalmente, los pacientes sin antitrombótico con escala de ASA I fueron más, por el contrario, los ASA III fueron más en el grupo de antitrombóticos, (tabla 1).

En el subgrupo de pacientes con tratamiento antitrombótico, fue más el porcentaje de usuarios de antiagregantes (75% vs 32%), dentro de los usuarios de antiagregantes, el más utilizado fue ácido acetil salicílico (66% vs 22%). Del grupo que usaba anticoagulantes, el más utilizado fue el antagonista de vitamina K y de los fármacos de acción directa fue rivaroxaban con 9% (Tabla 2).

En cuanto a los hallazgos endoscópicos y tratamiento, se observa que, en la HTDA, el hallazgo más frecuente en ambos grupos fue la úlcera, 70% en ambos grupos. En cuanto al tratamiento endoscópico en la HTDA, lo más frecuente fue la doble terapia 44 vs 39% y la monoterapia con hemoclip con 13 y 26% en el grupo usuario y no usuario respectivamente; la monoterapia con adrenalina fue más frecuente en el grupo asociado a antitrombóticos con 23 vs 13%; no hubo diferencias estadísticas entre los grupos (tabla 3).

En el grupo de hemorragia de tubo digestivo bajo (HTDB), el hallazgo más frecuente fueron divertículos (50 vs 78%), en el grupo no asociado y asociado a antitrombóticos respectivamente. En el tratamiento endoscópico de las lesiones tampoco hubo diferencias estadísticas, siendo lo más usado el hemoclip, argón plasma y hemospray en orden decreciente (tabla 3).

En cuanto a los pacientes en los que el diagnóstico fue úlcera, se analizó la distribución de la clasificación de Forrest en cada grupo, con tratamiento antitrombótico y sin él. Se puede apreciar en la tabla número 4, que no existe ninguna diferencia en cuanto a la distribución de las lesiones endoscópicas.

Los desenlaces clínicos, re sangrado (13 vs 4%), segunda endoscopía (33 vs 23%) y la media de paquetes transfundidos (2 vs 1.4) fueron más frecuentes en el grupo no asociado a antitrombóticos, sin embargo, sin significancia estadística. No hubo diferencia en la mortalidad entre el grupo no relacionado y relacionado a antitrombóticos (Tabla 5).

## **Discusión**

En este estudio retrospectivo, el grupo de tratamiento antitrombótico fue de mayor edad, con un BUN más elevado, un INR mayor (que se puede explicar debido a la mayor frecuencia del uso de anticoagulantes antagonistas de vitamina K) y con un riesgo de ASA de III, lo que nos lleva a decir que los pacientes con tratamiento antitrombótico fueron pacientes de edad más avanzada con comorbilidades en descontrol y que limitan su funcionalidad, no así el grupo sin los fármacos que fueron más jóvenes y por lo tanto con un riesgo ASA de I.

El tratamiento con ácido acetilsalicílico es el mayor empleado, seguido del tratamiento con tienopiridinas y luego por anticoagulantes antagonistas de vitamina K, interesante es que algunos se encontraban en tratamiento doble antiagregante, y con antiagregante y anticoagulante.

Cuando se observa los hallazgos endoscópicos, como lo dice la literatura, es más frecuente encontrar úlceras como causa de la HTDA, por consiguiente, lo más frecuentemente observado fue realizar hemostasia con hemoclip y posteriormente doble terapia. Cuando se observa la HTDB lo más frecuente fue el sangrado diverticular que se trató en su mayoría con hemoclip igualmente, similar a como lo dice la literatura al respecto.

Parece una ligera ventaja en cuanto a la presentación de ulcera con sangrado activo (Forrest I y II) en el grupo que se asocia a antitrombóticos, sin embargo, no alcanza significancia estadística, esto debido probablemente al número de pacientes incluidos en el estudio.

Igualmente, en los desenlaces clínicos, la necesidad de una segunda endoscopia parece mayor en el grupo asociado a antitrombóticos, sin embargo, tampoco alcanza significancia. Tampoco hubo diferencia en cuanto a la mortalidad, aunque fueran pacientes que en su mayoría tuvieran comorbilidades que les conferían mayor riesgo ASA.

## **Conclusiones**

Se requiere de la continuación del estudio e incremento de la N de pacientes para observar si las frecuencias reportadas se conservan. Así como realizar un estudio prospectivo en pacientes que se inicien con el tratamiento antitrombótico y se pueda hablar entonces de un riesgo de sangrado y posteriormente de mortalidad, ya que finalmente queda señalar, que de manera interesante es este estudio se observó que los pacientes con tratamiento antitrombótico tenían mayor riesgo.

## **Bibliografía:**

1. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012;52(Suppl 1):45S–55S
2. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New Anticoagulant and Antiplatelet Agents: A Primer for the Gastroenterologist *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:187–195.
3. Franchi, F. Angiolillo, D. J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12: 30–47.
4. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal bleeding. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 10° edición. Elsevier. 2016.p 297-335.
5. Rotondano G, et al. Epidemiology and Diagnosis of acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(4):643-63.
6. Almadi MA, Barkun AN, et al. Patient Presentation, Risk Stratification, and Initial Management in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2018; 28: 363-377.
7. Qayed E, Dagar G, Nanchal R. Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Crit Care Clin.* 2015.
8. Shah AR, Jala V, Arshad H, et al. Evaluation and management of lower gastrointestinal bleeding. *Disease a Month.* 2018.
9. Beck KR, Shergill AK, et al. Colonoscopy in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Diagnosis, Timing, and Bowel Preparation. *Gastrointest Clin N Am.* 2018; 28: 379-390.
10. Strate LL, Gralnek IM. Management of Patient With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 459-474.

11. Kerlin MP, Tokar JL. Acute gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2013;159:ITC2–1.
12. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321
13. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318-21
14. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1-46
15. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *The Lancet* , Volume 386 , Issue 9989 , 137 – 144
16. Bardou M, Benhaberou-Brun D, Le Ray I, Barkun AN. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 97–104 (2012)
17. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928-37.
18. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1755-1762.
19. Laine L, Jensen DM. Management of Patients With Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:345–360.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
23. Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, et al. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:707–718.
24. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494-1503.
25. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines *Gut* 2016;65: 374–389.
26. Lange CM, Fichtlscherer S, Miesbach W, Zeuzem S, Albert J. The Peri-procedural Management of Anticoagulation and Platelet Aggregation Inhibitors in Endoscopic Interventions. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 129–35
27. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy *Gastrointest Endosc.* 2016 Jan;83(1):3-16.
28. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
29. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
30. He Y, Wong IC, Li X. et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies *Br J Clin Pharmacol* (2016) 82 285–300.
31. Radaelli F, Dentali F, Repici A. et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding *Digestive and Liver Disease* 47 (2015) 621–627.

## Anexos:

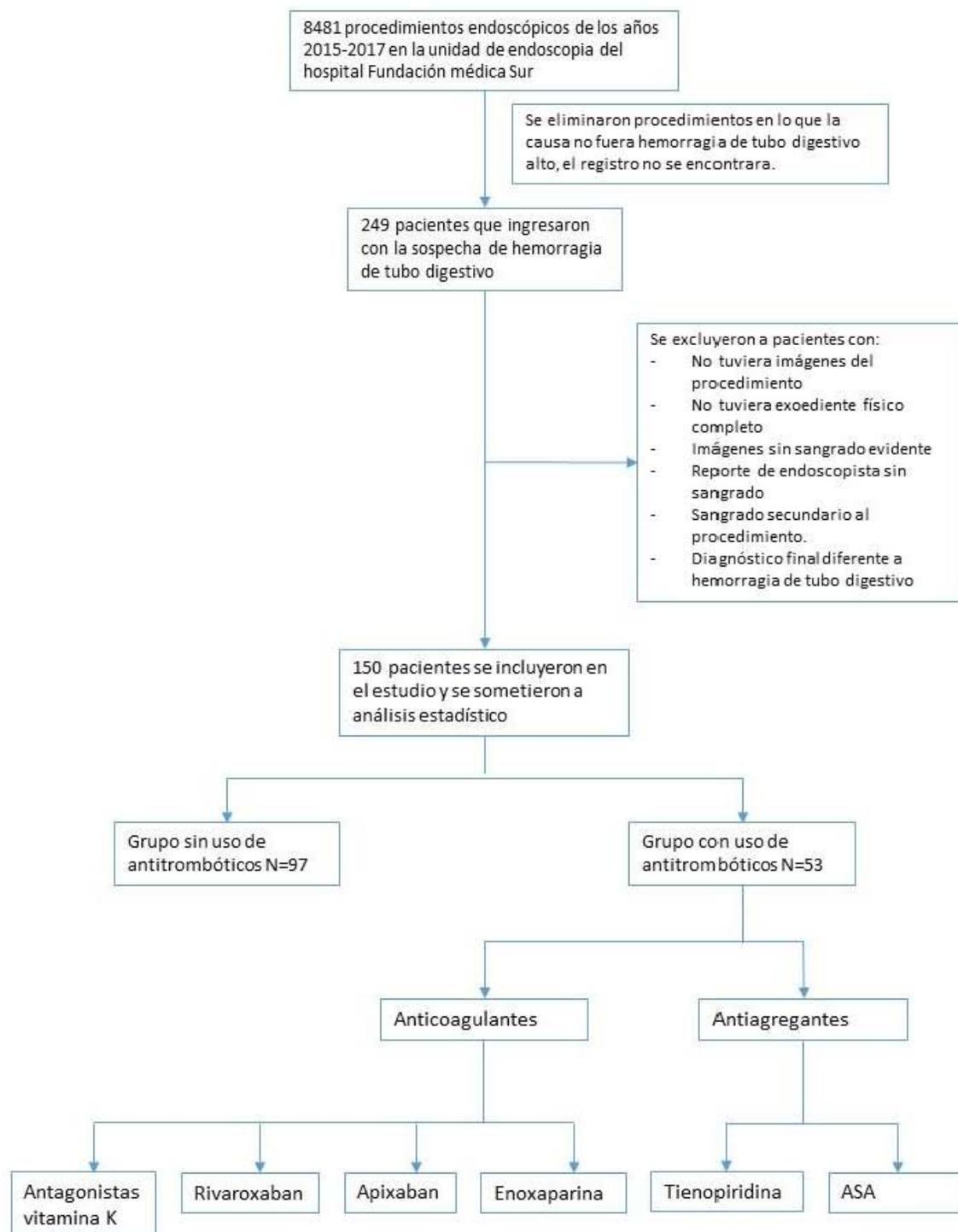


Figura 1. diagrama de flujo, criterios de inclusión, exclusión, eliminación. ASA, ácido acetilsalicílico.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hemorragia digestiva.

	Hemorragia no asociada a antitrombóticos N=97	Hemorragia asociada a antitrombóticos N= 53	p
Edad (años), mediana (IRQ) **	66 (49-75)	78 (66-84)	<0.01
Género masculino, n(%)	53(55)	30(57)	0.81
Hemorragia tubo digestivo alto, n(%)	83(86)	44(83)	0.68
Blatchford, mediana (IRQ)**	8 (4-11)	7 (4-13)	0.96
Hb (gr/dL), media (DE)*	10.8 (3.2)	11.2 (3.6)	0.48
Plaquetas(x10*3), mediana (IRQ)**	232 (163-306)	239 (170-274)	0.97
Creatinina (mg/dL), mediana (IRQ)**	0.98 (0.8-1.2)	1.12 (0.81-1.35)	0.14
BUN (mg/dL), mediana (IRQ)**	26 (15-40)	35 (22-59)	<0.01
Albúmina <3 gr/dl, n(%)	30(31)	20(38)	0.48
INR elevado >1.5, n (%)	2(2)	10(19)	<0.01
Índice de Charlson, mediana (IRQ)			
ASA I, n(%)	38(39)	2(4)	<0.01
ASA II, n(%)	30(31)	23(43)	0.13
ASA III, n(%)	27(28)	26(49)	<0.01
ASA IV , n(%)	2(2)	2(4)	0.53
IBP pre-endoscopia de HDA, n(%)	95(98)	52(98)	0.94

IQR, rango intercuartil; DE, desviación estándar; Hb, hemoglobina; BUN, nitrógeno ureico en sangre; ASA, Sociedad Americana de Anestesiología; IBP, Inhibidor de bomba de protones; HDA, hemorragia digestiva alta. \* prueba de T, \*\* test de Wilcoxon, resto prueba de Chi. P significativa <0.05.

Tabla 2. Uso de antitrombóticos.	
Tipo de fármaco	Pacientes , n(%)
	N=53
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, n(%)	40(75)
Tienopiridinas, n(%)	12(22)
Aspirina, n(%)	35(66)
ANTICOAGULANTES, n(%)	17(32)
Antagonista de vitamina K, n(%)	9(17)
Anticoagulantes orales, n(%)	8(15)
Rivaroxaban, n(%)	5(9)
Apixaban, n(%)	2(4)

Tabla 3. Hallazgos endoscópicos.			
	Hemorragia no asociada a antitrombóticos N=97	Hemorragia relacionados a antitrombóticos n= 53	p
HEMORRAGIA ALTA n= 127	83	44	
Hallazgos endoscópicos			
Úlcera (%)	58(70)	31(70)	0.94
Esofagitis/gastritis/erosiones (%)	8(10)	6(14)	0.49
Desgarro de Mallory (%)	4(5)	5(11)	0.17
Lesiones vasculares (%)	7(8)	2(5)	0.41
Tumor (%)	6(7)	0	0.06
Tratamiento endoscópico	53(64)	31(70)	
Tipo de tratamiento endoscópico			
Monoterapia con Adrenalina (%)	7(13)	7(23)	0.26
Hemoclip (%)	7(13)	8(26)	0.14
Argón plasma (%)	5(10)	2(6)	0.63
Coagulación bipolar (%)	4(8)	0	0.11
Hemospray (%)	4(8)	1(3)	0.41
Doble terapia (%)	24(44)	12(39)	0.55
Triple terapia (%)	2(4)	1(3)	0.89
H. pylori (%)			
Hemorragia digestiva baja N=23	14	9	
Hallazgos endoscópicos			
Divertículos (%)	7(50)	7(78)	0.18

Lesiones vasculares (%)	2(14)	2(22)	0.62
Lesiones inflamatorias (%)	3(21)	0	0.13
Pólipos (%)	2(14)	0	0.23
Tumores (%)	0	0	-
Tratamiento endoscópico	11(79)	2(22)	
Tipo de tratamiento endoscópico			
Adrenalina (%)	0	0	
Hemoclip (%)	6(50)	0	0.15
Argón plasma (%)	3(30)	1(50)	0.52
Hemospray (%)	2(20)	0	0.51
Triple terapia (%)	0	1(50)	0.01
Estadístico de prueba, Chi cuadrada. P significativa <0.05.			

Tabla 4. Clasificación de Forrest en relación al uso de antitrombóticos en hemorragia digestiva alta			
Forrest n=92	Hemorragia no asociada a antitrombóticos n= 61 (66)	Hemorragia asociada a antitrombóticos n= 31 (34)	p
Ia, n(%)	2(4)	2(7)	0.48
Ib, n(%)	10(17)	6(18)	0.72
IIa, n(%)	25(40)	9(29)	0.26
IIb, n(%)	4(6)	6(18)	0.06
IIc, n(%)	6(10)	4(14)	0.65
III, n(%)	14(23)	4(14)	0.25
Biopsia, n(%)	45(49%)	27(29%)	0.6
Estadístico de prueba, Chi cuadrada. P significativa <0.05.			

Tabla 5. Desenlaces clínicos de acuerdo a la asociación de la hemorragia con el uso de antitrombóticos.

	Hemorragia no asociada a antitrombóticos N=97	Hemorragia relacionados a antitrombóticos N=53	p
Resangrado, n(%)	13(13)	21(4)	0.06
Second look, n(%)	32(33)	12(23)	0.18
Transfusión, n(%)	51(53)	29(55)	0.80
Número de paquetes transfundidos, media (DE)*	2.0(4.4)	1.4(1.5)	0.27
UTIM, n(%)	29(30)	18(34)	0.61
Días UTIM, media (DE)*	1.2(3.0)	1.0(1.6)	0.65
UTI (%)	14(14)	13(25)	0.12
Días UTI, media(DE)*	0.58(1.9)	0.70(1.9)	0.71
Días de estancia hospitalaria, media(DE)*	4.5(5)	3.9(3.9)	0.49
Muerte, n(%)	2(2)	4(8)	0.10

DE, desviación estándar; UTIM, Unidad de Terapia Intermedia; UTI, Unidad de Terapia Intensiva. Estadísticos de prueba: \*prueba de T de student, resto, prueba de Chi. P significativa <0.05