

Efecto del tratamiento antitrombótico en la hemorragia gastrointestinal

Luis Antonio Manzo-Francisco, Montserrat Sabanes-Hernández, Fernando Rojas-Mendoza, Nancy Edith Aguilar-Olivos*

Unidad de Investigación en Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Hospital y Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La prescripción de antitrombóticos está aumentando por la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Se ha reportado que son la causa de hemorragia gastrointestinal hasta en 10% de los casos, presentando un número necesario a dañar de 15 para hemorragia gastrointestinal baja. Se asocia a hospitalizaciones, transfusiones y muerte directamente relacionada a la hemorragia o por evento trombotico secundario a la interrupción del fármaco. **Objetivo:** obtener la prevalencia del uso de fármacos antitrombóticos en pacientes con hemorragia gastrointestinal, describir los hallazgos endoscópicos y sus 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 hemorragia. 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. El principal hallazgo endoscópico fue la úlcera péptica. No se encontraron diferencias en diagnósticos endoscópicos, tratamiento, re-sangrado, segunda endoscopia, transfusiones, días de estancia hospitalaria o muerte por el uso de antitrombóticos. **Conclusiones:** La prevalencia de hemorragia asociada a antitrombóticos fue de 35%. No se encontraron diferencias en los hallazgos endoscópicos o desenlaces clínicos en la hemorragia asociada al uso de antitrombóticos. **Abreviaturas:** hemorragia gastrointestinal (HGI), hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA), ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hemorragia de tubo digestivo bajo (HTDB), anticoagulantes de acción directa (DOAC), ultrasonido endoscópico (USE), hemorragia de tubo digestivo (HTD).

Palabras clave: Antitrombóticos. Hemorragia. DOAC. Aspirina. Apixabán. Rivaroxabán.

Introducción

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.¹ En los Estados Unidos, la HGI 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 2012.²

Autor de correspondencia:

*Nancy Edith Aguilar-Olivos

E-mail: dra.nancy.aguilar@gmail.com

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2019

DOI: 10.24875/END.M19000084

Endoscopia. 2019;31(Supl 2):178-184

www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

La hemorragia de tubo digestivo se divide en alto y bajo (ligamento de Treitz). La hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) no variceal tiene una mortalidad de 3 y hasta 14%.³ Las causas se pueden dividir en inflamatorias (úlceras pépticas, esofagitis), neoplasias benignas o malignas, anomalías vasculares (várices, angiectasias, lesión de Dieulafoy), fármacos (ácido acetilsalicílico [AAS], antiinflamatorios no esteroideos [AINE], anticoagulantes) y otros. 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.⁴

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 apixabán, 3.2% para rivaroxabán y 1% para dabigatrán cuando se compararon contra warfarina.^{5,6,7} La hemorragia puede ser consecuencia del tratamiento antitrombótico, pero también al procedimiento endoscópico.⁸ 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 tromboticos arteriales o del stent en condición de bajo o alto riesgo. En procedimientos de bajo riesgo de sangrado, la terapia continua; en pacientes con 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.^{9,10}

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 con 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.¹¹ Por si mismos los fármacos antitrombóticos pueden causar sangrado de tubo digestivo independientemente del procedimiento o sin ser sometido a alguno.

Una revisión sistemática publicada en abril de 2016, arroja un incremento del riesgo de sangrado sin significancia estadística, sin embargo, al realizar el ajuste, dabigatrán tiene un RR de 1.21, mientras que rivaroxabán 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.¹² Se dice que los hallazgos en pacientes con antagonistas de vitamina K, es el mismo que en población general, úlcera péptica.¹³

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. El objetivo del estudio es conocer la prevalencia del uso de fármacos antitrombóticos en pacientes con hemorragia y los hallazgos endoscópicos y desenlaces clínicos.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, prolectivo llevado a cabo en la Unidad de investigación en Gastroenterología y Endoscopia del Hospital Fundación Clínica Médica Sur, de los años 2015 a 2017 para evaluar la prevalencia de uso de antitrombóticos entre los pacientes con HTD alto y bajo. El protocolo fue autorizado por el 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.

Participantes en el estudio

Se tomaron los registros de la base de datos de pacientes sometidos a estudios de endoscopia superior y colonoscopia en la Unidad de Endoscopia del Hospital Médica Sur de los años 2015 a 2017. Los criterios de inclusión fueron, pacientes mayores de 18 años, ambos géneros, con evidencia de hemorragia de tubo digestivo mediante la revisión prospectiva de las fotos de cada paciente al que se le realizó un estudio de endoscopia superior o colonoscopia en el periodo de estudio establecido. Se excluyeron a los pacientes con imágenes no diagnósticas, en las que no fuera evidente la hemorragia, expediente incompleto, y se eliminaron a pacientes con antecedente de discrasia sanguínea o condición de falta de certeza en la toma de medicamentos. El total de pacientes con HTD fue dividido en 2 grupos de acuerdo al consumo de antitrombóticos (ácido acetilsalicílico, antiagregantes de tipo tienopiridinas, anticoagulantes antagonistas de vitamina K, de acción directa o heparina).

Desenlaces

El desenlace primario del estudio fue saber la prevalencia del uso de tratamiento antitrombótico en los pacientes con hemorragia de tubo digestivo alta o baja. Como desenlace secundario, se estableció conocer la prevalencia de cada uno de los fármacos específicos y, buscar diferencias entre los grupos en relación al tipo de lesiones, días de estancia hospitalaria, número de transfusiones y mortalidad.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA, en el que se utilizó para las variables cuantitativas la prueba de T de student o prueba de Wilcoxon, de acuerdo a su distribución.

Resultados

De un total de 8481 archivos fotográficos de pacientes llevados a endoscopia superior o colonoscopia, se excluyeron a 8331. Se revisaron los expedientes de los 150 pacientes con evidencia fotográfica de HTD para obtener el consumo de medicamentos al momento del episodio de HTD, variables demográficas, clínicas y de laboratorio (figura 1).

Las características basales entre los usuarios y no usuarios de antitrombóticos, a excepción de la edad,

el BUN, el INR y la clasificación ASA, no fueron diferentes (tabla 1).

En el grupo de pacientes con tratamiento antitrombótico, el fármaco más usado son los antiagregantes, sobre todo el ácido acetil salicílico (66%). Del grupo que usaba anticoagulantes, el más utilizado fue el antagonista de vitamina K (17%) y de los fármacos de acción directa (15%) fue rivaroxaban (9%) (Figura 2).

Los hallazgos más frecuentes fueron lesiones de tipo úlceras y divertículos, de HTD alto y bajo respectivamente. En cuanto al tratamiento endoscópico en la HTDA, lo más frecuente fue la doble terapia y la monoterapia con hemoclip, en el grupo usuario y no usuario respectivamente; la monoterapia con adrenalina fue más frecuente en el grupo asociado a antitrombóticos (tabla 3). En el tratamiento endoscópico de las lesiones de HTDB tampoco hubo diferencias estadísticas, siendo lo más usado el hemoclip, argón plasma y hemoprayer en orden decreciente (tabla 2).

En la clasificación de Forrest de las úlceras en cada grupo, con tratamiento antitrombótico y sin él, se puede apreciar que no existe diferencia en cuanto a la distribución (figura 3).

Los desenlaces clínicos, re sangrado, segunda endoscopia y la media de paquetes transfundidos, 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 3).

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

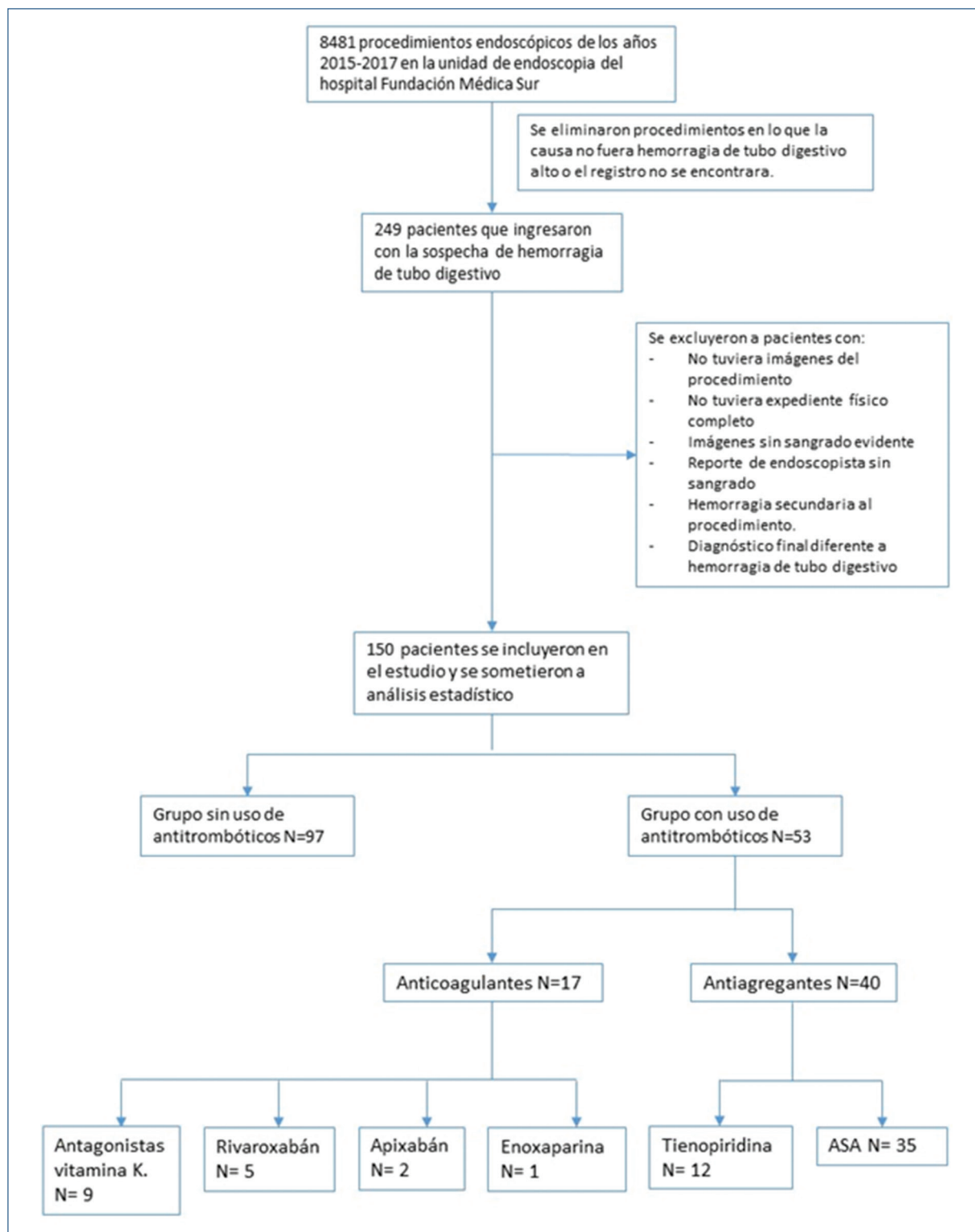


Figura 1. diagrama de flujo, criterios de inclusión, exclusión, eliminación. ASA, ácido acetilsalicílico.

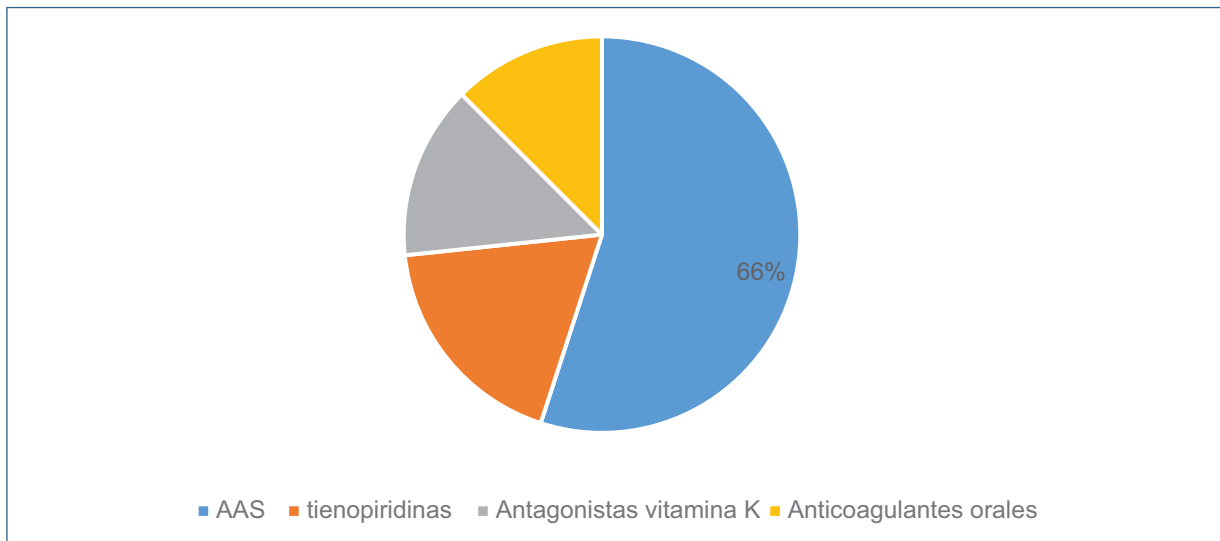
más frecuentemente observado fue realizar hemostasia con hemoclip y posteriormente doble terapia. Cuando se observa la HTDB lo más frecuente fue el

sangrado diverticular que se trató en su mayoría con hemoclip igualmente, similar a como lo dice la literatura al respecto.

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.

**Figura 2.** Tratamiento antitrombótico. AAS, ácido acetilsalicílico.

Parece una ligera ventaja en cuanto a la presentación de úlcera 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

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos.

	Hemorragia no asociada a antitrombóticos N = 97	Hemorragia relacionada 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	0.15
Hemoclip (%)	6 (50)	0	0.52
Argón plasma (%)	3 (30)	1 (50)	0.51
Hemospray (%)	2 (20)	0	0.01
Triple terapia (%)	0	1 (50)	

Estadístico de prueba, Chi cuadrada. P significativa < 0.05.

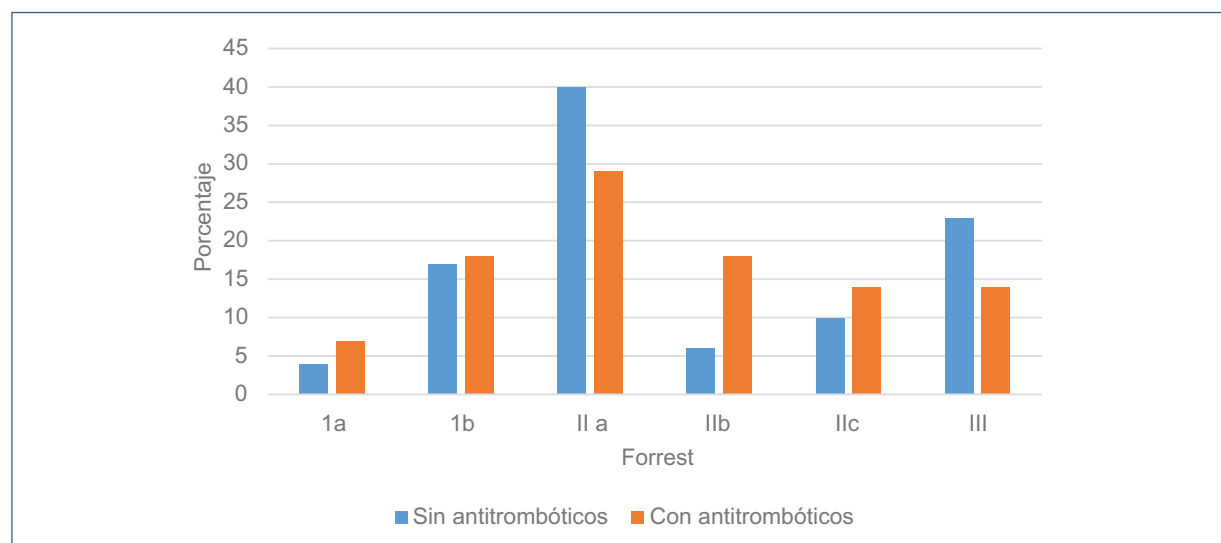


Figura 3. Clasificación de Forrest en relación al uso de antitrombóticos en hemorragia digestiva alta.

Tabla 3. Desenlaces clínicos de acuerdo a la asociación de la hemorragia con el uso de antitrombóticos.

	Hemorragia no relacionada a antitrombóticos N = 97	Hemorragia relacionada 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.

mayoría tuvieran comorbilidades que les conferían mayor riesgo ASA.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con hemorragia gastrointestinal no se encontraba bajo tratamiento antitrombótico, pero entre los pacientes que lo tenía, lo más común fueron los antiagregantes plaquetarios. Al analizar por la presencia de antitrombóticos, no se encontraron diferencias en días de estancia hospitalaria, estancia en terapia intensiva, transfusiones, hallazgos, tratamiento endoscópico ni mortalidad.

Se requiere investigar sobre las indicaciones del consumo de los fármacos antitrombóticos y el manejo adecuado de la hemorragia gastrointestinal asociada a antitrombóticos.

Referencias

1. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal bleeding. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10ª edición. Elsevier. 2016.p 297-335.

2. Rotondano G, et al. Epidemiology and Diagnosis of acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014; 43(4):643-63.
3. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012;52(Suppl 1):45S-55S.
4. 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.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil D, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
8. Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, et al. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76:707-718.
9. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494-1503.
10. 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.
11. Lange CM, Fichtlscherer S, Miesbach W, Zeuzem S, Albert J. The Periprocedural Management of Anticoagulation and Platelet Aggregation Inhibitors in Endoscopic Interventions. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113:129-35.
12. 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.
13. 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.