



Acta Gastroenterológica Latinoamericana
ISSN: 0300-9033
ISSN: 2429-1119
actasage@gmail.com
Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

Anticoagulacio#n luego de una hemorragia por u#lceras pe#pticas: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente

Calo, Natalia Causada; Angriman, Federico; Mahler-Spinelli, Manuel A; Durán, Sebastian; Manazzoni, Dante; González-Sueyro, Ramiro; Giunta, Diego H; De Paula, Juan A; González, María L; Marcolongo, Mariano M

Anticoagulacio#n luego de una hemorragia por u#lceras pe#pticas: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 50, núm. 1, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199362767005>

Anticoagulación luego de una hemorragia por úlcera péptica: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente

Anticoagulation after peptic ulcer bleeding: risks of thrombosis, death and re-bleeding

Natalia Causada Calo causadacalon@smh.ca

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Federico Angriman

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Manuel A Mahler-Spinelli

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Sebastian Durán

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Dante Manazzoni

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Ramiro González-Sueyro

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Diego H Giunta

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Juan A De Paula

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

María L González

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Mariano M Marcolongo

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Acta Gastroenterológica
Latinoamericana, vol. 50, núm. 1, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología,
Argentina

Recepción: 31 Diciembre 2018

Aprobación: 18 Junio 2019

Publicación: 23 Marzo 2020

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199362767005>

Resumen: *Introducción. La anticoagulación crónica es un factor de riesgo para hemorragia digestiva por úlcera péptica. En este contexto, existen controversias relacionadas con el balance riesgo-beneficio del reinicio de la anticoagulación. Objetivos. Comparar los riesgos de trombosis y mortalidad, como desenlace combinado, entre pacientes que reinician y no reinician la anticoagulación luego de un episodio índice de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica. El objetivo secundario fue comparar el tiempo al sangrado recurrente entre los grupos. Métodos. Estudio de cohorte retrospectiva de adultos que sufrieron un episodio índice de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica mientras recibían anticoagulación crónica. Se conformaron dos grupos según se reinició o no la anticoagulación luego del sangrado; el seguimiento fue a un año. Los grupos fueron comparados con un análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox ajustado por puntaje de propensidad. Se construyeron las curvas de supervivencia ajustadas. Resultados. Se incluyeron 70 pacientes en el análisis; 64,3% eran hombres. La mediana de edad fue 79 años (rango intercuartil (RIC): 72-83). Cuarenta pacientes (57,1%) reiniciaron la anticoagulación luego de una mediana de 15 días (RIC 5,25-41,75). El reinicio de la anticoagulación se asoció a un menor riesgo de trombosis y mortalidad (hazard ratio [HR] 0,14; IC 95% 0,05-0,43) y no se asoció a un mayor riesgo de sangrado recurrente (HR 1,42; IC 95% 0,10-19,8). Conclusión. El*

reinicio de la anticoagulación luego de una hemorragia digestiva por úlcera péptica parecería disminuir el riesgo de trombosis y mortalidad y no se asociaría a un riesgo significativo de sangrado recurrente.

Palabras clave: Hemorragia gastrointestinal , anticoagulantes , hemorragia por úlcera péptica , trombosis , accidente cerebrovascular , fibrilación auricular , Abreviaturas .

Abstract: Background. Patients on chronic anticoagulation face a higher risk of peptic ulcer bleeding. In this setting, the risk-benefit equation of anticoagulation resumption remains undefined. Aims. To compare the risk of thrombosis and death between patients that resumed and did not resume anticoagulation after an index episode of peptic ulcer bleeding. The secondary objective was to compare time to re-bleeding between the groups. Methods. Retrospective cohort study of adult patients that suffered an index episode of peptic ulcer bleeding while on chronic anticoagulation. Patients were divided into two groups according to whether they resumed or not anticoagulation and were followed-up for one year. A multivariable, propensity score-adjusted Cox proportional hazards model was used to adjust for confounding. Adjusted survival curves were constructed. Results. 70 patients were included in the analysis; 64.3% were men. Median age at the time of PUB was 79 years (interquartile range (IQR): 72-83). Forty patients (57.1%) resumed anticoagulation after a median time of 15 days (IQR 5.25-41.75). Restarting anticoagulation was associated with a lower risk of thrombosis or death (hazard ratio [HR] 0.14; 95%CI 0.05-0.43) and did not increase the risk of recurrent bleeding significantly (HR 1.42; 95% CI 0.10-19.8). Conclusions. Resuming anticoagulation appears to reduce the hazard of thrombosis and death without increasing the risk of recurrent bleeding significantly.

Keywords: Gastrointestinal hemorrhage , anticoagulants , peptic ulcer hemorrhage , thrombosis , stroke , atrial fibrillation .

Abreviaturas

HDA-UP: Hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

AVK: Antagonistas de la vitamina K.

DOAC: Anticoagulantes orales de acción directa.

FA: Fibrilación auricular.

ACV: Accidente cerebrovascular.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

HCE: Historia clínica electrónica.

RIN: Razón internacional normalizada.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

PAS: Presión arterial sistólica.

RIC: Rango intercuartil.

HR: Hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

1. Introducción

La hemorragia digestiva alta por úlcera péptica (HDA-UP) es una emergencia médica con una tasa de fatalidad que varía entre 5 y 10%.¹ En las últimas décadas, la incidencia de HDA-UP ha disminuido debido a las mayores tasas de erradicación del *Helicobacter pylori* y el amplio uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP).^{2,3} Sin embargo, la mortalidad asociada a la HDA-UP se ha mantenido relativamente estable.^{2, 4, 5, 6}

A diferencia de otras causas de hemorragia digestiva, los pacientes que presentan HDA-UP son usualmente mayores, presentan comorbilidades cardiovasculares y suelen recibir múltiples medicamentos.^{2,5} El balance entre los riesgos de trombosis y sangrado recurrente luego de una HDA-UP es un tema de discusión actual y los datos que guían la toma de decisiones son aún limitados.

La anticoagulación crónica con antagonistas de la vitamina K (AVK) o los anticoagulantes orales directos (DOAC) es un factor de riesgo conocido para hemorragia digestiva.^{7,8} Estudios observacionales demuestran que el reinicio de la anticoagulación con warfarina luego de un episodio de hemorragia digestiva disminuiría los riesgos de trombosis y mortalidad, mientras que el riesgo de resangrado parecería ser mínimo.^{9,10,11} Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado, la discontinuación de la anticoagulación con warfarina o rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular (FA) no-valvular se asoció a un mayor riesgo anual, del 4,3-4,7%, de padecer un accidente cerebrovascular (ACV).¹² Por otra parte, datos indican que las úlceras pépticas de alto riesgo evolucionan a bajo riesgo luego de 72 horas.¹³ Sin embargo, la tasa de sangrado recurrente en los casos de HDA-UP puede llegar al 20% y sería un factor pronóstico independiente de mortalidad.^{5,14,15} Los factores que se asociarían a mayor riesgo de sangrado recurrente son el tamaño de la úlcera (> 1 cm), la presencia de sangrado activo al momento de la endoscopia, la insuficiencia renal crónica (IRC) y la cirrosis hepática.^{14,16}

Las directrices actuales ofrecen información limitada en lo que respecta al manejo de la anticoagulación post hemorragia digestiva. En particular, no especifican los riesgos y beneficios del reinicio de la anticoagulación ni cuál es el momento más seguro para indicarla.¹⁹ Así, el objetivo de este estudio fue comparar los riesgos de trombosis y mortalidad –como desenlace combinado– y de sangrado recurrente durante un año de seguimiento entre pacientes que reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación luego de un episodio índice de HDA-UP. El propósito de nuestro estudio es aportar datos que resulten útiles para mejorar el cuidado de los pacientes que sufren una HDA-UP y tienen indicación de recibir anticoagulación en forma crónica.

2. Materiales y métodos

2.1 Diseño del estudio y participantes

Este fue un estudio observacional de una cohorte retrospectiva. Se incluyeron adultos (> 18 años) que sufrieron un primer episodio de HDA-UP mientras se encontraban recibiendo anticoagulación en forma crónica, entre enero de 2007 y enero de 2014 en un hospital de tercer nivel. Todos los pacientes pertenecían al sistema de cobertura de salud del hospital. Esto último permitió un seguimiento completo dado que los pacientes son atendidos dentro de la red de cuidado

del hospital. Todos los datos clínicos, administrativos, de farmacia y relacionados con la endoscopia se encuentran integrados en bases de datos electrónicas. Así, los pacientes fueron identificados mediante la historia clínica electrónica (HCE) y las bases de datos de endoscopia utilizando los siguientes términos: “úlceras gástricas”; “úlceras duodenales”, “Forrest”, “sangrado digestivo”, “hemorragia digestiva”, “melena”, “hematemesis” y otros términos relacionados. Luego de esta búsqueda amplia, se consultaron bases de datos clínicas, de farmacia y administrativas para identificar aquellos que estaban recibiendo anticoagulación al momento de la HDA-UP. Se buscaron términos relacionados con la compra de cualquier fármaco anticoagulante durante al menos los tres meses anteriores a la HDA; “anticoagulación” como problema activo en la HCE; y dos o más valores de razón internacional normalizada (RIN) por encima de 2 en los resultados de laboratorio en quienes recibían anticoagulación con AVK y que no estuviese relacionado con otras causas (por ejemplo, cirrosis hepática). Una vez identificados estos pacientes, se revisó en forma manual la HCE para confirmar la indicación de anticoagulación crónica.

Se excluyeron aquellos pacientes que requirieron cirugía o embolización guiada por angiografía como tratamiento de la HDA-UP o que presentaban alguna contraindicación mayor para reiniciar la anticoagulación.¹⁷ Los pacientes que murieron dentro de las primeras 72 horas también fueron excluidos para limitar el efecto de la severidad de la HDA-UP sobre la mortalidad y puesto que además no generarían un dilema de tratamiento.

2.2 Objetivos y desenlaces del estudio

El objetivo principal fue comparar la incidencia de trombosis (definido como como ACV, trombosis venosa profunda [TVP], tromboembolismo pulmonar [TEP] o cualquier otra forma de embolismo sistémico) y mortalidad (desenlace combinado) durante un año de seguimiento entre quienes reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación luego de un episodio de índice de HDA-UP. El objetivo secundario fue comparar la incidencia de sangrado recurrente entre ambos grupos.

Todos los desenlaces fueron identificados a través de la revisión manual de la HCE. De definió a priori contar con confirmación objetiva de los eventos de trombosis mediante los siguientes estudios: angiotomografía computada, angiografía pulmonar, centellograma ventilación-perfusión, ecografía de miembros inferiores. La causa de muerte fue determinada a través de la HCE. El sangrado recurrente¹⁸ fue definido como:

- a) sangrado gastrointestinal evidente (hematemesis, melena) y evidencia de recurrencia del sangrado (presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg; frecuencia cardíaca > 100 lpm; caída de la hemoglobina > 2 g/dL);
- b) caída de la hemoglobina > 4 g/dL;
- c) requerimiento de transfusiones para mantener PAS o niveles de hemoglobina;

- d) endoscopia digestiva alta positiva;
- e) angiografía o centellograma positivo para sangrado digestivo.

El reinicio de la anticoagulación se determinó mediante la HCE y datos de farmacia. La cohorte fue dividida en dos períodos (2007-2010 y 2011-2014) para evaluar si el tiempo del reinicio de la anticoagulación se modificó entre estos dos períodos.

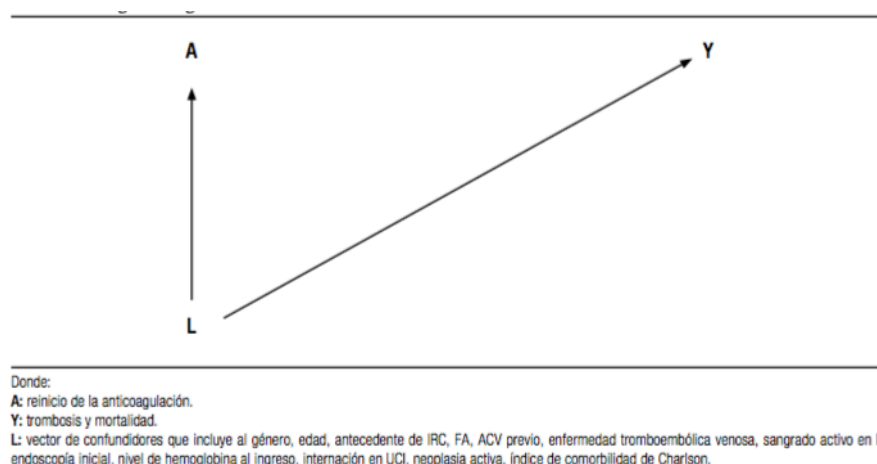
2.3 Recolección de los datos y análisis estadístico

Dos de los investigadores (N.C. y M.M.) recolectaron la información demográfica, clínica, de laboratorio y relacionada con la endoscopia. Los dos investigadores determinaron la presencia/ausencia de desenlaces en forma independiente. No hubo discordancias en el otorgamiento del desenlace.

Se dividió a los pacientes en dos grupos conforme reiniciaron o no la anticoagulación tras la HDA-UP. Aquellos que no interrumpieron en ningún momento la anticoagulación fueron asignados al grupo de “reinicio”.

Los datos categóricos fueron presentados como porcentajes y los continuos como medianas con rangos intercuartiles (RIC) luego de refutar normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y métodos de inspección visual (gráficos de QQ). Las características basales fueron comparadas con Mann-Whitney en caso de las variables continuas, y con X. o test exacto de Fisher en el de las proporciones.

Con el objetivo de controlar por variables confusoras, principalmente para lidiar con la confusión por indicación, construimos un modelo de puntaje de propensidad mediante regresión logística; se incluyeron variables que hayan podido influenciar la decisión de reiniciar o no la anticoagulación (Figura suplementaria 1). Luego, utilizamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por puntaje de propensidad como un término lineal, para evaluar la asociación entre el reinicio de la anticoagulación y los desenlaces de interés. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (hazard ratios, HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se construyeron también las curvas de supervivencia ajustada para el desenlace primario.



*Material suplementario Figura suplementaria 1.
Gráfico interactivo dirigido (bajo la hipótesis nula) de los potenciales
confundidores incluidos en el modelo de regresión logística.*

El análisis estadístico fue efectuado con STATA v.13.0. Se definió un p-valor < 0,05 como significancia estadística. Todos los tests de hipótesis fueron a dos colas.

2.4 Consideraciones éticas

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética Institucional (número de protocolo: 2216). El presente estudio ha sido reportado siguiendo las directrices STROBE y se desarrolló en cumplimiento con la declaración de Helsinki.

3. Resultados

3.1 Población

Se identificaron 76 sujetos que sufrieron una HDA-UP mientras recibían anticoagulación en forma crónica. Se excluyeron seis de ellos debido a cirugía (n = 2) y angiografía (n = 1) como tratamientos primarios de la HDA-UP; deceso en las primeras 72 horas (n = 2) y contraindicación mayor para reiniciar la anticoagulación (n = 1). Así, 70 pacientes fueron incluidos en el análisis (Figura 1).

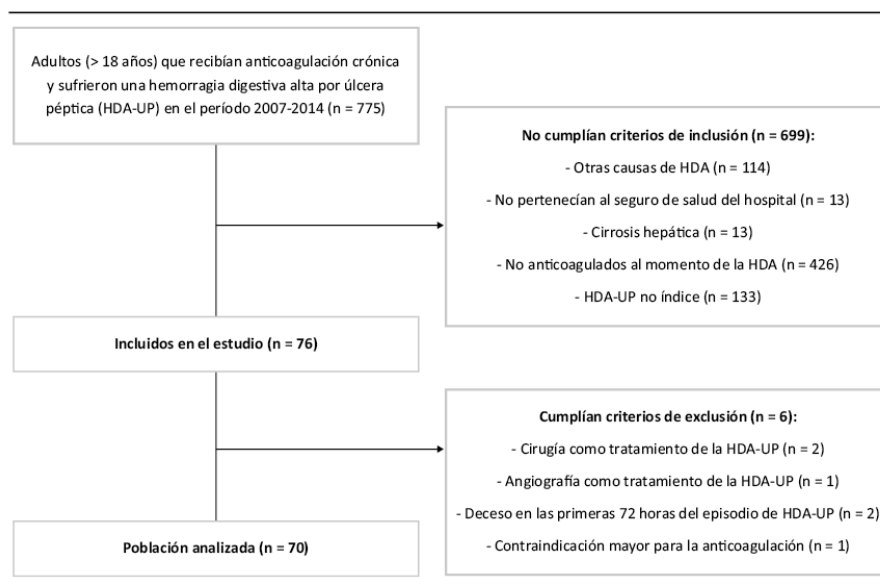


Figura 1
Diagrama de flujo de la población del estudio

La mediana de edad al momento de la HDA-UP fue 79 años (RIC 72-83) y 45 (64,3%) eran hombres (Tabla 1 parte 1) (Tabla 1 segunda parte). Las principales indicaciones para la anticoagulación fueron: prevención de tromboembolismo asociado a FA (68,6%), seguido de enfermedad tromboembólica venosa (17,1%), válvula cardíaca mecánica (7,1%) y disfunción sistólica severa (7,1%). Los anticoagulantes más utilizados fueron acenocoumarol (85,7%), warfarina (5,7%), dabigatran (1,5%) y otros (7,1%). La mediana de tiempo de anticoagulación al momento de la HDA-UP fue 715 días (RIC 300-1275). Para aquellos que recibían AVK, la mediana de RIN fue 3,53 (RIC 2,4-7,6).

Tabla 1 (parte 1)
Características basales

Característica	Cohorte total (n = 70)	No reiniciaron la anticoagulación (n = 30)	Reiniciaron la anticoagulación (n = 40)	p-Valor ^(a)
Edad (años) - mediana (RIC)	79 (72-83)	81 (73,5-85)	77 (72-82)	0,07
Hombres - n° (%)	45 (64,30)	20 (66,70)	25 (62,50)	0,72
Hemoglobina - mediana (RIC)	8,2 (7,20-9,20)	8,3 (7,75-8,95)	8 (7,10-9,30)	0,73
Uso de Aspirina - n° (%)	17 (24,30)	7 (23,30)	10 (25)	0,87
Uso de AINE - n° (%)	15 (21,40)	5 (16,70)	10 (25)	0,60
Comorbilidades - n° (%)				
Insuficiencia cardíaca	25 (35,7)	12 (40)	13 (32,5)	0,52
Enfermedad cardiovascular	32 (45,70)	14 (46,70)	18 (45)	0,90
Insuficiencia renal crónica	21 (30)	8 (26,70)	13 (32,50)	0,60
Diabetes mellitus	18 (25,70)	7 (23,30)	11 (27,50)	0,70
Hipertensión	64 (91,40)	26 (86,70)	38 (95)	0,22
Tabaquismo	25 (35,70)	10 (33,30)	15 (37,50)	0,72
EPOC	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Enfermedad oncológica	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Índice de comorbilidad de Charlson - mediana (RIC)	4 (2-6,25)	3 (2-5)	4 (2-7)	0,40
Indicación de la anticoagulación - n° (%)				
FA no valvular	48 (68,60)	20 (66,70)	28 (70)	0,70
Tromboembolismo venoso	12 (17,10)	7 (23,30)	5 (12,50)	0,23
Válvula cardíaca mecánica	5 (7,10)	0	5 (12,50)	0,06
Otras	5 (7,10)	3 (10)	2 (5)	0,65
Perfil de anticoagulación				
RIN basal - mediana (RIC)	3,53 (2,40-7,60)	4,07 (2,50-8)	3,25 (2,30-6,90)	0,30
Acenocumarol - n° (%)	60 (85,70)	26 (86,70)	34 (85)	0,84
Warfarina - n° (%)	4 (5,70)	2 (6,70)	2 (5)	0,76
Dabigatran - n° (%)	1 (1,50)	1 (3,30)	0	0,43
Otros anticoagulantes - n° (%)	5 (7,10)	1 (3,30)	4 (10)	0,40
Días de anticoagulación - mediana (RIC)	715 (300-1275)	700 (365-1168)	735 (210-1460)	0,80
Día de reinicio de la anticoagulación - mediana (RIC)	-	15 (5,25-41,75)	-	NA

Característica	Cohorte total (n = 70)	No reiniciaron la anticoagulación (n = 30)	Reiniciaron la anticoagulación (n = 40)	p-Valor ^(a)
Severidad de la HDA-UP				
Sangrado activo - n° (%)	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Tamaño de la úlcera (cm)	0,80	0,80	0,70	0,70
- mediana (RIC)	(0,50-1,10)	(0,50-1,50)	(0,50-1,00)	
Tratamiento endoscópico - n° (%)	29 (41,40)	17 (56,70)	12 (30)	0,03
Inestabilidad hemodinámica - n° (%)	25 (35,70)	11 (36,70)	14 (35)	0,89
Ingreso a la UCI - n° (%)	38 (54,30)	18 (60)	20 (50)	0,40
Requerimiento de transfusiones - n° (%)	54 (77,10)	24 (80)	30 (75)	0,62
Estadía hospitalaria (días) - mediana (RIC)	6 (3-13)	6 (3,50-12)	5,5 (3-13,80)	0,96
Desenlaces				
Trombosis y mortalidad - n° (%)	23 (32,86)	18 (60)	5 (12,50)	< 0,001
Sangrado recurrente - n° (%)	3 (4,28)	1 (3,33)	2 (5)	1,00

Abreviaturas: AINE: anti-inflamatorios no esteroides; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HDA-UP: hemorragia digestiva alta por úlcera péptica; RIN: razón internacional normalizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^(a)Comparaciones entre los grupos "reinicio de la anticoagulación" y "no reinicio de la anticoagulación". Las variables continuas –todas de distribución asimétrica– fueron comparadas con la prueba de Mann-Whitney y las proporciones con χ^2 o prueba exacta de Fisher.

*Tabla 1. (parte 2)
Características basales.*

La mediana de nivel de hemoglobina en la presentación de la HDA-UP fue 8,2 g/dl (RIC 7,2-9,2) y 12 pacientes (17,1%) presentaron sangrado activo en la endoscopia. Veinticinco (35,7%) presentaron inestabilidad hemodinámica al ingreso y 38 (54,3%) fueron ingresados a la UCI. Un total de 54 pacientes (77,1%) recibieron transfusión de glóbulos rojos y/o plasma fresco congelado. La mediana de estadía hospitalaria fue de 6 días (RIC 3-13). Cuarenta individuos (57,1%) reiniciaron la anticoagulación. La mediana de tiempo para el reinicio fue de 15 días (RIC 5,25-41,75). Finalmente, la cohorte fue subdividida en dos períodos (2007-2010 y 2011-2014) para evaluar si el tiempo de reinicio de la anticoagulación se modificó debido a la introducción de nuevos agentes en el mercado y la mayor información disponible en la bibliografía en los períodos más recientes. La mediana de tiempo de reinicio fue de 30 días (RIC 5-82,50) y 9,5 días (RIC 5,50-28,20) para el primer y segundo períodos, respectivamente ($p = 0,16$). Además, encontramos que la mediana de tiempo para el reinicio de la anticoagulación fue significativamente diferente en relación con la indicación. Para la prevención de tromboembolismo relacionado con la FA, la mediana de tiempo de reinicio fue 30 días (RIC 8,25-82,50); para válvula cardíaca mecánica, 5 días (RIC 3-6,50); para enfermedad tromboembólica venosa, 7 días (RIC 3-9,50), y para otras indicaciones, 7 días (RIC 4-10), ($p < 0,001$ para la comparación entre todos los grupos, Tabla suplementaria 1).

Tabla suplementaria 1
Tiempo de reinicio de la anticoagulación según las diferentes indicaciones

	Tiempo de reinicio de la anticoagulación (mediana, RIC) (n = 40)	p-valor
Indicación para la anticoagulación		< 0,001 ^(a)
FA no valvular	30 (8,25-82,50)	
Válvula cardíaca mecánica	5 (3-6,50)	
Enfermedad tromboembólica	7 (3-9,50)	
Otras	7 (4- 10)	

^(a)Prueba de Kruskal-Wallis.

3.2 Desenlace primario: riesgo de trombosis y mortalidad

Se observaron 10 eventos de trombosis, 8 ACV y 2 tromboembolismos venosos (Tabla suplementaria 2). La mediana de tiempo para la ocurrencia de estos eventos fue de 33 días (RIC 11-120); cinco de ellos (50%) ocurrieron luego de los 90 días. La mayoría de estos pacientes (n = 6, 60%) recibían anticoagulación para la prevención de eventos tromboembólicos relacionados con la FA. Es interesante destacar que 7 de los 8 pacientes que sufrieron un ACV presentaron secuelas irreversibles.

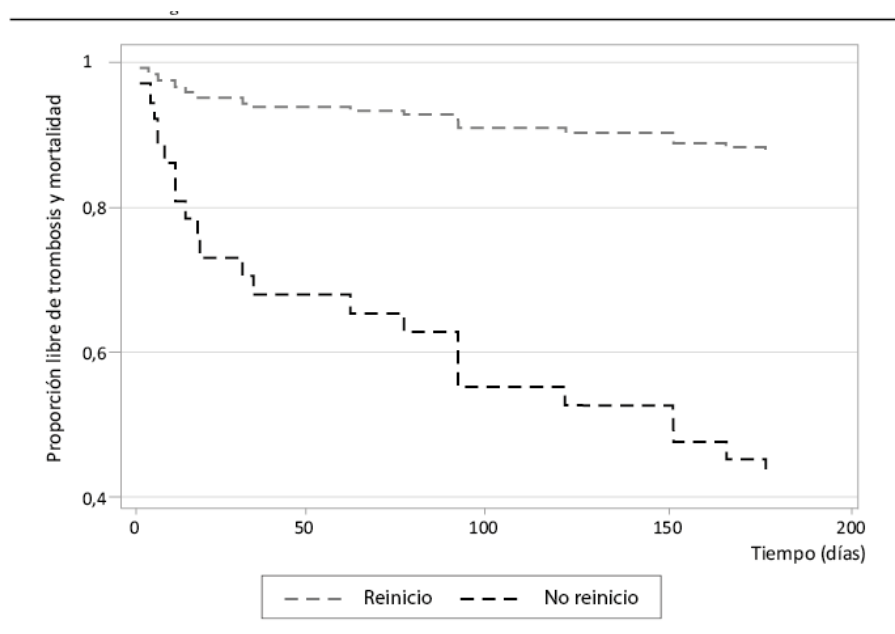
Tabla suplementaria 2
Características de los pacientes que sufrieron un evento de trombosis durante el seguimiento

Paciente/ Género/ Edad (años)	Indicación de la anticoagulación	Reinicio de la anticoagulación	Tipo de evento	Fatal	Discapacidad permanente	CHADS ² c	HAS BLED	ACV o AIT previo
1/M/85	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	2	2	No
2/H/70	Disfunción sistólica severa	No	ACV	Sí	Sí	NA	NA	Sí
3/H/77	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	2	4	No
4/M/71	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	1	4	No
5/M/77	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	4	3	No
6/H/78	TEP	No	TVP-TEP	No	No	NA	NA	No
7/H/88	FA no valvular	No	ACV	No	No	3	3	No
8/M/83	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	4	4	No
9/M/84	FA no valvular	Sí (día 5)	ACV	No	Sí	3	4	No
10/H/87	TVP	No	TVP	No	No	NA	NA	No

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; NA: no aplica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Trece pacientes (14,3%) murieron luego de una mediana de tiempo de 39 días (RIC 11,75-128,3). Las principales causas de mortalidad fueron de tipo cardiovascular (57,1%), cáncer (21,4%) y complicaciones infecciosas (14,3%).

En el análisis ajustado, el riesgo del desenlace combinado de trombosis y mortalidad fue menor en quienes reiniciaron la anticoagulación (HR 0,14; IC 95% 0,05-0,43) (Tabla 2). El riesgo de quienes reiniciaron la anticoagulación fue casi 7 veces menor (IC 95% 0,05-0,43) durante el seguimiento (Figura 2, Tabla 2).



^(a)Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox.

Figura 2.
Curvas de supervivencia ajustadas(a) para el evento trombosis y muerte de los pacientes que reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación.

Tabla 2.
Análisis univariable y multivariable para la exposición principal.

Desenlace	HR no ajustado (IC 95%)(a)	HR ajustado (IC 95%)(b)
Trombosis y muerte	0,14 (0,05-0,40)	0,15 (0,05-0,42)
Sangrado recurrente	1,39 (0,13-15,30)	1,42 (0,10-19,80)

^(a)Análisis univariable; modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^(b)Análisis multivariable; modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluyó la exposición principal y el puntaje de propensión como término lineal y cuadrático.

3.3 Desenlace secundario: incidencia de sangrado recurrente

Se observaron tres casos (4,3%) de sangrado recurrente en toda la cohorte; dos de ellos eran pacientes que reiniciaron la anticoagulación.

En este último grupo, uno de los casos sufrió una úlcera gástrica Forrest IA, que fue tratada con inyección de adrenalina en cuatro cuadrantes (dilución 1:10.000) combinada con termocoagulación bipolar. El otro caso, presentó una úlcera gástrica Forrest III de 3 cm. Por otra parte, en el grupo de quienes no reiniciaron la anticoagulación, el paciente que presentó sangrado recurrente tenía una úlcera duodenal Forrest IIC de 1,5 cm. Este paciente falleció a los 12 días del episodio índice debido a shock hipovolémico atribuido al sangrado recurrente.

El riesgo de sangrado recurrente no fue significativamente diferente entre ambos grupos, tanto en el análisis univariable como en el ajustado (HR: 1,39, IC 95% 0,13-15,30 y HR: 1,42, IC 95% 0,10-19,80, respectivamente).

4. Discusión

Los datos de nuestro estudio revelan que el riesgo de trombosis y mortalidad luego de un episodio índice de HDA-UP parecería reducirse cuando se reinicia la anticoagulación, mientras que, al mismo tiempo, el riesgo de sangrado recurrente parecería ser mínimo.

Los pacientes que sufren una HDA-UP son generalmente añosos y presentan múltiples comorbilidades en comparación con quienes padecen otras causas de sangrado digestivo.¹⁹ Así, tanto los eventos adversos de la anticoagulación como el riesgo de trombosis son comunes y difíciles de balancear. Esto se ve reflejado en la complejidad de la decisión de reiniciar o no la anticoagulación en el contexto de una HDA-UP. Pocos estudios han analizado esta disyuntiva y la mayoría incluyó pacientes con una gran variedad de etiologías de hemorragia digestiva y se focalizaron en los pacientes anticoagulados por FA.^{10,}

¹¹ Witt y col.¹⁰ compararon la incidencia de los eventos trombosis, muerte y resangrado a 90 días en pacientes que sufrieron una hemorragia digestiva mientras estaban anticoagulados con warfarina. En sintonía con nuestros hallazgos, reportaron un menor riesgo de trombosis (HR 0,05, IC 95%: 0,01-0,58) y mortalidad (HR 0,31, IC 95% 0,15-0,62), mientras que el riesgo de sangrado recurrente no fue significativo (HR 1,32, IC 95% 0,50-3,57). Sin embargo, la población del estudio fue muy heterogénea y las lesiones causantes del sangrado digestivo no fueron detalladas. En los pacientes que sufren una hemorragia digestiva, no solo la ubicación, sino también el tipo de lesión, la severidad endoscópica y la forma de tratamiento endoscópico son fundamentales para la toma de decisiones médicas y brindan también información pronóstica.^{13,}

^{14, 15, 20} Otro estudio similar por Sengupta y col.¹¹ demostró que la discontinuación de la anticoagulación en pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva aumenta los riesgos de trombosis pero, a diferencia de otros estudios, la incidencia de sangrado recurrente sería mayor cuando se reinicia la anticoagulación. Este último hallazgo podría relacionarse a la inclusión en el estudio de un gran porcentaje (37%) de pacientes con hemorragia digestiva de origen obscuro. En estos casos, por definición,

el sitio de sangrado no es identificado y, por ende, no se puede realizar una terapéutica endoscópica dirigida.¹¹ Así, sería esperable que esta subpoblación tenga mayor riesgo de sangrado recurrente cuando se reinicia la anticoagulación.

Resulta interesante destacar que encontramos una mediana de tiempo mayor para el reinicio de la anticoagulación que la señalada en otros estudios.^{10, 11} Creemos que esto puede deberse a que nuestro estudio incluyó solamente a pacientes con HDA-UP. Dado que estos pacientes difieren en severidad, comorbilidades basales y pronóstico a largo plazo, los médicos pueden haber elegido diferir el reinicio de la anticoagulación. Otra explicación puede relacionarse con el año en el que estos pacientes fueron hospitalizados; la evidencia sobre el manejo de la anticoagulación post hemorragia digestiva era muy limitada antes del 2010. Para explorar esta hipótesis, dividimos nuestra cohorte en dos períodos (2007 a 2010 y 2011 a 2014) y comparamos la mediana de reinicio de la anticoagulación. Así, encontramos que, en el último período, el tiempo fue menor (de 30 días a 9,5 días). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, quizás también en parte por no contar con un número adecuado de pacientes. De todas formas, podemos interpretar una tendencia de cambio en la actitud de los médicos en lo que respecta al reinicio de la anticoagulación en los períodos más recientes. También analizamos si la indicación para la anticoagulación tenía algún tipo de influencia en el reinicio del tratamiento. Observamos que el tiempo promedio de reinicio fue menor para quienes presentaban válvula cardíaca mecánica, en comparación con los que presentaban FA no valvular, con mucha mayor dispersión de los datos en este último grupo. En términos generales, esta información sobre el manejo de la anticoagulación nos demuestra que el tiempo para su reinicio estaría influenciado por múltiples factores.

La mayoría de los eventos de trombosis que observamos fueron ACV. Esto probablemente se relacione con una mayoría de pacientes con antecedentes de FA en nuestra cohorte. También observamos que el tiempo para la ocurrencia de estos eventos fue mayor a 90 días en la mitad de los casos. Este hallazgo es de particular interés puesto que la mayoría de los estudios publicados a la fecha han realizado seguimientos a 90 días.^{10,}

¹¹ Esto plantea la duda sobre el potencial efecto negativo a largo plazo de suspender la anticoagulación. Otro dato de interés es que la gran mayoría de los pacientes con ACV sufrió discapacidad permanente con necesidad de cuidados crónicos. Por otra parte, la tasa de mortalidad por HDA-UP en nuestra cohorte (18,3%) fue superior a la descrita en otros estudios.^{2, 5, 19}

Dado que nuestro hospital es un centro de tercer nivel, nuestros pacientes pueden presentar mayor severidad y comorbilidades que los incluidos en los reportes previos. Además, nuestro estudio se centró en pacientes con anticoagulación crónica que representan un subgrupo de pacientes con HDA-UP con un pronóstico basal más desfavorable.^{2, 3, 16}

Nuestro estudio tiene limitaciones que hay que enumerar. Primero, nuestros datos no pueden ser extrapolados a los pacientes que reciben

DOAC dado que se incluyó a un número limitado de pacientes que recibían estas drogas. Sin embargo, los hallazgos de un estudio poblacional²¹ sugieren que, en comparación con los AVK, los DOAC presentan un riesgo de sangrado digestivo similar a los AVK.^{21, 22} Segundo, no hemos podido registrar la totalidad de medicamentos que los pacientes pueden haber recibido sin prescripción médica durante el período de seguimiento y que puedan haber influenciado tanto el riesgo de sangrado como el de trombosis, como, por ejemplo, la aspirina. Tercero, la mayor parte de los pacientes en nuestro estudio recibían acenocumarol, un AVK oral que no es utilizado con igual frecuencia que la warfarina en otros países. Así, la validación externa de nuestros resultados puede verse limitada. Sin embargo, estudios observacionales han demostrado que ambas drogas presentan una eficacia y perfil de eventos adversos similares.²³ Finalmente, incluso luego de ajustar por puntaje de propensidad, existe un riesgo de confusión residual por falta de información o errores de clasificación en los potenciales confundidores, y riesgo de confusores no medidos.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Primero, según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó el balance riesgo-beneficio del reinicio de la anticoagulación en el subgrupo de pacientes con HDA-UP que tienen indicación anticoagulación crónica. Más aún, es uno de los pocos trabajos que incluyó a pacientes con una amplia gama de indicaciones para la anticoagulación. Creemos que nuestra población es representativa de los pacientes que sufren una HDA-UP y, así, nuestros hallazgos pueden contribuir a la toma de decisiones médicas. Segundo, a diferencia de otros estudios, utilizamos un puntaje de propensidad para ajustar por confusión por indicación. Creemos que esta estrategia fue necesaria dado que la exposición no fue asignada en forma aleatoria entre los grupos y, por lo tanto, estos no hubiesen resultado comparables. Tercero, a diferencia de otros estudios,^{12,13} extendimos el tiempo de seguimiento por encima de los 90 días para evaluar los efectos de la exposición a largo plazo. Finalmente, este es el primer reporte en Latinoamérica en referencia a esta temática, según nuestro conocimiento.

Para concluir, nuestros hallazgos indican que el reinicio de la anticoagulación luego de un episodio índice de HDA-UP se asociaría con una disminución en los riesgos de trombosis y mortalidad, mientras que el riesgo de sangrado recurrente sería mínimo. Consideramos que se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la seguridad de la anticoagulación en este grupo, principalmente de los DOAC, y determinar el tiempo óptimo de reinicio de la anticoagulación en pacientes con HDA-UP.

Reconocimiento. Los autores (NCC y FA) quieren agradecer la asistencia del Programa MECOR de la Sociedad Americana del Tórax (American Thoracic Society, ATS) en el desarrollo del protocolo de este estudio, en especial a la Dra. Cecilia Patino-Sutton por su tutoría y al Dr. Bruno L. Ferreyro por revisar el manuscrito.

Sostén financiero. El presente estudio fue financiado por los investigadores.

Conflicto de intereses. Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-727.
2. Åhsberg K, Höglund P, Staël Von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: The impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 801-810.
3. Lau JYW, Barkun A, Fan D, Kuipers EJ, Yang Y, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043.
4. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002; 30: 365-368.
5. Lopérvido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-224.
6. Post P, Kuipers E, Meijer G. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1587-1593.
7. Chen W-C, Chen Y-H, Hsu P-I, Tsay F-W, Chan H-H, Cheng J-S, et al. Gastrointestinal Hemorrhage in Warfarin Anticoagulated Patients: Incidence, Risk Factor, Management, and Outcome. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1-7.
8. Sam C, Massaro J, D'Agostino R. Warfarin and aspirin use and the predictors of major bleeding complications in atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 947-951.
9. Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 64-68.
10. Witt DM, Delate T, Garcia D a, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1484-1491.
11. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo G a, Thaker a M, et al. The Risks of Thromboembolism vs. Recurrent Gastrointestinal Bleeding after Interruption of Systemic Anticoagulation in Hospitalized Inpatients With Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 110: 328-335.
12. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
13. Lau JYW. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30: 513-518.
14. Hsu P-I, Lin X-Z, Chan S-H, Lin C-Y, Chang T-T, Shin J-S, et al. Bleeding peptic ulcer--risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut* 1994; 35: 746-749.
15. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-46.

16. Parasa S, Navaneethan U, Sridhar ARM, Venkatesh PGK, Olden K. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 609-616.
17. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, Lesley H, Benjamin EJ, Heckbert SR, et al. Contraindications to Anticoagulation Therapy and Eligibility for Novel Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2016; 33: 177-183.
18. Barkun AN, Epidemiology C, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH. Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113.
19. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209-224.
20. Cappell MS, Friedel D. Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 511-550.
21. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
22. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016: e003725.
23. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998; 80: 899-902.

Notas de autor

causadacalon@smh.ca

Enlace alternativo

<http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2020/Vol-50-N1/Vol50N1-PDF09.pdf> (pdf)