



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Riesgo de resangrado, eventos trombóticos y muerte tras hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con antiagregantes y/o anticoagulantes orales.

AUTOR: Marcén Echandi, Beatriz

DIRECTOR: Lanas Arbeloa, Ángel

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN
MEDICINA

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

1. Abreviaturas/acrónimos.....	4
2. Resumen.....	5
3. Introducción.....	9
4. Hipótesis.....	15
5. Objetivos.....	16
6. Material y métodos.....	17
6.1. Diseño del estudio.....	17
6.2. Desarrollo del estudio.....	17
6.3. Población a estudio.....	17
6.4. Variables a estudio.....	18
6.5. Análisis estadístico.....	23
6.6. Consideraciones éticas.....	25
7. Resultados.....	26
8. Discusión.....	39
9. Conclusiones.....	44
10. Bibliografía.....	45
11. Anexos.....	49

1. ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

</>/≤/≥	Menor/mayor/menor o igual/mayor o igual
AA	Antiagregante(s)
AC	Anticoagulante(s)
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
AAS	Ácido acetil salicílico
HD	Hemorragia digestiva
GI	Gastrointestinal
INR	Razón normalizada internacional
RR	Riesgo relativo
OR	Odds ratio.
HR	Hazard ratio.
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza
HCU	Hospital Clínico Universitario
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet

2. RESUMEN

Introducción y objetivos: El manejo de pacientes tratados con fármacos antiagregantes (AA) o anticoagulantes (AC) que desarrollan hemorragia gastrointestinal (GI) supone un reto en la práctica clínica. La decisión de una interrupción prolongada o una reintroducción precoz de estos fármacos puede tener importantes repercusiones clínicas. La diferencia de riesgos entre pacientes tratados con AA o AC tras reintroducir el fármaco aún no ha sido bien establecida. El objetivo de este estudio es determinar la tasa de resangrado, eventos tromboticos y muerte en una cohorte de pacientes en tratamiento con AA o AC con hemorragia GI (alta o baja) previa, comparando estos riesgos en función de la actitud terapéutica adoptada tras el primer evento hemorrágico.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes en tratamiento con AA y/o AC que desarrollaron hemorragia GI entre marzo de 2008 y agosto de 2013. El uso de dichos fármacos se recogió de forma prospectiva durante el evento hemorrágico inicial. El período de observación finalizó el 31 de diciembre de 2013 y los datos del seguimiento se obtuvieron de bases de datos provenientes de 2 áreas de atención sanitaria aragonesas. Los eventos estudiados fueron resangrado GI, evento trombotico y muerte por cualquier causa. El análisis estadístico se ha realizado mediante software SPSS versión 22.0 e incluye el análisis descriptivo de los datos, asociación de variables mediante test de Chi-cuadrado, estudio de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier y regresión logística tomando como variable resultado evento si/no.

Resultados: se incluyeron 160 pacientes (edad media $76,6 \pm 9,1$; 61,3% hombres). El 55% (88/160), 34,4% (55/160), 10,6% (17/160) estaban en tratamiento con AA, AC o AA+AC respectivamente. La principal indicación de AA fue la profilaxis secundaria de evento cardiovascular (62,5%), mientras que para los AC fue la fibrilación auricular (73,6%). Se interrumpió el tratamiento en el 93,1% (149/160) de los casos, reiniciándose en el 80% (128/149) con una mediana de tiempo de interrupción de 6 días. La reanudación precoz del tratamiento (≤ 15 días) comparada con la tardía (> 15) o

no reanudación se asoció a mayor tasa de resangrado (32% vs 9%; $p=0,01$) con menor tasa de muerte (11% vs 35%; $p=0,001$), sin diferencias en cuanto a eventos trombóticos. Los pacientes tratados con AA + AC tuvieron más resangrado (OR 3,5; 95% IC: 1,2-10,2) comparado con la monoterapia con AA. Las tasas de resangrado fueron de 92 y 216 eventos por cada 1000 pacientes-año con AA y AC respectivamente; la localización de la hemorragia coincidía con la previa en el 52,3% de los casos de HD alta (67% en tratamiento con IBP), y en el 93,8% de HD baja (77,2% con IBP). La mediana de tiempo hasta el evento fue de 16 (0-54) y 12 (0-62) meses para AA y AC respectivamente. Las tasas de eventos trombóticos fueron de 97 y 69 por cada 1000 pacientes-año, y de 46 y 130 de muerte, respectivamente (AA y AC).

Conclusiones: Reanudar el tratamiento con AA o AC después de un evento hemorrágico gastrointestinal se asocia a resangrado (alto o bajo) en un tercio de los pacientes. El riesgo de muerte es tres veces menor con la reintroducción precoz del tratamiento (≤ 15 días) respecto a la reintroducción tardía (>15 días) o no reanudación, sin embargo aquellos que reinician la AC presentan mayor riesgo de resangrado y muerte que aquellos que reinician la AA, sin aparente impacto sobre eventos trombóticos.

TITLE: Risks of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users.

Abstract: Patients who develop gastrointestinal bleeding (GIB) during anticoagulant (AC) and/or antiplatelet (AP) therapy represent a clinical challenge. Clinical decision of either long-term interruption or short-term resumption of these treatments will have important clinical implications concerning the risk of vascular, GIB and death events. Differences on the risks between AP or AC users after drug resumption are not well established. Objectives: To determine the rate of rebleeding, vascular events and death in a cohort of patients treated with AP or AC agents who developed a major GIB (upper or lower) event. To compare these risks depending on the treatment adopted after the GIB event.

Methods: Retrospective long-term observational cohort study of patients who developed GIB while on AP and/or AC treatment from March 2008 to August 2013. Drug use information was prospectively collected during the GIB event. Data concerning the follow-up period, which ended on December 31st 2013 were obtained from databases from 2 different Spanish Health care areas. Primary outcomes were vascular event, GI rebleeding and death from any cause. Statistical analyses were performed using SPSS software version 22.0.

Results: 160 patients were included (mean age 76.6 ± 9.1 ; 61.3% males); 55% (88/160), 34.4% (55/160), 10.6% (17/160) were on AP, AC or AP+AC therapy respectively. The mean indication for AP therapy was secondary CV prevention (62.5%), and atrial fibrillation (73.6%) for AC. Following the index GIB, therapy was interrupted in 93.1% (149/160) of patients, although 80% (128/149) resumed afterwards (median time 6 days (1-280)). Early resumption of therapy (≤ 15 days) vs delayed (> 15) or no initiation was associated with a higher rate of rebleeding (32% vs 9%; $p=0.01$), but a lower rate of death (11% vs 35%; $p=0.001$), with no statistical differences in vascular events; these differences remain present at the survival curves (Figure 1). Dual AP+AC users had higher rebleeding risk (OR 3.5; 95%CI: 1.2-10.2) compared to AP alone users. Rebleeding event rates were 92 and 216 events per 1000 pt-year with AP and AC users

respectively, which were coincident with the previous location in 52.3% of upper GIB cases (67% on PPI) and 93.8% of lower GIB (77.2% on PPI) (median time to event was 16 months (0-54) and 12 (0-62) for AP and AC respectively). The corresponding event rates were 97 and 69 per 1000 pt-year for vascular events, and 46 and 130 respectively for deaths.

Conclusions: Resumption of AP or AC agents is associated with recurrence of either upper or lower GI bleeding in up to a third of patients. The risk of death is 3-fold lower in patients with early resumption of therapy (< 15 days), however patients who restart AC therapy are a greater risk of rebleeding and death when compared to those who initiate therapy with AP, without an apparent impact on vascular events.

3. INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que el tratamiento con AA o AC se asocia, de manera independiente, a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva (HD) ^(1, 2). El último estudio de nuestro grupo, en colaboración con otros grupos del CIBERehd, señala que el AAS, antiagregantes no AAS y AC se asocian a un aumento del riesgo de HD alta o baja. Para los AC se observó un RR global de 4.2 (95% CI, 2.9-6.2), 2 veces mayor que para antiagregantes tipo AAS (RR 2.1; 95% CI, 1.4-3.3), y no-AAS (RR, 2.0; 95% CI, 1.6-2.6) ⁽³⁾.

Sabemos también que este riesgo no es el mismo en todos los pacientes, sino que depende de la existencia de una serie de factores de riesgo también conocidos, que han sido identificados y ampliamente estudiados ^(4, 5). Entre estos riesgos se incluyen la historia previa de úlcus péptico (complicado o no), la edad mayor de 65 años, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), padecer una comorbilidad severa (sobre todo cardiovascular), las terapias combinadas y el tratamiento concomitante con otros fármacos como corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y AINEs ^(6, 7).

Sin embargo, la forma en la que estos fármacos producen esta toxicidad gastrointestinal es distinta en ambos casos.

El AAS es uno de los fármacos más utilizados en el mundo, tradicionalmente por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, pero más recientemente por su empleo a dosis bajas como agente antiagregante en la profilaxis primaria y secundaria de eventos cardio y cerebrovasculares. Los beneficios cardiovasculares de los fármacos antiagregantes han sido ampliamente documentados en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo o han sido sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo ⁽⁸⁾.

La aspirina produce toxicidad gastrointestinal mediante un efecto sistémico fundamentalmente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo el efecto protector que ejercen las prostaglandinas sobre la mucosa, bloqueando la

agregación plaquetaria a través del tromboxano, y mediante un daño local por efecto tópico, induciendo la disrupción de la barrera epitelial y produciendo un espectro clínico de lesiones amplio, que abarca desde una gastritis superficial hasta el desarrollo de una úlcera péptica complicada o no. Por este doble efecto tópico y sistémico, el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones o anti-H2 no elimina del todo el riesgo gastrointestinal asociado a este fármaco. El factor de mayor riesgo para desarrollar HD alta asociada al uso de antiagregantes es tener una historia previa de sangrado digestivo u otras complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica ⁽⁹⁾ y el riesgo hemorrágico se incrementa con la suma de factores de riesgo ⁽¹⁰⁾.

Aunque la toxicidad del AAS (y en general de los AINEs) en el tracto digestivo superior es bien conocida, en los últimos años se ha observado un incremento importante de lesiones asociadas al uso de estos fármacos en el tracto digestivo inferior. La incidencia de lesiones en la mucosa enteral en pacientes que consumen AINEs se estima en torno al 70%, y en usuarios de aspirina a dosis bajas alrededor del 50%. Como es de esperar, estas lesiones son indiferentes al uso de IBP. Las alteraciones más frecuentes son el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y la inflamación. La relevancia clínica de estas lesiones son desconocidas en el momento actual. Pueden producir además anemia, déficit de hierro y vitamina B12, pérdida de proteínas, malabsorción, erosiones y úlceras, y las más relevantes clínicamente: enfermedad diverticular complicada, úlcera colónica solitaria, hemorragia digestiva baja y perforación ^(11, 12).

No se ha demostrado que los fármacos derivados de la tienopiridina (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) lesionen la mucosa gastrointestinal ⁽¹³⁾, pero sí se conoce que incrementan el riesgo de HD por su efecto antiagregante ⁽³⁾. En un estudio de casos y controles de 2777 pacientes con hemorragia digestiva alta con 5532 controles, se observó que los antiagregantes no AAS se asociaban a un riesgo hemorrágico similar al del AAS a dosis bajas o al de los anticoagulantes ⁽¹⁾.

Este riesgo se incrementa con el uso de terapias combinadas. En varios estudios de diferente diseño, las tasas de eventos hemorrágicos gastrointestinales fatales

asociados al uso de doble antiagregación son bajas (0-0,3%) ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Sin embargo, el RR de muerte asociado a hemorragia GI ha sido estimado en un 2,5 ⁽¹⁷⁾.

Los anticoagulantes no son fármacos ulcerogénicos, es decir, no tienen la capacidad de lesionar por sí mismos la mucosa gastrointestinal, pero sí aumentan el riesgo de hemorragia de otras lesiones preexistentes en el tracto digestivo que tienen su origen en otros agentes lesivos (AINEs, AAS, H. Pylori...) y que de otra forma pudieran no haber sangrado ^(1, 2).

De forma similar al AAS y los AINEs, este riesgo hemorrágico se incrementa con la presencia de factores de riesgo como la edad, las comorbilidades (insuficiencia renal, insuficiencia hepática), la interacción con otros fármacos y la intensidad del efecto anticoagulante, siendo este último el factor de riesgo más importante ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Sin embargo es también conocido que los anticoagulantes orales se han establecido como uno de los grupos terapéuticos fundamentales en el tratamiento y la prevención de un amplio número de enfermedades cardiovasculares. Los más utilizados de forma clásica han sido los antagonistas de la vitamina K. Su ventaja principal es que la intensidad de su efecto anticoagulante se puede monitorizar determinando el INR (razón normalizada internacional), y sus efectos pueden ser revertidos farmacológicamente. Recientemente han surgido nuevos fármacos anticoagulantes de otras características farmacológicas con otras dianas terapéuticas, que no comparten estas ventajas y por lo tanto añaden dificultades al manejo de una potencial complicación hemorrágica. Han demostrado ser equivalentes a los clásicos en cuanto a sus objetivos terapéuticos ⁽²²⁾ pero aumentan igualmente el riesgo de sangrado, aunque el grado del mismo comparado con los anticoagulantes clásicos aún no ha sido bien establecido ^(23, 24).

Los anticoagulantes han demostrado mejorar la calidad de vida y el pronóstico en cuanto a mortalidad relacionada con eventos cardiovasculares de pacientes con fibrilación auricular ^(25, 26). También han demostrado disminuir el riesgo de complicaciones cerebrales en pacientes con fibrilación auricular sin aumentar el riesgo

de hemorragia gastrointestinal si se mantiene una correcta anticoagulación (INR: 1,4-1,5) ⁽²⁷⁾.

La suspensión del tratamiento antiagregante en pacientes que sufren hemorragia digestiva puede incrementar el riesgo de la aparición de eventos cardiovasculares ^(8, 28). De igual forma se ha observado que, en pacientes con fibrilación auricular, interrumpir el tratamiento anticoagulante con warfarina se asocia a un mayor riesgo de muerte y eventos tromboembólicos, sobre todo durante los primeros 90 días de la suspensión del mismo ⁽²⁹⁾. Por este motivo, las guías de práctica clínica sobre manejo de la anticoagulación en distintos escenarios recomiendan reiniciar el tratamiento tras un evento hemorrágico mayor ⁽³⁰⁾, sin embargo el tiempo de interrupción y el momento adecuado para la reanudación del mismo no ha sido establecido.

Para los que manejamos a diario pacientes sangrantes sabemos que el manejo de la AA y la AC en el contexto de una hemorragia digestiva supone un reto constante. Existen riesgos tanto al suspender como al reiniciar el tratamiento por la propia naturaleza de los fármacos y porque se trata de pacientes con antecedentes importantes de riesgo cardiovascular.

Hasta hoy, se desconoce con exactitud cuál es el riesgo de interrumpir o reiniciar el tratamiento con estos fármacos (AA, AC) en términos de hemorragia digestiva, eventos cardiovasculares y mortalidad. Se han realizado hasta la fecha algunos estudios tratando de estimar este riesgo, con resultados dispares.

Un estudio realizado en una cohorte de 295 pacientes en tratamiento con AAS que ingresaron por hemorragia digestiva baja, en los cuales se reanudó el tratamiento al alta en un 58,9% (174/295) y con un seguimiento máximo a 5 años, concluyó que reanudar el tratamiento con AAS, en comparación con la no reanudación, incrementa significativamente el riesgo de resangrado gastrointestinal bajo (18,9% (IC 95% 13,3%-25,3%) vs 6,9% (3,2%-12,5%); p=0,007], pero reduce significativamente el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares [22,8% (16,6%-29,6%) vs. 36,5% (27,4%-45,6%); p=0,017] y muerte [8,2% (4,6%-13,2%) vs. 26,7% (18,7%-35,4%); p<0,001] ⁽³¹⁾.

Otro estudio realizado en una cohorte de 197 pacientes en tratamiento AC que ingresaron por HD en el que se reanudó el tratamiento al alta al 61%, con un seguimiento posterior de 90 días, concluyó que reanudar el tratamiento AC en comparación con la no reanudación se asocia a un menor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,121; IC 95% 0,006-0,812; p=0,03), sin diferencias significativas en cuanto a resangrado gastrointestinal o muerte⁽³²⁾.

Un tercer estudio realizado también en una cohorte de 442 pacientes en tratamiento AC que ingresaron por hemorragia digestiva, a los cuales se reintrodujo el tratamiento a un 58,8%, con un seguimiento posterior a 90 días, observó que reiniciar el tratamiento AC se asociaba a un menor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,05; IC 95% 0,01-0,58) y muerte (HR 0.31; IC 95%, 0,15-0,62), sin diferencias significativas en cuanto a resangrado gastrointestinal (HR 1,32; IC 95% 0,50-3,57)⁽³³⁾.

Por último, un estudio realizado en una cohorte de 1.329 pacientes en tratamiento AC que ingresaron por hemorragia digestiva, a los que se reintrodujo el tratamiento en un 49,1% de los casos, observó que reiniciar el tratamiento AC se asociaba igualmente a un menor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (HR 0,71, IC 95% 0,54 to 0,93; p=0,01) y muerte (HR 0,67, IC 95% 0,56 -0,81; p <0,0001), sin diferencias en cuanto a resangrado gastrointestinal (HR 1,18, IC 95% 0,94-1,10; p=0,47). En este caso se realizó un análisis estratificado por tiempo de interrupción del tratamiento, concluyendo que reiniciarlo de forma precoz tras 7 días del evento hemorrágico inicial, comparado con la reanudación tardía a partir de 30 días, se asoció a una menor tasa de muerte y nuevos eventos cardiovasculares sin asociar un mayor riesgo de resangrado gastrointestinal⁽³⁴⁾.

Es importante conocer bien el difícil equilibrio entre el riesgo y el beneficio que supone el manejo de la antiagregación y la anticoagulación en el contexto de una hemorragia digestiva de cara a la aparición futura de nuevos eventos hemorrágicos, trombóticos y muerte. Los estudios publicados hasta el momento son recientes, lo cual destaca la actualidad del tema, pero la evidencia escasa, y las guías de práctica clínica no han

aportado hasta el momento una respuesta respecto al tiempo adecuado de reanudación del tratamiento, y las consecuencias de un reinicio precoz o tardío. Parece necesario, por tanto, realizar nuevos estudios en esta línea con el fin de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

4. HIPÓTESIS

Reiniciar el tratamiento antiagregante y anticoagulante beneficia el pronóstico vital y a la aparición de nuevos eventos trombóticos, aumentando sin embargo el riesgo de resangrado gastrointestinal.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la tasa de resangrado, eventos trombóticos y muerte en una cohorte de pacientes en tratamiento con AA y/o AC con hemorragia gastrointestinal (alta o baja) reciente, en función de la actitud terapéutica adoptada en el momento del primer sangrado.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características generales de los pacientes con hemorragia digestiva en tratamiento AA y/o AC en nuestro medio.
- Observar el patrón de manejo de los AA y AC en la práctica clínica habitual de nuestra área en comparación con otros grupos de estudio internacionales.
- Determinar la tasa de aparición de eventos según el tiempo de interrupción del tratamiento (precoz vs. tardío).
- Comparar estos riesgos en función del grupo terapéutico (AA vs AC).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohortes de pacientes que ingresaron por hemorragia digestiva alta, baja, de origen oscuro entre marzo de 2008 y agosto de 2013, y que ese encontraban en tratamiento con fármacos antiagregantes (AAS, clopidogrel) y/o anticoagulantes en el momento de la hemorragia. Los datos de los pacientes que constituyeron esta cohorte se recogieron entre los casos de un estudio de casos-contrroles realizado previamente en el Servicio de Digestivo del HCU en colaboración con otros centros ⁽³⁾. Se recogieron datos de pacientes pertenecientes a dos áreas de atención sanitaria de Zaragoza (Sector HCU y sector HUMS).

6.2. Desarrollo del estudio

Se realizó un seguimiento para cada paciente observando la aparición de los distintos eventos a estudio: evento cardiovascular, evento cerebrovascular, evento tromboembólico, resangrado gastrointestinal, o muerte por cualquier causa. El período de observación finalizó el 31 de diciembre de 2013, o en el momento de la aparición de los eventos a estudio en el caso de que se produjeran.

Se redactó un formulario de recogida de datos (Anexo 1) con las variables de interés que se expondrán a continuación. Los datos fueron recogidos por médicos residentes del HCU y el HUMS pertenecientes al grupo de investigación. Los datos de interés acerca del primer evento hemorrágico se obtuvieron de la base de datos del estudio previo, y para obtener los datos del seguimiento se realizó una búsqueda en la historia clínica informatizada de cada paciente. Posteriormente se introdujeron por una única persona en la base de datos realizada en el programa Microsoft Office Access 2010.

6.3. Población a estudio:

Criterios de inclusión: pacientes de 18 a 89 años de edad que ingresaron por hemorragia digestiva alta, baja, de origen oscuro entre el 9 de marzo de 2008 y el 6 de agosto de 2013 y que se encontraban en tratamiento con fármacos antiagregantes (AAS, clopidogrel) y/o anticoagulantes en el momento de la hemorragia.

- Se define como hemorragia digestiva alta aquella originada en el tracto gastroduodenal no definida en los criterios de exclusión, confirmada mediante estudio endoscópico realizado precozmente tras el ingreso ⁽¹⁾.
- Se define como hemorragia digestiva baja aquellas originadas en el tracto GI por debajo del ángulo de Treitz, excluyendo aquellas de origen varicoso o tumoral. Dado que su diagnóstico es más difícil que las del tracto superior, se asumirán como de origen bajo aquellas manifestadas en forma de expulsión de sangre roja por el ano o melenas con resultado negativo en la endoscopia alta precoz. Los casos en los que la hemorragia se manifestase con hematemesis y no existieran criterios de exclusión fueron considerados como de origen alto.
- Se define como hemorragia digestiva de origen oscuro cuando el origen de ésta no logra filiarse tras un estudio inicial con endoscopia alta, colonoscopia y cápsula endoscópica.

Criterios de exclusión:

- Hemorragia GI de origen varicoso o tumoral.
- Hemorragia recidivante dentro del mismo año.
- Hemorragia GI por Mallory-Weiss.
- Hemorragia GI por esofagitis.
- Coagulopatía no inducida farmacológicamente.
- Hemorragia intrahospitalaria.
- Cáncer reciente diagnosticado en los últimos 2 años y/o con tratamiento activo o reciente (últimos 6 meses) en el momento de la hemorragia.
- Pacientes que no pudieran considerarse como fiables fuentes de información.
- Pacientes que se negasen a participar.
- Pacientes que no dieran su consentimiento.

6.4. Variables consideradas en el estudio

6.4.1. Variables demográficas:

- Edad en el momento del primer evento hemorrágico: variable cuantitativa discreta (años).
- Fecha de nacimiento
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías HOMBRE/MUJER.
- Hospital de referencia: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías HCU/HUMS

6.4.2. Variables referentes al primer evento hemorrágico:

- Fecha del evento.
- Localización de la hemorragia: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías ALTA/BAJA/OSCURO
- Fármaco utilizado: variable cualitativa policotómica con categorías AA/ACO/AMBOS.
- Interrupción del tratamiento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha de interrupción del tratamiento.
- Reanudación del tratamiento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha de reanudación del tratamiento.
- Días de interrupción del tratamiento: variable cuantitativa discreta.
- Hemoglobina y hematocrito más bajos durante el evento: variable cuantitativa continua (hemoglobina expresada en g/dl; hematocrito expresado en porcentaje %).
- Hemoglobina y hematocrito basales (última determinación disponible dentro de los seis meses previos al evento): variable cuantitativa continua (unidad de medida de hemoglobina: g/dl; hematocrito expresado en porcentaje %)
- INR de la fecha del evento (en el caso de los pacientes en tratamiento con AC): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida).
- INR previo (última determinación disponible dentro de los dos meses previos al evento): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida).
- Objetivo de INR para cada paciente: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías 2-3/2,5-3,5.

- CHADS2: score que calcula el riesgo de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular: variable cuantitativa discreta (sin unidad de medida).
- CHADS2-VASc: ampliación del score CHADS2 que calcula el riesgo de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular: variable cuantitativa discreta (sin unidad de medida).
- Indicación del tratamiento anticoagulante (en el caso de los pacientes en tratamiento con AC): variable cualitativa nominal policotómica con las categorías fibrilación o flutter auricular/enfermedad tromboembólica venosa/prótesis valvular/otras. Se puede seleccionar más de una indicación, si procede.

6.4.3. Variables referentes a la comorbilidad del paciente:

- Índice de comorbilidad de Charlson (Anexo 2): predice la mortalidad a 1 año relacionada con la comorbilidad del paciente. A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 puntos, y el resultado es la suma de todos ellos. En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos, y alta > 3 puntos. Variable cuantitativa discreta.
- Antecedentes de Diabetes Mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de dislipemia: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de insuficiencia renal: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de eventos cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Antecedentes de eventos cerebrovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.

- Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.

6.4.4. Variables referentes al nuevo evento cardiovascular: definido como todo síndrome coronario agudo (SCA) con o sin elevación del ST (incluye IAMSEST y angina inestable) y angina estable que requiera ingreso.

- Aparición del evento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha del evento
- Tipo de evento: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías SCACEST/SCASEST/angina estable
- INR en el momento del evento (sólo aquellos en tratamiento con AC): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida)

6.4.5. Variables referentes al nuevo evento cerebrovascular: definido como todo accidente isquémico transitorio (AIT) y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico.

- Aparición del evento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha del evento
- Tipo de evento: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías ACV/AIT
- INR en el momento del evento (sólo aquellos en tratamiento con AC): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida).

6.4.6. Variables referentes al nuevo evento tromboembólico venoso o arterial: definido como toda enfermedad tromboembólica venosa, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), y arterial.

- Aparición del evento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha del evento
- Tipo de evento: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías TVP/TEP/isquemia arterial aguda

- INR en el momento del evento (sólo aquellos en tratamiento con AC): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida).

6.4.7. Variables referentes al nuevo evento hemorrágico: resangrado gastrointestinal alto, bajo u oscuro.

- Aparición del evento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha del evento
- Localización de la hemorragia: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías ALTA/BAJA/OSCURO
- Signos y síntomas con los que se manifestó la hemorragia, estableciendo las siguientes categorías: hematemesis, vómito en poso de café, melena, hematoquecia, rectorragia, síncope, sudoración, astenia, epigastralgia.
 - o Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, con categorías SÍ/ NO.
 - o Se recogió el tiempo de evolución para cada uno de los síntomas hasta el día del ingreso (día índice, considerado el día 0): variable cuantitativa discreta (días).
- Método diagnóstico: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías GASTROSCOPIA/ COLONOSCOPIA/ CÁPSULA ENDOSCÓPICA/ ANGIO-TC/ OTRAS.
- Diagnóstico final (codificado de una lista de 25 diagnósticos posibles) (Anexo 3)
- Fármacos utilizados en el momento del evento, estableciendo las siguientes categorías: AAS, Clopidogrel, Anticoagulantes, AINEs, Corticoides, Inhibidores de la bomba de protones, Anti-H2, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, Otros.
 - o Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, con categorías SÍ/ NO.
 - o Especificando para cada uno:
 - Nombre del fármaco.
 - Dosis al día: variable cuantitativa continua (g/día o mg/día)
 - Duración del tratamiento: variable cuantitativa discreta (días)

- Tiempo transcurrido desde la toma de la última dosis (días)
- INR en el momento del evento (sólo aquellos en tratamiento con AC): variable cuantitativa continua (sin unidad de medida).
- Hemoglobina y hematocrito más bajos durante el evento: variable cuantitativa continua (hemoglobina expresada en g/dl; hematocrito expresado en porcentaje %).
- Unidades de concentrados de hematíes transfundidos durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Unidades de hierro intravenoso administradas durante el ingreso: variable cuantitativa continua.

6.4.8. Variables referentes a la muerte del paciente

- Aparición del evento: variable cualitativa nominal dicotómica con categorías SI/NO.
- Fecha de la muerte
- Causa de la muerte: variable cualitativa nominal policotómica con las categorías EVENTO TROMBÓTICO (incluye cardiovascular, cerebrovascular, tromboembólico...) /EVENTO GASTROINTESTINAL/ OTRAS.

6.5. Análisis estadístico:

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE).

Definida la tasa de incidencia como número de casos nuevos de un evento respecto el número de personas en riesgo de desarrollarlo multiplicado por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo, se calculó para cada uno de los eventos considerados en el estudio.

$$Tasa\ de\ incidencia = I/PT$$

I = Número de casos nuevos de evento.

PT= Número de personas en riesgo de desarrollar el evento por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test U Mann-Whitney para dos grupos y el test de Kruskal Wallis cuando la variable tenía más categorías. Para analizar normalidad de las variables, se utilizó el Test de Komolgorov-Smirnov.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de las curvas de supervivencia. La supervivencia es una medida de tiempo al desarrollo de un determinado evento, se mide como una probabilidad de permanecer “sin evento” durante un tiempo determinado. La observación de cada paciente se inició en el momento de la HD índice y continuó hasta el evento o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpió (31 de diciembre de 2013). Se utilizó el test de Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia.

También se llevaron a cabo una serie de modelos predictivos basados en análisis de regresión logística binaria, con método introducir, para estimar la asociación entre las variables estudiadas. Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para analizar la bondad de ajuste del modelo global. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado, se midió en términos de Odds Ratio (OR).

- Variables resultado: evento sí o no, se evalúa el grupo de pacientes con el evento a estudio frente al grupo de pacientes sin este evento (se consideran tres eventos: resangrado, evento isquémico y muerte).
- Variables independientes: se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis bivalente, así como sexo y edad del paciente y tipo de fármaco (AA y/o AC) utilizado en el momento de la HD índice.

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

6.6. Consideraciones éticas:

Cada formulario de recogida de datos fue codificado, de tal forma que dicho código es la única forma de identificar cada unidad de la cohorte en la base de datos.

Los datos de los pacientes incluidos en la cohorte provienen de la base de datos de un estudio previo, en el cual los pacientes habían firmado un consentimiento (Anexo 4) autorizando a que los datos epidemiológicos derivados de ese estudio pudieran ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con ese estudio.

7. RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Seleccionamos los casos procedentes de un estudio previo de pacientes que habían ingresado por hemorragia digestiva de cualquier origen y que se encontraban en tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes. Son 160 los pacientes que reúnen estas condiciones.

Un 61,3% de los pacientes eran hombres. La edad media fue de 76,6 (9,1) años. 128 (80%) pertenecían al área del HCU y 32 (20%) al HUMS. El 50% de los pacientes tenían un índice de Charlson menor o igual a 4. La primera hemorragia se registró el 9 de marzo de 2008, y la última el 6 de agosto de 2013. La localización de la HD digestiva inicial fue: 76 (47,5%) alta, 81 (50,6%) baja y 3 (1,9%) no especificada (oscuro). La mediana de seguimiento fue de 21,5 meses (un mínimo de 10 días y un máximo de 63 meses).

En cuanto a la distribución de los pacientes por **grupos de tratamiento**, 72 (45,0%) se encontraban en tratamiento AC (acenocumarol) en el momento de la HD inicial, 32 (20%) en tratamiento con clopidogrel y 92 (57,5%) en tratamiento con AAS. 19 (11,8%) se encontraban en tratamiento con AAS + clopidogrel. Por tanto, un 45,0% estaban en tratamiento con anticoagulantes y un 65,6% con antiagregantes. Diecisiete de los 160 (10,6%) se encontraban en tratamiento con AA y AC conjuntamente. La mediana de seguimiento fue de 25 meses (mínimo 12 días y máximo 62 meses) para los pacientes en tratamiento con AA, y de 17 meses (mínimo 10 días y máximo 63 meses) para aquellos en tratamiento con AC. Se obtuvieron tres grupos de estudio según el grupo de tratamiento farmacológico en la HD inicial (Tabla 1). Para el análisis estadístico se incluyeron los que se encontraban en tratamiento con ambos fármacos en el grupo de "AC". Los datos demográficos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$), se exponen a continuación (Tabla 2). No existían diferencias entre grupos farmacológicos en cuanto a interrupción, reinicio del tratamiento y tiempo de interrupción del mismo (Tabla 3).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según grupo farmacológico en la población a estudio.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
AA	88	55,0	88	55,0
AC	55	34,4	72	45,0
Ambos	17	10,6		
TOTAL	160	100,0	160	100,0

Tabla 2. Datos demográficos según grupos de tratamiento.

	AA n=88	AC n=55	Ambos n=17	TOTAL
Hombre	54 (61,4)	34 (61,8)	10 (58,8)	98 (61,3)
Mujer	34 (38,6)	21 (38,2)	7 (41,2)	62 (38,8)
Total	88	55	17	160
Edad	75,9±8,5	77,8±9,4	76,6±11,2	76,6±9,1

Los datos se presentan como n (%) y media ± DE.

Tabla 3. Distribución por grupos de tratamiento según actitud terapéutica adoptada.

	AA n=88	AC n=55	Ambos n=17	p (*)	p (**)
Interrupción	79 (89,8)	54 (98,2)	16 (94,1)	0,152	0,064
Reinicio	66 (83,5)	46 (85,2)	16 (100,0)	0,222	0,379
Tiempo interrupción (media± DE)	12,8 (38,1)	8,2 (6,7)	5,3 (2,2)	0,411	0,449
INR	-	3,0 (1,5)	3,5 (1,9)		

Los datos de interrupción y reinicio se muestran como n (%). Chi-cuadrado para comparación de proporciones.

(*) Kruskal-Wallis. Análisis de comparación a 3 grupos: AA, AC y ambos

(**) U de Mann-Whitney. Análisis de comparación a 2 grupos: AA y AC (este último incluye tratamiento concomitante AA+AC)

Las causas de la HD índice se describen en la Tabla 4 (ordenadas por frecuencia y distribuidas según grupos de tratamiento):

Tabla 4. Etiología de la HD índice en la muestra total y según grupo de tratamiento.

	AA n=88	AC n=55	Ambos n=17	TOTAL
Lesiones diverticulares	20 (22,7)	9 (16,4)	2 (11,8)	31 (19,4)
HD por úlcera gástrica	16 (18,6)	10 (18,2)	2 (11,8)	28 (17,5)
HD por úlcera duodenal	15 (17,0)	9 (16,4)	4 (23,5)	28 (17,5)
HD por lesión aguda de la mucosa gastroduodenal	13 (14,8)	3 (5,5)	5 (29,4)	21 (13,1)
Hemorragia del tracto intestinal (delgado/colon) – sin especificar	5 (5,7)	8 (14,5)	3 (17,6)	16 (10,0)
Colitis isquémica	10 (11,4)	3 (5,5)	0 (0,0)	13 (8,1)
Lesiones vasculares	3 (3,4)	5 (9,1)	0 (0,0)	8 (5,0)
Lesiones vasculares gastroduodenales	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
Pólipos gástricos	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (1,3)
Pólipos colon	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (1,3)
Sin especificar	4 (4,5)	4 (7,3)	1 (5,9)	9 (5,6)

Los datos se presentan como n (%).

ANÁLISIS DE EVENTOS OBSERVADOS

Se produjeron un total de 95 eventos en la población a estudio. **Veintisiete pacientes (16,9%) tuvieron un evento trombótico y 43 pacientes (26,9%) sufrieron un resangrado. Veinticinco pacientes (15,6%) fallecieron.** La tasa de incidencia de eventos en la población a estudio fue de 304,7 casos por cada 1.000 personas-año.

La localización de la HD digestiva inicial fue: setenta y seis (47,5%) alta, 81 (50,6%) baja y 3 (1,9%) no especificada (oscuro). Para los 43 pacientes con resangrado, la etiología coincidió en el 66,7% de los casos con la de la HD índice en los pacientes que se encontraban en tratamiento AA, y en el 56% de los pacientes en tratamiento AC. La localización (alto/bajo/oscuro) del resangrado coincidió en el 60,5% de los casos con la de la HD índice. Las causas de resangrado de los 43 pacientes fueron las siguientes (ordenadas por frecuencia y distribuidas según grupos de tratamiento) (Tabla 5):

Tabla 5. Etiología del resangrado GI en la muestra total y según grupos de tratamiento.

	AA n=18	AC n=17	Ambos n=8	TOTAL
HD alta de causa no especificada	5 (27,8)	2 (11,8)	2 (25,0)	9 (20,9)
HD por lesiones vasculares de intestino delgado	2 (11,1)	5 (29,4)	1 (12,5)	8 (18,6)
Hemorragia gastrointestinal – sin especificar	4 (22,2)	2 (11,8)	2 (25,0)	8 (18,6)
HD por divertículos de colon	2 (11,1)	2 (11,8)	1 (12,5)	5 (11,6)
HD por úlcera de colon	2 (11,1)	1 (5,9)	1 (12,5)	4 (9,3)
HD por úlcera de intestino delgado	0 (0,0)	2 (11,8)	1 (12,5)	3 (7,0)
HD por hemorroides u origen anal	1 (5,6)	2 (11,8)	0 (0,0)	3 (7,0)
HD por úlcera gástrica	2 (11,6)	1 (5,9)	0 (0,0)	3 (7,0)

Los datos se presentan como n (%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de eventos según la localización de la HD índice (Tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia de eventos según localización de la HD índice.

Variable	Alto n=76	Bajo n=81	Oscuro n=3	p*
Isquémico	12 (15,8)	15 (18,5)	0 (0,0)	0,661
Resangrado	16 (21,1)	26 (32,1)	1 (33,3)	0,287
Muerte	12 (15,8)	12 (14,8)	1 (33,3)	0,685
Cualquier evento	40 (52,6)	53 (65,4)	2 (66,7)	0,255

*Chi-cuadrado. Los datos se presentan como n (%)

ANÁLISIS SEGÚN ACTITUD TERAPÉUTICA TRAS LA HD ÍNDICE

En el momento de la HD índice se interrumpió el tratamiento al 93,1% de los pacientes (149/160). Al 85,9% (128/149) de ellos se les reinició el tratamiento. La mediana de días de interrupción fue de 6 días (mínimo 1 día y máximo 280 días). La distribución según tiempo de interrupción para los 149 que interrumpieron es la siguiente: un 57,7% (86/149) reinició en ≤ 7 días, y un 79,2% (118/149) reinició en ≤ 15 días. Teniendo en cuenta sólo los que reiniciaron (128 pacientes), al 92% (118/128) se les reinició el tratamiento de forma precoz en ≤ 15 días.

En la Tabla 7 se muestra la distribución de los pacientes según el tiempo de interrupción del tratamiento.

Tabla 7. Distribución de los pacientes según tiempo de interrupción.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
< 7 días	77	51,7	≤ 15 días	118	79,2
7-15 días	41	27,5	>15 días	10	6,7
16-30 días	8	5,4			
>30 días	2	1,3			
No reinician	21	14,1	No reinician	21	14,1
TOTAL	149	100,0	TOTAL	149	100,0

En primer lugar se analizaron los eventos entre los grupos que interrumpieron y no interrumpieron el tratamiento tras la HD índice. No se encontraron diferencias entre ambos grupos como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Distribución de eventos entre grupos según interrupción o no del tratamiento.

Variable	Interrumpen n=149	No interrumpen n=11	p*
Vascular	24 (16,1)	3 (27,3)	0,340
Resangrado	41 (27,5)	2 (18,2)	0,500
Muerte	24 (16,1)	1 (9,1)	0,536

*Chi-cuadrado. Los datos se presentan como n (%).

Las principales variables en función de si reinician o no el tratamiento, mostraron diferencias significativas para evento resangrado y muerte, tal y como se muestra en la Tabla 9. **Reiniciar el tratamiento se asoció de forma independiente a una mayor tasa de resangrado (p=0,002) con menor tasa de muerte (p=0,003), sin diferencias en cuanto a nuevos eventos trombóticos (p=0,806).** Los pacientes con un INR mayor en el momento de la hemorragia fueron más susceptibles de no reiniciar el tratamiento (p=0,039). Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a sexo, edad, hábitos tóxicos, comorbilidades, escala Charlson, CHADS2, localización de la hemorragia inicial y distribución del tratamiento farmacológico (AA/AC).

Tabla 9. Distribución de variables y eventos según reinicio del tratamiento.

Variable	Reinician n=128	No reinician n=21	p*
Sexo - Hombre	49 (38,3)	9 (42,9)	0,690
Edad	76,6 (9,1)	78,3 (10,2)	0,255
Charlson	4,4 (2,0)	4,86 (3,0)	0,761
INR	3,0 (1,7)	5,4 (3,3)	0,039
CHADS2	2,7 (1,2)	2,3 (1,8)	0,202
Diabetes	35 (27,3)	6 (28,6)	0,907
HTA	95 (74,2)	17 (81,0)	0,508

AA	82 (64,1)	13 (61,2)	0,849
AC	62 (48,4)	8 (38,1)	0,379
Localización - HDA	59 (46,1)	11 (52,4)	0,705
Tabaco	8 (6,2)	2 (9,5)	0,578
Alcohol	2 (1,6)	0 (0,0)	0,564
Historia trombo	3 (2,3)	3 (14,3)	0,010
Isquémico	21 (16,4)	3 (14,3)	0,806
Resangrado	41 (32,0)	0 (0,0)	0,002
Muerte	16 (12,5)	8 (38,1)	0,003
Cualquier evento	78 (60,9)	11 (52,4)	0,459

* *Chi-cuadrado para comparación de proporciones. U de Mann-Whitney para comparación de medias. Los datos se presentan como media \pm DE, o n (%).*

AA: AAS o Clopidogrel. AC: acenocumarol. CHADS2: Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years, Diabetes mellitus, Stroke; INR: international normalized ratio; HTA: Hipertensión arterial; HDA: Hemorragia digestiva alta.

Se dividieron los grupos en función del **tiempo de interrupción del tratamiento**, diferenciando dos: los que reiniciaron de forma precoz en \leq 15 días (n=118) y los que reiniciaron de forma tardía en $>$ 15 días o no reiniciaron el tratamiento (n=31) (Tabla 10). Un tercio de los pacientes (32,2%) que reiniciaron el tratamiento de forma precoz sufrió un resangrado, 20 (16,9%) sufrió un nuevo evento isquémico y 13 (11%) fallecieron. En el grupo de reinicio tardío o no reanudación, 11 (35,5%) pacientes fallecieron, 4 (12,9%) sufrieron un nuevo evento isquémico y sólo 3 (9,7%) resangraron. **Se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la aparición de resangrado, mayor en el grupo que reinició el tratamiento de forma precoz (p=0,012), y en cuanto a muerte, mayor en el grupo que reinició de forma tardía o no lo reinició (p=0,001).** No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la aparición de nuevos eventos trombóticos (p=0,586).

Tabla 10. Distribución de eventos entre grupos según tiempo de interrupción del tratamiento.

Variable	Reinician \leq 15 días n=118	Reinician $>$ 15 días o No reinician n=31	p*
----------	-----------------------------------	--	----

Isquémico	20 (16,9)	4 (12,9)	0,586
Resangrado	38 (32,2)	3 (9,7)	0,012
Muerte	13 (11,0)	11 (35,5)	0,001
Cualquier evento	71 (60,2)	18 (58,1)	0,832

* *Chi-cuadrado. Los datos se presentan como n (%)*

Poniendo como punto de corte los 7 días de suspensión, no se encontraron diferencias entre ambos grupos para ninguno de los eventos estudiados, tal y como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Distribución de eventos entre grupos según tiempo de interrupción del tratamiento.

Variable	Reinician ≤7 días	Reinician >7 días	p*
	n=86	n=42	
Isquémico	13 (15,1)	8 (19,0)	0,573
Resangrado	30 (34,9)	11 (26,2)	0,322
Muerte	10 (11,6)	6 (14,3)	0,669
Cualquier evento	53 (61,6)	25 (59,5)	0,819

* *Chi-cuadrado. Los datos se presentan como n (%)*

ANÁLISIS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

En el análisis de los eventos a estudio según grupos de tratamiento, observamos que la **tasa de incidencia de eventos** (cualquiera de los analizados: isquémico, resangrado o muerte) es de 234,1 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes que se encontraban en tratamiento con AA y de 425,1 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AC. La **tasa de incidencia de resangrado** es de 91,6 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AA y de 216,9 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AC. 137,9 casos por cada 1.000 personas-año sin diferenciar grupo farmacológico. La **tasa de incidencia de evento isquémico** es de 96,7 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AA y de 69,4 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AC. 86,6 casos por cada 1.000 personas-año sin

diferenciar grupo farmacológico. La **tasa de incidencia de muerte** es de 45,8 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AA y de 138,8 casos por cada 1.000 personas-año para los pacientes en tratamiento con AC. 80,6 casos por cada 1.000 personas-año sin diferenciar grupo farmacológico.

Del total de 160 pacientes incluidos en el estudio, comparando ambos grupos se observó que de forma estadísticamente significativa **los pacientes en tratamiento con AC tenían una mayor proporción de resangrado (p=0,043), muerte (p=0,038) y de aparición de cualquier evento (p=0,043) en comparación con el grupo en tratamiento con AA**. No se encontraron diferencias entre grupos para la aparición de nuevos eventos trombóticos (p=0,078) (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de eventos según grupos de tratamiento (total de pacientes a estudio) y ajustado por comorbilidad.

Variable	AA n=88	AC n=72	p*	p ajustado
Isquémico	19 (21,6)	8 (11,1)	0,078	0,075
Resangrado	18 (20,5)	25 (34,7)	0,043	0,045
Muerte	9 (10,2)	16 (22,2)	0,038	0,076
Cualquier evento	46 (52,3)	49 (68,1)	0,043	0,061

*Chi-cuadrado.

Teniendo en cuenta sólo aquellos pacientes que reiniciaron el tratamiento tras el primer evento hemorrágico (n=128), no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento para los eventos a estudio (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de eventos según grupos de tratamiento (pacientes que reinician el tratamiento)

Variable	AA n=66	AC n=62	p*
Isquémico	14 (21,2)	7 (11,3)	0,130
Resangrado	17 (25,8)	24 (38,7)	0,117

Muerte	5 (7,6)	11 (17,7)	0,082
--------	---------	-----------	-------

*Chi-cuadrado.

A nivel univariante se observó una relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento farmacológico y los eventos de muerte y resangrado, aunque no para evento isquémico. Tras ajustar por el resto de variables asociadas al paciente (sexo, edad, índice de comorbilidad de Charlson, Diabetes Mellitus e hipertensión arterial), solo el resangrado mantuvo su significación estadística.

Mediante modelos de **regresión logística univariante**, tomando como variable resultado RESANGRADO SI/NO y como variable independiente el tipo de fármaco utilizado en el momento de la HD índice (AA, AC, ambos), se observó que estar en tratamiento AC fue un factor de riesgo individual de resangrado (OR 1,740; IC 95% 0,804-3,763; p=0,160) que no alcanzó la significación estadística. Se observó además que estar en tratamiento concomitante con ambos fármacos (AA + AC) tenía un riesgo aumentado de resangrado (OR 3,457; IC 95% 1,169-10,221; p=0,025). Comparando ambos grupos de tratamiento, **los pacientes en tratamiento con fármacos AC tuvieron un riesgo de resangrado 2 veces mayor que aquellos en tratamiento con AA** (OR 2,069; IC 95% 1,102-4,206; p= 0,045). Estas diferencias se mantuvieron tras ajustar por sexo, edad, comorbilidad y escala de Charlson.

	OR	(IC 95%)	p*
AA	1		0,062
AC	1,740	(0,804 – 3,763)	0,160
Ambos	3,457	(1,169 – 10,221)	0,025
Constant	0,257		0,000

	OR	(IC 95%)	p*
AC vs AA	2,069	(1,017 - 4,206)	0,045
Constant	0,257		0,000

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se realizó un **análisis de supervivencia** representado mediante curvas Kaplan-Meier. Entre los 149 pacientes que interrumpieron el tratamiento, se comparó el grupo que reinició con el que no reinició el tratamiento. Tanto para muerte ($p=0,021$) como para resangrado ($p=0,004$) se observaron diferencias significativas entre las curvas. Los pacientes que reiniciaron el tratamiento tuvieron una probabilidad de resangrado mayor, pero una supervivencia también mayor que los pacientes que no reiniciaron el tratamiento (Figuras 1 y 2). No existieron diferencias en cuanto a eventos trombóticos.

Se compararon de igual forma los grupos de reinicio precoz (≤ 15 días) y reinicio tardío (>15 días) o no reanudación. Se observaron diferencias significativas para muerte ($p=0,011$) y resangrado ($p=0,013$), sin diferencias en cuanto a la aparición de nuevos eventos trombóticos. El grupo que reinició el tratamiento de forma precoz tuvo una probabilidad de resangrado mayor, pero una supervivencia más prolongada en comparación con aquellos que reiniciaron el tratamiento de forma tardía o no lo reanudan (Figuras 3 y 4).

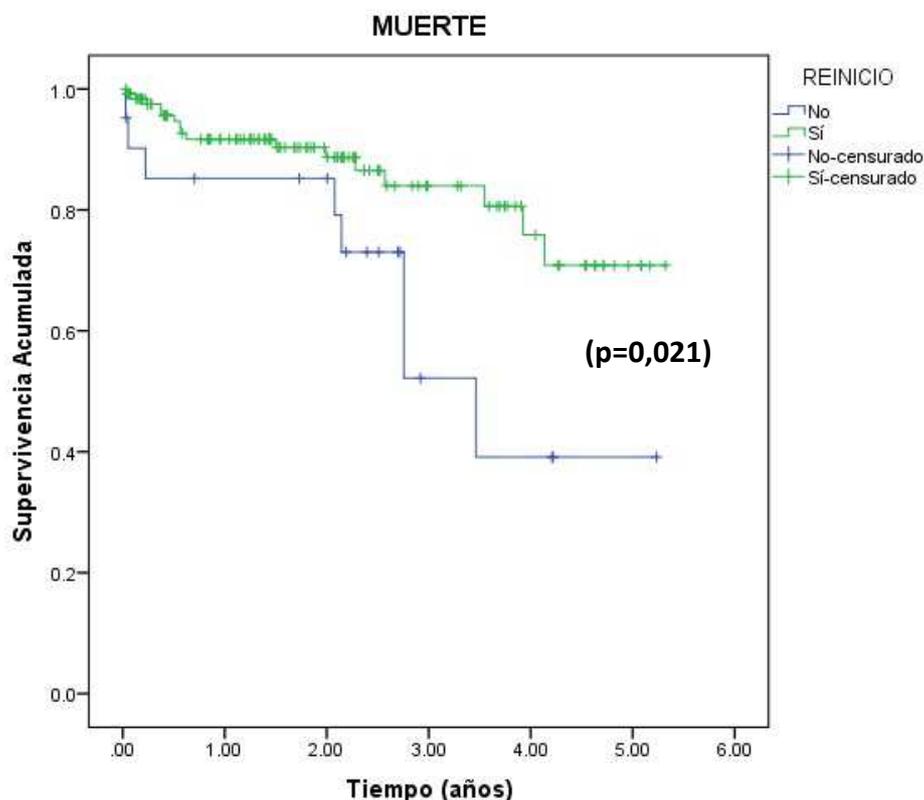


Figura 1. Supervivencia entre grupos (reinicio vs no reinicio)

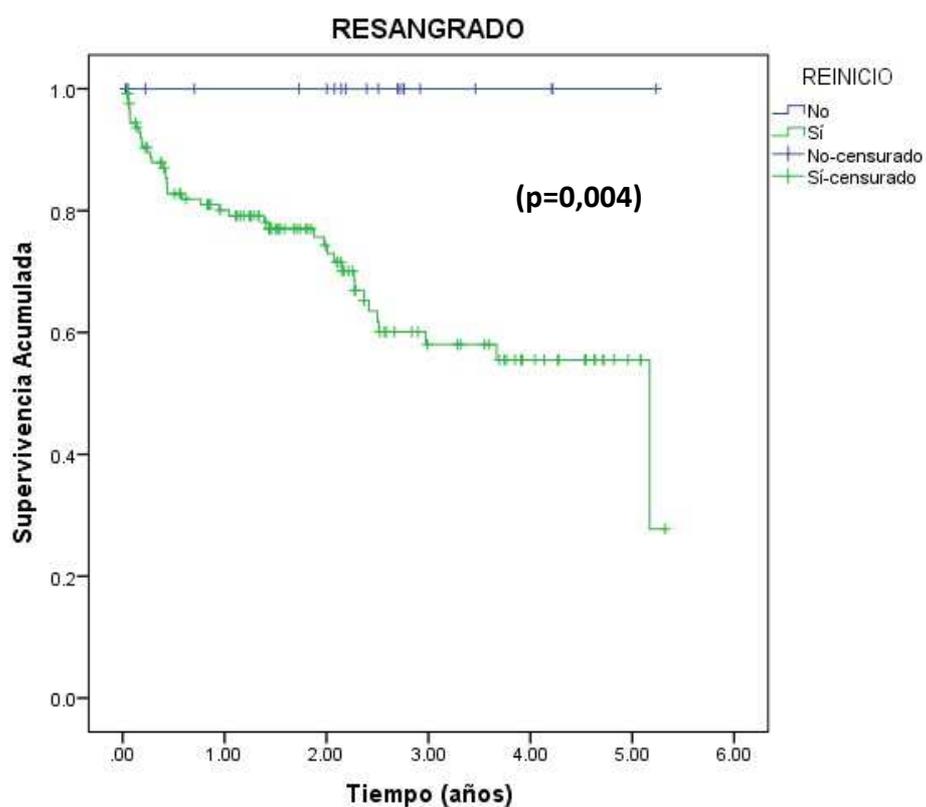


Figura 2. Probabilidad de resangrado entre grupos (reinicio vs no reinicio)

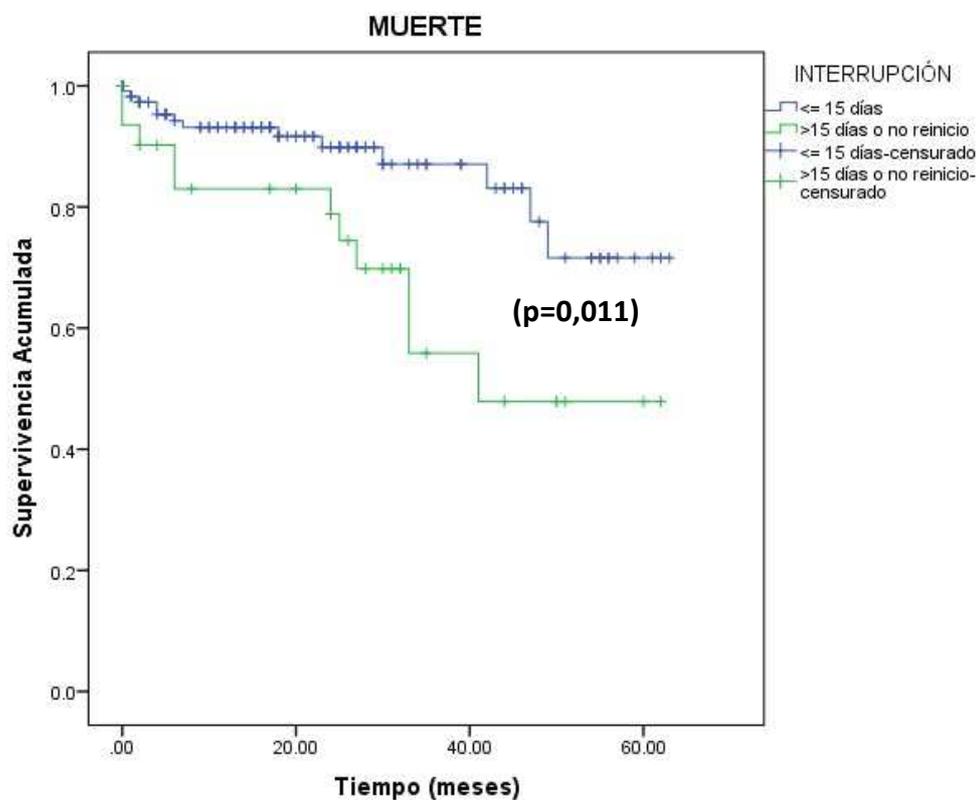


Figura 3. Supervivencia entre grupos (reinicio precoz vs reinicio tardío/no reanudación)

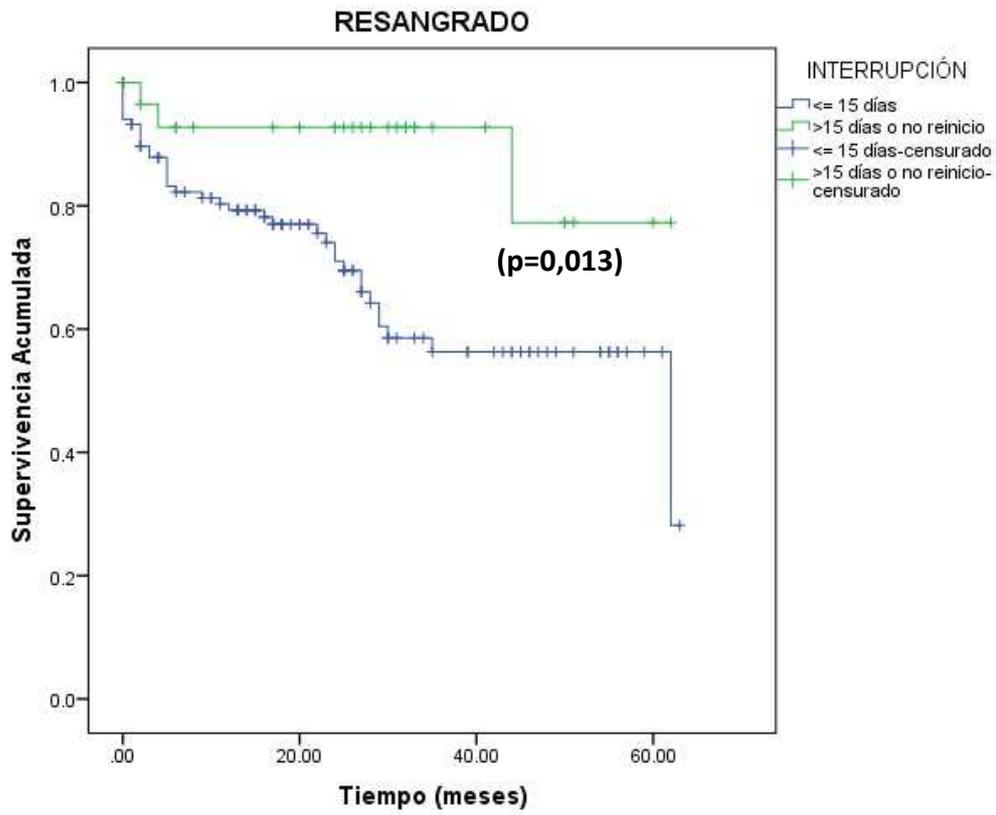


Figura 4. Probabilidad de resangrado entre grupos (reinicio precoz vs reinicio tardío/no reanudación).

8. DISCUSIÓN

Los pacientes en tratamiento con AA y/o AC tienen un riesgo anual moderado de hemorragia GI, que puede tener importantes consecuencias en cuanto a morbilidad y mortalidad. Está demostrado que la interrupción del tratamiento con estos fármacos puede conllevar complicaciones como la aparición de eventos trombóticos^(35, 36). Sin embargo, la evidencia disponible sobre la seguridad de la reintroducción o la suspensión de dichos fármacos tras un episodio de hemorragia GI todavía es escasa. Por todo ello, nos planteamos realizar un estudio de cohortes retrospectivo con el objetivo de estudiar el riesgo y el beneficio asociado a la reintroducción del tratamiento AA y/o AC tras un ingreso por hemorragia digestiva. En nuestra muestra, los pacientes en tratamiento con estos fármacos son de edad avanzada, con una edad media de 76,6 (9,1) años y el 50% con una prevalencia de comorbilidad elevada con un índice de Charlson > 4 puntos.

Hemos observado que reiniciar el tratamiento se asocia de forma independiente a una mayor tasa de resangrado con menor tasa de muerte, sin encontrar diferencias en cuanto a la aparición de nuevos eventos trombóticos. En el análisis de supervivencia se observa igualmente que los pacientes que reinician el tratamiento tienen una probabilidad de mayor de resangrado. Sin embargo, estos pacientes presentan una supervivencia mayor que los pacientes que no lo reinician. Hemos observado, de manera global, que hasta un tercio (32%) de los pacientes a los que se reinicia el tratamiento con estos fármacos sufren un episodio de resangrado GI que requiere un ingreso hospitalario. Esto se mantiene únicamente si el reinicio se realiza de forma precoz en ≤ 15 días (32,2%), no así en el grupo de reinicio tardío o no reanudación.

El hecho de que no hayamos encontrado diferencias en cuanto a la aparición de nuevos eventos trombóticos, y en cambio sí para muerte, lo atribuimos a varias razones. Por una parte, disponemos de pocos casos en los que no se haya reiniciado el tratamiento, por lo que el riesgo de aparición de nuevos eventos trombóticos se reduce ya que siguen tomando el fármaco preventivo. Por otra parte, hemos considerado “muerte por cualquier causa”, y en un número considerable de los casos

desconocemos la causa del fallecimiento porque no tuvieron lugar o no se certificaron en un entorno hospitalario. Lo más probable por ello, dado lo súbito del evento, las características que reúnen los pacientes –pacientes en tratamiento AA y/o AC como profilaxis primaria o secundaria de eventos trombóticos, que reúnen importantes factores de riesgo vascular, y excluidos aquellos con antecedentes neoplásicos- es que el fallecimiento se debiera a eventos isquémicos cardiovasculares o cerebrovasculares. Actualmente estamos trabajando para ampliar la muestra y buscando mecanismos para mejorar la recogida de datos respecto a las causas de defunción para completar el estudio y confirmar nuestros resultados.

Otra cuestión a destacar sobre la aparición de nuevos eventos trombóticos, es que se ha especulado con que la interrupción del tratamiento AC tras una hemorragia digestiva pudiera conducir a un estado temporal de hipercoagulabilidad, mayor a la esperada en una situación basal o en un paciente no anticoagulado previamente, y cuyo origen se desconoce. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia sobre este efecto “rebote” de hipercoagulabilidad, y los distintos ensayos clínicos dirigidos al estudio de esta cuestión no han logrado demostrar un incremento del riesgo tromboembólico asociado a una interrupción súbita del tratamiento anticoagulante ⁽³⁰⁾. En nuestro estudio esto podría haberse traducido en un incremento en la tasa de eventos trombóticos en el grupo de interrupción y también en el de no reanudación, que no hemos observado, si bien ambos se comparan con un subgrupo de escaso tamaño muestral para extraer conclusiones.

Asimismo, hemos observado que, en la práctica clínica habitual en nuestro medio, se reinicia el tratamiento AA y/o AC tras un episodio de hemorragia GI en un número elevado de pacientes, en comparación con los datos publicados por otros grupos de estudio internacionales ⁽³⁰⁻³³⁾. En nuestro estudio se interrumpió el tratamiento a la inmensa mayoría (93,1%) de pacientes en el momento de la hemorragia, y posteriormente se reinició de nuevo a un elevado porcentaje de pacientes (85,9%), de los cuales al 92% se realizó dicha reintroducción de forma precoz (en ≤ 15 días). Esto contrasta con los datos de los estudios publicados hasta la fecha en este campo de conocimiento. En dichos trabajo la tasa media de reinicio del tratamiento ronda el 50-

60%, independientemente del grupo farmacológico al que está dirigido el estudio (AA o AC). Este hecho conlleva importantes consecuencias en nuestros resultados. Atribuimos, por tanto, el hecho de que hayamos observado un incremento en la tasa de resangrado en los pacientes que reinician el tratamiento, a que en nuestra práctica clínica habitual se reinicia el tratamiento a un mayor número de pacientes. Si comparamos nuestros resultados con los del resto de estudios publicados hasta la fecha, observamos que éstos presentan unos resultados con un mejor pronóstico vital y cardiovascular (con discrepancias en cuanto al riesgo de resangrado) y apreciamos que se reinicia el tratamiento a pacientes más jóvenes, con mayor riesgo tromboembólico (válvulas protésicas, historia previa de tromboembolismo, CHADS2 mayor), con lesiones GI de bajo riesgo (recto-ano, diverticulosis), y se tiende a no reiniciarlo a pacientes con menor riesgo tromboembólico (fibrilación auricular) y mayor comorbilidad asociada (insuficiencia renal, neoplasia). Podríamos plantearnos, por tanto, realizar una mejor selección de los pacientes que se benefician de una u otra estrategia terapéutica, dependiendo de los factores de riesgo tromboembólicos y GI asociados, para mejorar así su pronóstico cardiovascular y gastrointestinal. En nuestra muestra, sólo los pacientes con un INR más elevado en el momento de la hemorragia y, paradójicamente, aquellos con una historia previa de tromboembolismo, fueron más susceptibles de no reiniciar el tratamiento.

Sin embargo, se trata por el momento de resultados preliminares ya que se trata de un estudio piloto. Estamos trabajando para aumentar de manera significativa el tamaño muestral para poder extraer conclusiones más firmes en este sentido. En cualquier caso, de forma global, sí podemos concluir con los datos obtenidos hasta la fecha, que reiniciar el tratamiento con AA y/o AC supone un beneficio en el pronóstico vital del paciente que supera al del riesgo gastrointestinal.

Existe a día de hoy poca evidencia sobre el impacto que tiene la duración de la interrupción y el momento de reanudación del tratamiento AA y/o AC tras un episodio de hemorragia GI ⁽³⁴⁾. Nuestro estudio ha considerado esta cuestión, y se han encontrado diferencias entre los pacientes que reinician el tratamiento de forma precoz (≤ 15 días) en comparación con los que reinician de forma tardía o no lo

reinician. En cuanto a la tasa de resangrado, hemos observado que es mayor en el grupo que reinició el tratamiento de forma precoz (≤ 15 días), y en cuanto a la muerte, se objetivó un riesgo mayor en el grupo que reinició de forma tardía (> 15 días) o no lo reinició. En el análisis de supervivencia se observa igualmente que los pacientes que reinician el tratamiento de forma precoz (≤ 15 días) tienen una probabilidad de resangrado mayor, pero una supervivencia significativamente más prolongada que los pacientes que lo reinician de forma tardía o no lo reinician. Poniendo como punto de corte los 7 días de suspensión, no encontramos diferencias entre ambos grupos para ninguno de los eventos estudiados. El hecho de haber incluido los pacientes que no reinician el tratamiento en el grupo de reinicio tardío puede aumentar las diferencias entre grupos, sobreestimando la aparición de eventos isquémicos -que, incluso siendo así, no hemos hallado diferencias significativas- y muerte, e infraestimando la aparición de resangrado.

La evidencia disponible hasta la fecha se basa en estudios que han comparado los distintos grupos farmacológicos de forma independiente, y se centran en grupos con patologías determinadas (fundamentalmente fibrilación auricular), sin diferenciar HD alta y baja. Nuestro estudio ha estimado estos riesgos comparando ambos grupos de tratamiento, encontrando que los pacientes en tratamiento AC tienen una mayor tasa de resangrado, muerte y de aparición de cualquier evento en comparación con el grupo en tratamiento AA. Teniendo en cuenta sólo aquellos pacientes que reinician el tratamiento, no se han encontrado diferencias entre ambos grupos farmacológicos para los eventos a estudio, lo cual atribuimos al escaso tamaño muestral. Tras ajustar el análisis de los eventos a estudio por el resto de variables asociadas al paciente, incluyendo la comorbilidad, sólo el resangrado mantiene su significación estadística, lo cual es esperable por el hecho de que los pacientes en tratamiento con AC tienen patologías más severas como cardiopatía estructural en fibrilación auricular, la principal indicación del tratamiento en nuestra muestra.

Hemos observado también que estar en tratamiento AC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de resangrado GI en estos pacientes (OR 1,740; IC 95% 0,804 – 3,763; $p=0,160$), que estar en tratamiento concomitante con ambos

fármacos (AA + AC) tiene un riesgo aumentado de resangrado (OR 3,457; IC 95% 1,169 – 10,221; p=0,025), y que los pacientes en tratamiento con AC tienen un riesgo de resangrado 2 veces mayor que aquellos que en tratamiento con AA (OR 2,069; IC 95% 1,017 - 4,206; p=0,045). Estos datos se aproximan de forma razonable a los de otros estudios previos de mayor tamaño y dirigidos específicamente al estimar el riesgo hemorrágico GI asociado a AC y AA ⁽³⁾.

Pese a ser un estudio retrospectivo, se ha logrado un buen acceso a los datos clínicos de los pacientes para realizar el seguimiento gracias a la Historia Clínica Electrónica que comprende las dos áreas sanitarias de Zaragoza, pudiendo recoger adecuadamente las variables de interés de los nuevos eventos, a excepción de la causa de la muerte cuando ésta no ocurrió en un entorno hospitalario, como ya se ha mencionado. Esta recogida de datos y su inclusión en la base se realizó por una única persona. También se garantiza la correcta caracterización de la HD índice en todos los casos, tanto el contexto como su etiología, severidad y el manejo hospitalario del evento inicial, ya que se trató de una recogida de datos prospectiva. Esto nos ha permitido comparar las características del episodio de resangrado con las de la hemorragia GI inicial.

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio inicial con un tamaño muestral reducido. Esto no ha permitido distribuir los grupos de pacientes de forma óptima para poder extraer conclusiones más sólidas, cuestión metodológica que esperamos mejorar con la ampliación de la muestra. Por otra parte, no se ha establecido un período corto de seguimiento, por ejemplo a 90 días, como en otros estudios similares publicados hasta la fecha ^(32, 33). En cualquier caso, es difícil establecer el intervalo de tiempo entre la formación del trombo y la manifestación clínica de su potencial tromboembolismo, y de igual forma reiniciar el tratamiento AA y/o AC es un factor de riesgo mantenido de resangrado GI durante el tiempo en el que el paciente esté expuesto a estos fármacos.

9. CONCLUSIONES

- Reiniciar el tratamiento con AA o AC tras un episodio de HD, frente a no reinicio, se asocia a mayor riesgo de resangrado pero menor riesgo de muerte.
- Reiniciar el tratamiento de forma precoz (≤ 15 días) frente a reinicio tardío (>15 días) o no reanudación, se asocia a mayor riesgo de resangrado, pero también menor riesgo de muerte.
- Los pacientes en tratamiento AC tienen un mayor riesgo individual de resangrado tras la HD índice, y un riesgo de resangrado 2 veces mayor que aquellos en tratamiento AA.
- En la práctica clínica habitual en nuestro medio, se reinicia el tratamiento a un número elevado de pacientes en comparación con otros grupos de estudio internacionales ⁽³⁰⁻³³⁾. En nuestro área se reinicia el tratamiento al 85,9% de los pacientes a los que inicialmente se suspende (128/149), al 92% de ellos (118/128) de forma precoz en ≤ 15 días.
- Parece recomendable reiniciar el tratamiento AA y/o AC tras un evento hemorrágico mayor, pues beneficia el pronóstico vital de los pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lanas A, García Rodríguez L-A, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55(12):1731–8.
2. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:507–15.
3. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.
4. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3):728–38.
5. Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 1:S60–6.
6. Sostres C, Gargallo C, Lanas A. Drug-related damage of the ageing gastrointestinal tract, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* (2009), doi:10.1016/j.bpg.2009.10.006.
7. Sostres C, Gargallo C, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15(Suppl 2):SX.
8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(12):2533-49.

9. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/ perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093–9
10. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 152:337–45.
11. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sáinz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997; 112:683–9.
12. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 1997; 42:990–7.
13. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35:464 –9.
14. Ng FH, Chan P, Kwanching CP, Loo CK, Cheung TK, Wong SY et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol.* 2008; 43:679–86.
15. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008; 77: 173–7.
16. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 865–71.
17. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J.* 2009; 30:2226 –32.
18. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN; American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic

- treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257S–98S.
19. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:287S–310S.
 20. Levi, M, Eerenberg, E., Kamphuisen, P.W. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1705–1712.
 21. Pirmohamed M, Kamali F, Daly AK, Wadelius M. Oral anticoagulation: a critique of recent advances and controversies. *Trends Pharmacol Sci* 2015 Mar; 36(3):153-163.
 22. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13(C):33-41.
 23. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145(1):105-112.
 24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921):955-62.
 25. Smith P. Long-term anticoagulant treatment after acute myocardial infarction. The Warfarin Re-Infarction Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2(4):549-52.
 26. Das AK, Willcoxson PD, Corrado OJ, West RM. The impact of longterm warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2007; 36(1):95-7.
 27. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(20):1406-12.
 28. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152(1):1–9.

29. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33(15):1886-92.
30. Holbrook A, Schulman S , Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ et al. American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl):e152S–184.
31. Francis K. L. Chan, En-Ling Leung Ki, Yee Kit Tse, Kim WL Au, Jessica Ching, Grace Wong et al. Resumption of Low-Dose Aspirin and the Risk of Recurrent Lower GI Bleeding and CV Outcomes: A Long-Term Cohort Study. *AGA Abstract* 2014.
32. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo GA, Thaker AM et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized in patients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):328-35.
33. Witt DM, Delate T, Garcia DA, 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(19):1484-91
34. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G. Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113:662-668.
35. Albrecht JS, Liu X, Baumgarten M, Langenberg P, Rattinger GB, Smith GS et al. Benefits and risks of anticoagulation resumption following traumatic brain injury. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1244–51.
36. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365:883–91.

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1. Formulario de recogida de datos.

NHC		
ID estudio		
Edad	<input type="text"/> <input type="text"/>	
Fecha de nacimiento	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Sexo	<input type="checkbox"/> Varón	<input type="checkbox"/> Mujer
Hospital		
PRIMERA HEMORRAGIA GI		
Fecha de hemorragia	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Interrupción del tratamiento	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha interrupción tratamiento	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Reinicio del tratamiento	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha reinicio tratamiento	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Días de interrupción	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
INR fecha del evento		
INR previo		
INR target	<input type="checkbox"/> 2-3	<input type="checkbox"/> 2.5-3.5
CHADS2		
CHADS2-VASc		
Indicación tratamiento anticoagulante	<input type="checkbox"/> ACxFA <input type="checkbox"/> Enfermedad tromboembólica venosa <input type="checkbox"/> Prótesis valvular <input type="checkbox"/> Otras	
SCORE Charlson		
Diabetes	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dislipemia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> no

Insuficiencia renal	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> no
Tromboembolismo venoso / arterial previo	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Evento cerebrovascular previo	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Evento cardiovascular previo	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
HB menor durante el ingreso		
HB basal		
HTO menor durante el ingreso		
HTO basal		
EVENTO CARDIOVASCULAR	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha	<input type="checkbox"/>	
Tipo	<input type="checkbox"/> SCACEST <input type="checkbox"/> SCASEST (incluye IAMSEST y angina inestable) <input type="checkbox"/> angina estable que requiera ingreso	
INR		
EVENTO CEREBROVASCULAR	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha	<input type="checkbox"/>	
Tipo	<input type="checkbox"/> AIT <input type="checkbox"/> ACV isquémico	
INR		
EVENTO TROMBOEMBÓLICO	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha	<input type="checkbox"/>	
Tipo	<input type="checkbox"/> TVP <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> Isquemia arterial aguda	
INR		
RESANGRADO G-I	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Fecha	<input type="checkbox"/>	

Tipo	<input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Oscuro			
Síntomas Hematemesis Vómito en poso de café Melena Hematoquecia Rectorragia Síncope Sudoración Astenia Epigastralgia	Tiempo evolución (días)			
Método diagnóstico (gastroscofia/ colonoscopia/ cápsula/ angioTC/ otras)				
Diagnóstico final				
Tratamiento concomitante	Nombre	Dosis/día	Duración Tto	Días última
<ul style="list-style-type: none"> - AAS - Clopidogrel - Anticoagulantes - AINEs - Corticoides - IBP - Anti-H2 - ISRS - Otros 				
INR				
Hemoglobina menor				
Hematocrito menor				
Nº CH transfundidos				
Nº unidades Fe iv				
MUERTE	Si <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>	
Fecha	<input type="checkbox"/>			

Causa	<input type="checkbox"/> Evento CV <input type="checkbox"/> Evento gastrointestinal <input type="checkbox"/> Otras
-------	--

11.2. Anexo 2. Índice de comorbilidad de Charlson

Pathology	Score
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Solid metastasic tumor	3
Moderate-severe liver disease	6
AIDS	6
1 extra point added for each decade > 50 years	
TOTAL	

11.3. Anexo 3. Tabla codificada de diagnósticos

1	Gastric ulcer bleeding	
2	Duodenal ulcer bleeding	
3	Gastric acute mucosal lesions bleeding	
4	Upper gastrointestinal bleeding due to other reason (specify)	
5	Unspecified Upper gastrointestinal bleeding reason	
6	Small bowel ulcer GI bleeding	
7	Small bowel erosions GI bleeding	
8	Small bowel vascular lesions bleeding	
9	GI bleeding due to small bowel IBD	
10	GI bleeding due to small bowel diverticuli	
11	Bleeding due to other small bowel lesion (specify)	
12	Unspecified small bowel bleeding reason.	
13	GI bleeding due to large bowel diverticuli	
14	GI bleeding due to large bowel diverticuli infection	
15	GI bleeding due to large bowel erosions	
16	GI bleeding due to large bowel ulcer	
17	GI bleeding due to colitis	
18	GI bleeding due to large bowel vascular lesions (angiodysplasia)	
19	GI bleeding due to ischemic colitis	
20	GI bleeding due to large bowel IBD	
21	GI bleeding due to different large bowel lesion (specify)	
22	GI bleeding due to unspecified large bowel lesion.	
23	Hospital admission due to haemorrhoidal bleeding or Hb drop > 2gr/dL	
24	Unspecified Bowel bleeding (large/small)	
25	Unspecified gastrointestinal bleeding	

11.4. Anexo 4. Consentimiento informado (estudio previo)



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EXTRACCION DE MUESTRAS DE SANGRE PARA LA OBTENCION DE SUERO Y ADN GENOMICO

Título del PROYECTO: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales. (Marzo 2014)**

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de las muestras.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

Sí No (marque lo que proceda)

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones relacionadas con este estudio, incluyendo los análisis genéticos:

Sí No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, por personal ajeno al Hospital Clínico, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....

.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

.....

Consentimiento informado estudio_____

Versión_____, fecha_____

(Fecha)

(Firma del participante)

INFORMACION SOBRE EL ESTUDIO (PACIENTE)

Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido como paciente en un Proyecto de Investigación que el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza está llevando a cabo y que lleva por título: **Evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta y baja y de los factores de riesgo asociados al tratamiento con anticoagulantes orales**

Los fármacos anticoagulantes son unos de los medicamentos más prescritos en el mundo. Aunque su eficacia en diferentes patologías está ampliamente demostrada, estos fármacos producen importantes efectos secundarios, siendo los efectos hemorrágicos y gastrointestinales los más comunes, algunos de los cuales pueden tener graves consecuencias e incluso ser causa de muerte.

El objetivo del estudio es analizar el perfil de seguridad gastrointestinal de estos fármacos así como identificar los factores ambientales, que incrementan el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de estos fármacos.

Descripción de los procedimientos del estudio:

Se le está solicitando participar en este estudio porque usted ha padecido hemorragia gastrointestinal asociada o no al consumo de anticoagulantes y/o AINEs. Si usted decide participar, deberá responder a un cuestionario sobre aspectos relativos a su historia médica y esta información será recogida en una base de datos.

Con el consentimiento para participar en este estudio, usted autoriza el uso de sus datos clínicos para investigación. Su datos se almacenarán en el Hospital _____ y al finalizar los estudios estas serán destruidos.

Riesgos:

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional, únicamente el derivado de la extracción rutinaria de sangre para análisis generales, y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no le supondrá ningún beneficio directo, si bien posiblemente ayudara al mejor conocimiento de la enfermedad en un futuro. No esta prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio pues se considera que el riesgo de la extracción de sangre es mínimo.

No hay prevista tampoco ninguna explotación comercial de los datos ni cesión de datos a terceros. Igualmente no se prevee que de los resultados obtenidos se derive la posibilidad de consejo genético alguno, no obstante estos se conservarán un mínimo de 5 años y que pasado ese tiempo Vd donante puede solicitar su cancelación.

Confidencialidad: Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Una vez obtenida, **su nombre en ningún momento aparecerá asociado a la muestra ya que ésta será identificada únicamente por un número o conjunto de dígitos.** A la relación de estos datos con su persona sólo tendrán acceso los investigadores del estudio.

Información:

El Dr., del Servicio de Aparato Digestivo de este Hospital, le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono.....

Médico que participa en la obtención del consentimiento

.....
(nombre del investigador en mayúsculas)