

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Riesgo de sangrado gastrointestinal por uso de anticoagulantes directos orales: ¿cuál es más seguro?

Lozada Martínez ID^{1-2*}, Solano Díaz LC³, Barbosa Pérez M⁴, Rueda Oviedo VA³, Caicedo Moncada BL⁴, Diaz Cruz GA⁵, Ceballos Espitia AC⁶, Diaz Gómez DE⁷, Rojas Ramírez DA⁸

¹Grupo Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía, Bogotá, Colombia

²Programa de Epidemiología, Departamento de Posgrado en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

³Facultad de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

⁶Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁷Facultad de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

⁸Facultad de Medicina, Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

RESUMEN

Los anticoagulantes directos orales fueron agentes que cambiaron radicalmente la estrategia de anticoagulación, sobre todo en el manejo del riesgo cardiovascular e incidencia de eventos tromboembólicos. No obstante, de acuerdo a su mecanismo de acción, era imperativo el riesgo de sangrado como evento adverso. El sangrado gastrointestinal es una de las localizaciones más frecuentes asociadas a estos eventos, el cual, de acuerdo al estado del paciente, puede comprometer el estado hemodinámico, endocrino y funcional del paciente. Por lo tanto, esta es una condición que acarrea elevados costos en salud, afecta la calidad de vida del paciente y es un potencial desencadenante de morbilidad y mortalidad. Distintos factores de riesgo pueden contribuir al incremento del riesgo de sangrado, y es un reto sopesar la relación beneficio-riesgo y costo-efectividad. Existen brechas respecto a los perfiles de seguridad y eficacia en la actualidad, puesto que estudios recientes han encontrado variabilidad del rendimiento de estos medicamentos, considerando algunos análisis por subgrupos. Considerando lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia sobre los perfiles de eficacia y seguridad de los anticoagulantes directos orales, en pacientes con antecedente o no de sangrado gastrointestinal, y ciertos subgrupos, quienes requieren de manera obligatoria esta terapia. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Revisiones recientes sobre este tema, han descrito varios factores que pueden influir sobre el riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de anticoagulantes directos orales, algunos modificables, otros no modificables, los cuales deben tenerse en cuenta en la práctica clínica, como lo son: edad avanzada (> 75 años), elevadas dosis de anticoagulación, uso concomitante de esteroides, antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos, antecedente de sangrado gastrointestinal, etnia, y disminución de la función renal, entre otros. Y a pesar que la evidencia es heterogénea, y aunque parece ser que los anticoagulantes directos orales demuestran ser superiores a la Warfarina, existen algunos que revelan un perfil de seguridad y eficacia mejor que otros. Parece ser que Apixaban en dosis de 5 mg dos veces al día es el agente farmacológico de este grupo más seguro, mientras que Rivaroxaban es el agente que exhibe mayor riesgo de sangrado gastrointestinal. Estos resultados, son similares tanto de manera general, como en pacientes con fibrilación auricular, donde es más difícil sopesar la relación beneficio-riesgo.

Palabras clave: Anticoagulantes, Hemorragia Gastrointestinal, Enfermedades Gastrointestinales, Riesgo, Efecto Secundario.

ABSTRACT

Risk of gastrointestinal bleeding with the use of direct oral anticoagulants: which is safer?

The direct oral anticoagulants were agents that radically changed the anticoagulation strategy, especially in the management of cardiovascular risk and the incidence of thromboembolic events. However, according to their

mechanism of action, the risk of bleeding as an adverse event was imperative. Gastrointestinal bleeding is one of the most frequent locations associated with these events, which, depending on the patient's condition, can compromise the patient's hemodynamic, endocrine, and functional status. Therefore, this is a condition that carries high health costs, affects the patient's quality of life, and is a potential trigger for morbidity and mortality. Various risk factors can contribute to an increased risk of bleeding, and it is a challenge to weigh the benefit-risk and cost-effectiveness relationship. There are gaps regarding safety and efficacy profiles currently, as recent studies have found variability in the performance of these drugs, considering some subgroup analyses. Considering the above, the objective of this review is to synthesize evidence on the efficacy and safety profiles of direct oral anticoagulants in patients with or without a history of gastrointestinal bleeding, and certain subgroups who require this therapy mandatory. A literature search was conducted in the PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO, and MEDLINE databases. Recent reviews on this topic have described several factors that may influence the risk of gastrointestinal bleeding with the use of direct oral anticoagulants, some modifiable, others non-modifiable, which must be taken into account in clinical practice, such as advanced age (>75 years), high doses of anticoagulation, concomitant use of steroids, antiplatelet agents, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, history of gastrointestinal bleeding, ethnicity, and decreased renal function, among others. And although the evidence is heterogeneous, and although it seems that direct oral anticoagulants demonstrate superiority to Warfarin, some reveal a safety and efficacy profile better than others. It appears that Apixaban at a dose of 5 mg twice daily is the safest pharmacological agent in this group, while Rivaroxaban is the agent that exhibits the highest risk of gastrointestinal bleeding. These results are similar both in general and in patients with atrial fibrillation, where it is more difficult to weigh the benefit-risk relationship.

Keywords: Anticoagulants, Gastrointestinal Hemorrhage, Gastrointestinal Diseases, Risk, Secondary Effect.

Autor de correspondencia:
Lozada Martínez Ivan David
ivandavidloma@gmail.com

Como citar: Lozada Martínez ID, Solano Díaz LC, Barbosa Pérez M, Rueda Oviedo VA, Caicedo Moncada BL, Diaz Cruz GA, Ceballos Espitia AC, Diaz Gómez DE, Rojas Ramírez DA. Riesgo de sangrado gastrointestinal por uso de anticoagulantes directos orales: ¿cuál es más seguro? Rev Cuarzo. 2022;28(2): 31-37.

Recibido: 11 de julio del 2022
Aceptado: 12 de noviembre del 2022
Publicado: 30 de diciembre del 2022

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v28.n2.656>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (1). Estas afectan los determinantes de la salud global, principalmente calidad de vida, capacidad funcional, costos en salud e integridad física y emocional de la humanidad. La actualización del año 2019 del estudio de carga de enfermedad global (2), encontró que se dobló el número de casos de individuos con enfermedad cardiovascular (de 271 millones en 1990, a 523 millones en 2019), así como de años de vida ajustados por discapacidad y perdidos (de 17.7 a 34.4 millones, en la misma ventana de tiempo) (2). Por ende, el avance en los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad en desórdenes cardiovasculares, son una prioridad para la salud pública, y esto también involucra el progreso en el desarrollo de agentes terapéuticos que impacten positivamente sobre el control de estas enfermedades.

El uso de anticoagulantes directos orales (ACDO) en la actualidad, es una estrategia terapéutica que va de la mano del control del riesgo cardiovascular y/o enfermedad vascular establecida (3-5). En los últimos años, nuevas moléculas han sido compartidas y han prometido tener un potencial que puede cambiar el curso de la salud cardiovascular. No obstante, al sopesar la eficacia, eficiencia y seguridad de estos agentes, se destacan los eventos adversos asociados a sangrado, de acuerdo al mecanismo de acción de este grupo de fármacos y la interacción con otros medicamentos o el estado general del paciente (5). El sangrado gastrointestinal (SGI) es uno de los tipos de sangrados más frecuentes, el cual puede pasar desapercibido a lo largo del tiempo, y comprometiendo el estado hemodinámico y endocrino del afectado, así como su pronóstico a corto, mediano y largo plazo (6,7). Existen algunos subgrupos de pacientes, como aquellos con antecedentes hematológicos, con fibrilación auricular (FA), patología hepática, entre otros; los cuales pueden presentar un elevado riesgo cardiovascular y necesidad de anticoagulación, representando un verdadero reto para el médico tratante, debido a alteraciones patológicas de la cascada de la coagulación (6,7). El SGI se encuentra incluido en los estudios de carga de enfermedades gastrointestinales, como una de las entidades que también acarrea elevados costos en salud debido a la inespecificidad del diagnóstico diferencial en el paciente polimórbido y/o polimedcado, así como un obstáculo en el avance de ciertas condiciones crónicas (8-10). Evidencia reciente, ha controvertido resultados de años previos, dejando ver la brecha que aún existe sobre investigaciones clínicas y de desenlaces sobre el uso de ACDO. Por lo tanto, este es un tema de interés en distintas subespecialidades y disciplinas médicas, que convergen en un problema de salud de escala global.

En base a lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia sobre los perfiles de eficacia y seguridad de los ACDO, en pacientes con antecedente o no de SGI, y ciertos subgrupos, quienes requieren de manera obligatoria esta terapia.

II. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos de búsqueda como "Direct Oral Anticoagulants", "Gastrointestinal Bleeding", y "Safety", así como sinónimos, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con la evaluación de la eficacia, eficiencia y seguridad de ACDO en SGI, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. También, se incluyeron artículos relacionados con la evaluación de la relación riesgo-beneficio del SGI en subgrupos de pacientes de relevancia, como aquellos con FA quienes usan ACDO. Además, debían estar disponibles en texto completo. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se incluirían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre 2000 y 2022. Se identificaron un total de 189 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 50 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión. Se incluyeron otras referencias de utilidad para la discusión de conceptos generales. Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR), tasa de incidencia (IRR) o *hazard ratio* (HR).

III. RESULTADOS

Relación beneficio-riesgo general del uso de anticoagulantes directos orales vs. sangrado gastrointestinal

Revisiones recientes sobre este tema, han descrito varios factores que pueden influir sobre el riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de ACDO, algunos modificables, otros no modificables (Tabla 1) (11). Ahora bien, dentro de algunos estudios recientes, donde se ha evaluado de manera general la relación beneficio-riesgo con estos fármacos, encontrándose resultados interesantes y relevantes para la práctica asistencial.

Ingason et al (12) llevaron a cabo un estudio comparativo, donde evaluaron la incidencia de SGI al usar Apixaban (n=2157), Dabigatran (n=494), y Rivaroxaban (n= 3217), en 5868 pacientes de Islandia. Los autores encontraron que Rivaroxaban exhibió la mayor tasa de SGI (3.2 vs. 2.5 casos por cada 100 personas por año; HR 1.42 [IC 95%, 1.04 -1.93]) y SGI mayor (1.9 vs. 1.4 casos por cada 100 personas por año; HR 1.50 [IC 95%, 1.00 - 2.24]), en comparación a Apixaban y Dabigatran. Dabigatran, fue el ACDO con menor incidencia de SGI (12). En contraste con los antagonistas de la vitamina K, Cangemi et al (13) evaluaron a más de 7000 pacientes

americanos, distribuidos en dos grupos (Warfarina vs. ACDO), analizando la incidencia de SGI. 2.5% de los pacientes con Warfarina presentaron SGI (OR 4.13; IC 95%, 1.69 - 10.09), en comparación a un 0.6% con ACDO. Adicionalmente, el grupo de Warfarina tuvo mayor requerimiento de transfusión (64.6% vs. 20%) y mayor mortalidad (7.6% vs. 0%) (13).

Tabla 1. Factores de riesgo y mecanismos asociados al Desarrollo de sangrado gastrointestinal con la administración de anticoagulantes directos orales (11-21).

Factores de riesgo
Edad Avanzada (principalmente en aquellos > 75 años)
Elevadas dosis de anticoagulación
Uso concomitante de esteroides, antiagregantes plaquetarios y AINEs
Antecedente de SGI o enfermedad ulcero-péptica
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Disminución de la función renal
Etnia
Lesiones pre-existentes en el TGI
Puntaje de HAS-BLED ≥ 3
No uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor de histamina-2
Desordenes hematológicos
Alteración de la función hepática
Consumo excesivo de alcohol
Mecanismos patogénicos del sangrado gastrointestinal
Absorción incompleta del anticoagulante (efecto anticoagulante tóxico)
Efecto caustico directo (derivados de compuestos ácidos de los fármacos)
Inhibición de la cicatrización de la mucosa gastrointestinal

*AINEs: Antiinflamatorio No Esteroides; HAS-BLED: Puntaje de sangrado; SGI: Sangrado Gastrointestinal; TGI: Tracto Gastrointestinal

Brodie et al (14) evaluaron la severidad de SGI en 8496 pacientes, caracterizados de acuerdo a anticoagulación o no anticoagulación. Ambos grupos fueron equiparables, aunque un porcentaje representativo de aquellos con ACDO, también consumían antiagregantes plaquetarios. El SGI más común fue el de vías digestivas altas (n=186) y el anorectal (n=183). El grupo de ACDO tuvo menor frecuencia de hospitalización y de requerimiento de transfusión, en comparación a los otros grupos; por ende, fue menos severo (14). Sengupta et al (15) analizaron de manera retrospectiva a más de 1300 pacientes que tuvieron SGI y se les administraba ACDO, evaluando recurrencia de SGI y evento tromboembólico posterior a hospitalización por SGI. Se evidenció que reiniciar la terapia de ACDO en una ventana de tiempo de 30 días, no se asoció con eventos tromboembólicos (HR 0.98; IC 95%, 0.37 - 2.21) ni recurrencia de SGI (HR 1.44; IC 95%, 0.72 - 2.68) a los 90 días (15). Específicamente, el antecedente de tromboembolismo venoso previo si se asoció con tromboembolismo post-hospitalización (HR 3.30; IC 95%, 1.29 - 7.38); mientras que el uso de tienopiridinias (inhibidores irreversibles del receptor P2Y12), se asoció con recurrencia de SGI (HR 3.12; IC 95%, 1.55 - 5.81). De los ACDO estudiados, Rivaroxaban fue el que se asoció con mayor tasa de recurrencia de SGI (15). A este punto, se hace evidente la superioridad de los ACDO sobre la Warfarina, siendo la opción más segura, Dabigatran; y la que posee mayor riesgo de sangrado,

Rivaroxaban. Estos resultados, son equiparables a los expuestos derivados de análisis de datos de la vida real sobre

perfiles de seguridad de sangrado, en programas de farmacovigilancia de anticoagulantes (16).

La discusión y necesidad de conocer los vacíos e interrogantes sobre este tópico, no solo radica en decidir cuál es la mejor terapia de inicio por primera vez, sino también cuando, como y con qué reiniciar la anticoagulación en aquellos con indicación de suspensión, ya sea por causas o no de sangrado (17). La utilización de recursos y costos adicionales por sangrado mayor gastrointestinal por ACDO, se calcula que son mayores a los de Warfarina, oscilando entre \$9000 y \$10.000 (18). Aunque algunas estrategias preventivas han sido difundidas, sobre todo para el manejo de pacientes añosos polimórbidos que consumen Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y anticoagulación oral (la administración de gastroprotectores), estas no eliminan el riesgo y, en algunos casos, no alcanzan un rendimiento óptimo (19). De manera global, la evidencia de mayor nivel sintetizada en la actualidad, recomienda el uso de los ACDO al ser superiores a la Warfarina o heparina de bajo peso molecular (20,21). No obstante, no se puede omitir que sigue existiendo el riesgo de sangrado, que genera dudas sobre en qué casos realmente se debe sopesar el riesgo del SGI. Burr et al (20) sistematizaron 31 estudios con 287.692 pacientes que se encontraban anticoagulados, corroborando el hecho de que se consiguen mejores desenlaces con los ACDO, especialmente con aquellos que tienen como mecanismo de acción, la inhibición del factor Xa (Rivaroxaban y Apixaban; IRR 0.25; IC 95%, 0.07 - 0.76), respecto a la severidad de SGI (20). Curiosamente, este resultado global encontró, que incluso, Rivaroxaban y Apixaban fueron más seguros que Dabigatran, conclusión contradictoria a lo encontrado en estudios originales discutidos previamente. En diciembre del 2021, fue publicado el que sería uno de los meta-análisis más recientes de ensayos controlados aleatorizados, donde se incluyeron 20 ensayos con un total de 139.587 individuos (21). De manera interesante, se demostró que la dosis diaria de 20 mg de Rivaroxaban, 300 mg de Dabigatran y 60 mg de Edoxaban, exhibieron 47%, 40% y 22% mayor riesgo de SGI mayor, en comparación a Warfarina (21). Por su parte, 5 mg dos veces al día de Apixaban genera menor riesgo de SGI, al compararse con dosis diarias de 300 mg y 20 mg, de Dabigatran (OR 0.63; IC 95%, 0.44 - 0.88) y Rivaroxaban (OR 0.60; IC 95%, 0.43 - 0.83), respectivamente (21). Este meta-análisis encontró un riesgo de sesgo muy baja, y una calidad metodológica de los ensayos muy alta. Entonces, causa mucha intriga observar una divergencia significativa entre los resultados de distintos estudios, sin esclarecerse un factor determinante sobre estos desenlaces. En conclusión, este estudio identificó que Apixaban era el ACDO más seguro, mientras que Warfarina era más segura que Rivaroxaban, Dabigatran y Edoxaban.

Se podría decir entonces, que no se puede ultimar sobre el perfil de seguridad y selección de los ACDO, puesto que demuestran un rendimiento variado de acuerdo a la población donde se utiliza y la prevalencia de ciertos factores de riesgo. Al relacionar beneficio-riesgo, parece ser que Apixaban y

Dabigatran son los más seguros, y Rivaroxaban es el que causa mayor riesgo.

Riesgo de sangrado gastrointestinal con el uso de anticoagulantes directos orales en pacientes con fibrilación auricular

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente en el mundo (22-24). La anticoagulación es menester en el abordaje holístico de estos pacientes, lo cual, acompañado de otros factores de riesgo, puede incrementar el riesgo de SGI, representando un reto sopesar que anticoagulante utilizar y el riesgo de sangrado vs. tromboembolismo (22,23).

Algunos estudios recientes han encontrado resultados que varían entre las poblaciones y los desenlaces, los cuales deben ser tomados en cuenta de manera obligatoria en la práctica asistencial. Turcato et al (22) llevaron a cabo un estudio multicéntrico en Italia, donde compararon la mortalidad a 30 días de pacientes con FA anticoagulados con ACDO vs. Warfarina, los cuales acudieron a emergencias por SGI. De los 284 individuos evaluados, el 8.1% falleció, siendo la mayoría anticoagulados por Warfarina (15/23). Valanejad et al (23) analizaron de manera retrospectiva a 57 pacientes que reanudaron anticoagulación con ACDO posterior a ingreso a urgencias por SGI. El 60% tenía FA y se encontraban anticoagulados con Rivaroxaban, presentando SGI mayor. No existió diferencias entre los pacientes a quienes se les retiró el ACDO y se les reanudó ($p=0.83$). El número de pacientes fallecidos a los 12 meses post-hospitalización fue el mismo en ambos grupos (4 vs. 4), por lo que no existieron realmente diferencias significativas entre retirar y reanudar la anticoagulación con ACDO (23). Tapaskar et al (24) llevaron a cabo un estudio de cohorte por 10 años en Estados Unidos, valorando desenlaces de la reanudación de Warfarina vs. ACDO de 2991 pacientes con FA y SGI mayor. Reanudar con Warfarina se asoció con recurrencia de sangrado (HR 2.12; IC 95%, 1.43 - 3.14, $p=0.001$), comparado con ACDO, la cual no se asoció con este mismo desenlace. Rivaroxaban fue el ACDO que se relacionó con mayor frecuencia de recurrencia de SGI (HR 2.73; IC 95%, 1.43 - 5.20, $p=0.001$). No obstante, es necesario mencionar que en ambos grupos se redujo significativamente el riesgo de tromboembolismo (Warfarina: HR 0.61; IC 95%, 0.39 - 0.96, $p=0.033$ vs. ACDO: HR 0.52; IC 95%, 0.28 - 0.98, $p=0.044$) (24).

De la mano, revisiones sistemáticas y meta-análisis como la de Xu et al (25), quienes sintetizaron resultados de 20 ensayos con un total de 91.671 individuos con FA y anticoagulados con ACDO, encontrando que Apixaban en dosis de 5 mg es el ACDO más seguro y con menor tasa de incidencia de SGI (25). Pan et al (26) sistematizaron y meta-analizaron 4 ensayos con un total de 71.256 pacientes con FA anticoagulados con Warfarina o ACDO, de los cuales 13.574 eran debido a enfermedad valvular. Se evidenció que los ACDO fueron superiores en la reducción del riesgo de ictus y tromboembolismo (HR 0.70; IC 95%, 0.60 - 0.82), y sangrado intracraneal (HR 0.47; IC 95%, 0.24 - 0.92) en personas con FA por enfermedad valvular. Apixaban, Dabigatran y Edoxaban exhibieron un riesgo menor sangrado (HR 0.79, IC

95%, 0.69 - 0.91), en comparación a Rivaroxaban (HR 1.56, IC 95%, 1.20 - 2.04) (26). Lip et al (27) ejecutaron un meta-análisis de redes de efectos combinados a cuatro ensayos con más de 70.000 pacientes, evaluando el perfil de seguridad de los ACDO en pacientes con FA. Se observó que pacientes con un puntaje de CHADS2 ≥ 2 , Apixaban, Dabigatran a altas dosis, Rivaroxaban, y Edoxaban a altas dosis, producen mayor protección contra ictus y tromboembolismo, en comparación a Edoxaban a bajas dosis. Por el contrario, Edoxaban a bajas dosis y Apixaban se asociaron un bajo riesgo de sangrado, en comparación a Rivaroxaban y Dabigatran a dosis de 150 mg (27). López-López et al (28) también estudiaron este fenómeno, por lo que sintetizaron los resultados de 23 estudios con un total de 94.656 pacientes con FA. Se encontró que los ACDO reducen el riesgo de morir por cualquier causa en comparación a la Warfarina. Adicionalmente, se demostró que Apixaban a dosis de 5 mg dos veces al día (OR 0.71; 0.61 - 0.81), Dabigatran a 110 mg dos veces al día (OR 0.80; 0.69 - 0.93), Edoxaban a dosis de 30 mg una vez al día (OR 0.46; 0.40 - 0.54), y Edoxaban 60 mg una vez al día (OR 0.78; 0.69 - 0.90), reducen el riesgo de sangrado en comparación a Warfarina. Dabigatran a dosis de 150 mg y Rivaroxaban a dosis de 20 mg, fueron los ACDO menos seguros. De manera global, Apixaban a dosis de 5 mg fue el ACDO con el mejor balance beneficio-riesgo y más costo-efectivo (28).

El meta-análisis más reciente a la fecha (Julio del 2022), fue el realizado por Hu et al (29), quienes realizaron un meta-análisis de redes con datos del mundo real, de pacientes anticoagulados ya sea con Warfarina o ACDO con FA, y antecedente de SGI. Los autores analizaron 10 estudios con un total de 59.244 individuos (27.793 reanudaron ACDO, 24.635 reanudaron Warfarina, y 6816 no reanudaron anticoagulación). Reanudar con Warfarina se asoció con mayor riesgo de SGI recurrente (HR 1.33; IC 95%, 1.06 - 1.70), a diferencia de la reanudación con de ACDO (HR 1.22; IC 95%, 0.88 - 1.71). Rivaroxaban, fue el único ACDO asociado con incremento del riesgo de SGI recurrente (HR 1.67; IC 95%, 1.16 - 2.65). De manera global, reiniciar anticoagulación con cualquiera de los dos grupos, redujo el riesgo de morir por cualquier causa (ACDO: HR 0.57; IC 95%, 0.40 - 0.84 vs. Warfarina: HR 0.58; IC 95%, 0.44 - 0.79) (29). En este orden de ideas, se puede concluir que en la FA, utilizar tanto ACDO como Warfarina, contribuye a la reducción del riesgo de eventos tromboembólicos y ictus, pero los ACDO son superiores al evaluar la relación beneficio-riesgo, siendo Apixaban a dosis de 5 mg dos veces al día la opción más segura, y Rivaroxaban a dosis de 20 mg, la opción con mayor riesgo de SGI.

¿Es relevante tener en cuenta el sangrado gastrointestinal causado por medicamentos?

El SGI es una entidad de consulta frecuente tanto en medicina general, como en medicina interna y gastroenterología (30-33). Muchas causas pueden desencadenar esta condición y muchos factores de riesgo influyen. Lesiones ulcerosas en el TGI, administración de ciertas drogas, edad avanzada, tumores, entre otros; pueden incluso coexistir y empeorar la pérdida de volumen sanguíneo y reservas férricas (30-35). La mortalidad por SGI de vías digestivas altas y bajas, es de aproximadamente

15% y 5%, respectivamente (31). Adicionalmente, este tipo de sangrado incrementa el riesgo de morir por cualquier causa hasta en un 10% (34). Sin embargo, naturalmente podría ser una de las principales razones de morbilidad y costos en salud, sobre todo en grupos etarios mayores. La anemia ferropénica podría ser el cuadro de instauración inicial, manifestado por astenia, adinamia, palidez mucocutánea, inestabilidad neurocognitiva, etc (35-37). En mujeres embarazadas, este cuadro puede inducir parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino (38,39). En pacientes con trastornos cardiovasculares, puede facilitar la presentación de disminución de la irrigación coronaria, con posterior afectación de la dinámica cardíaca, angina e infarto agudo de miocardio (39-41). Por lo tanto, individuos con FA que se encuentran anticoagulados y presentan un SGI mayor, ven amenazada su vida de manera relevante.

En pacientes oncológicos o con trastornos hematológicos, quienes presentan deficiencia de reservas de hierro, pueden desarrollar falla multiorgánica y morir (42,43). Entonces, las complicaciones de un sangrado oculto o sangrado mayor, pueden necesitar resucitación hídrica, transfusión e ingreso a cuidado crítico, lo que inmediatamente contribuye de manera importante a la carga de enfermedad general (39,41). En pacientes jóvenes, una reducción del aporte de oxígeno a tejidos que se encuentran en proceso activo de crecimiento, puede retrasar el mismo y conducir a secuelas serias. Otra situación contraproducente puede ser que el sangrado sirva como barrera para la adherencia al tratamiento con anticoagulantes en personas con un elevado riesgo cardiovascular, por miedo al mismo evento adverso (42-44). Entonces, de cierta forma puede inducir miedo y afectar la esfera emocional del paciente y su círculo de apoyo. La revisión continua por parte de las especialidades o sospecha de progresión de alguna enfermedad, puede conllevar a realizar intervenciones innecesarias, que también se traducen en elevados costos en salud y afectación de la calidad de vida del paciente (34,35,38,39). En este orden de ideas, existen un sinnúmero de eventos que conforman un ciclo vicioso que puede poner en riesgo la confianza en el uso de ACDO, e incluso otros medicamentos, que, ante la desconfianza y desconocimiento del paciente y su familia, pueden dirigir a la suspensión de la terapia.

Por lo tanto, el sangrado inducido por medicamentos es relevante debido a la necesidad de establecer terapias eficaces, eficientes y seguras, que puedan manejar de manera precisa y global las necesidades patológicas de los individuos que lo requieren, y contribuir a la disminución de complicaciones a corto y largo plazo, que asegure capacidad funcional y calidad de vida. Teniendo en cuenta que son infinitas las situaciones asociadas al sangrado inducido por medicamentos, lo más prudente sería adherirse a la evidencia de mayor nivel y actualizada, que permite sopesar la relación beneficio-riesgo y análisis de costo-efectividad.

Perspectivas Futuras

Actualmente, siguen existiendo brechas sobre la disponibilidad y capacidad de extrapolación de la evidencia. Casi la totalidad

de estudios con una calidad metodológica alta-moderada, provienen de países de altos ingresos, lo que puede omitir muchas veces las barreras comunes de países de bajos y medianos ingresos, como lo son la dificultad en el acceso oportuno a servicios de salud, disponibilidad de arsenal farmacológico, estricto seguimiento de desenlaces y eventos adversos, entre otros (45-49). Además, variables epigenéticas pueden influir sobre la incidencia o no de SGI, y de su severidad (50). Dentro de las políticas públicas, planes nacionales de desarrollo y programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, se deben proponer equipos multidisciplinarios que discutan y propongan estrategias para disminuir el riesgo de SGI y su impacto en la morbimortalidad de la población de riesgo.

IV. CONCLUSIÓN

Aunque los anticoagulantes directos orales demuestran ser superiores a la Warfarina, existen algunos que revelan un perfil de seguridad y eficacia mejor que otros. Parece ser que Apixaban en dosis de 5 mg dos veces al día es el agente farmacológico de este grupo más seguro, mientras que Rivaroxaban es el agente que exhibe mayor riesgo de sangrado gastrointestinal. Estos resultados, son similares tanto de manera general, como en pacientes con fibrilación auricular, donde es más difícil sopesar la relación beneficio-riesgo.

Conflicto de Interés: Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización esta investigación.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Consulted 9 Jul 2022]. Available in: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25):2982-3021.
3. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151(5):198-206.
4. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(8):967-980.
5. Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47(1):146-154.
6. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. Online ahead of print.
7. Zappulla P, Calvi V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open*. 2021; 5(2):e200-e210.

8. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019; 156(1):254-272.e11.
9. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. 2022; 162(2):621-644.
10. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021; 53(8):850-868.
11. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11):1954-1963.
12. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund SH, Rumba E, Pálsson DA, et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med*. 2021; 174(11):1493-1502.
13. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, Cipher DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5):734-739.
14. Brodie MM, Newman JC, Smith T, Rockey DC. Severity of Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated with Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018; 131(5):573.e9-573.e15.
15. Sengupta N, Marshall AL, Jones BA, Ham S, Tapper EB. Rebleeding vs Thromboembolism After Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(12):1893-1900.e2.
16. Albrecht H, Maass LS, Hagel AF, Neurath MF, Konturek PC, Raithel M. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a real-life data analysis on bleeding profiles, frequency and etiology of patients receiving direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *J Physiol Pharmacol*. 2019; 70(6):935-941.
17. Kido K, Scalse MJ. Management of Oral Anticoagulation Therapy After Gastrointestinal Bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother*. 2017; 51(11):1000-1007.
18. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, et al. Healthcare resource utilization and costs among patients with direct oral anticoagulant or warfarin-related major bleeding. *Thromb Res*. 2019; 182:12-19.
19. Lee S, Heo KN, Lee MY, Kim WY, Ah YM, Shin J, et al. Impact of Preventive Strategies on Gastrointestinal Complications in Elderly Patients on Concomitant Use of Oral Anticoagulants and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Nationwide Cohort Study. *Drug Saf*. 2022; 45(3):297-304.
20. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(2):85-93.
21. Radadiya D, Devani K, Brahmabhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(S-1):e50-e58.
22. Turcato G, Bonora A, Zorzi E, Zaboli A, Zannoni M, Ricci G, et al. Thirty-day mortality in atrial fibrillation patients with gastrointestinal bleeding in the emergency department: differences between direct oral anticoagulant and warfarin users. *Intern Emerg Med*. 2020; 15(2):311-318.
23. Valanejad SM, Davis KA, Nisly SA. Outcomes Associated With Resuming Direct Oral Anticoagulant Therapy Following Admission for a Gastrointestinal Bleed. *Ann Pharmacother*. 2020; 54(10):975-980.
24. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(2):381-389.e9.
25. Xu WW, Hu SJ, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017; 18(7):567-576.
26. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7):e005835.
27. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu LZ, Phatak H, Kachroo S, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016; 204:88-94.
28. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017; 359:j5058.
29. Hu W, Cai H, Zhang J. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78(7):1057-1067.
30. Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Geriatr Med*. 2021; 37(1):31-42.
31. Barada K, Abdul-Baki H, El Hajj II, Hashash JG, Green PH. Gastrointestinal bleeding in the setting of anticoagulation and antiplatelet therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43(1):5-12.
32. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020; 101(5):294-300.
33. Patel P, Sengupta N. PPIs and Beyond: A Framework for Managing Anticoagulation-Related Gastrointestinal Bleeding in the Era of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(8):2181-2186.
34. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10):2383-2393.
35. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(6):673-685.
36. Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E, et al. Management of anticoagulation in

- patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2015; 47(8):621-7.
37. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res.* 2015; 136(6):1074-81.
 38. Barcellona D, Fenu L, Marongiu F. Clinical history and gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants. *Int J Cardiol.* 2021; 339:134-137.
 39. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, Douketis J, Laine L, Noseworthy PA, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117(4):542-558.
 40. Little DHW, Sutradhar R, Cerasuolo JO, Perez R, Douketis J, Holbrook A, et al. Rates of rebleeding, thrombosis and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related bleeding. *CMAJ.* 2021; 193(9):E304-E309.
 41. Bosch FTM, Mulder FI, Huisman MV, Zwicker JI, Di Nisio M, Carrier M, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with gastrointestinal cancer using edoxaban. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(12):3008-3017.
 42. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, Han KD, Park JB, Lee H, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One.* 2021; 16(6):e0253310.
 43. Hawks MK, Svarverud JE. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020; 101(4):206-212.
 44. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut.* 2018; 67(10):1757-1768.
 45. Pérez-Fontalvo NM, De Arco-Aragón MA, Jimenez-García JDC, Lozada-Martinez ID. Molecular and computational research in low- and middle-income countries: Development is close at hand. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021; 16(6):948-949.
 46. Nuñez-Gamez JA, Medina-Bravo PA, Piñeros-López NF, Contreras GA, Rosero-Burgos ME, Lozada-Martínez ID, et al. Global outcomes, surgical teams and COVID-19 pandemic: Will the same objectives of global surgery persist? *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 71:103002.
 47. Huh S. Document Network and Conceptual and Social Structures of Clinical Endoscopy from 2015 to July 2021 Based on the Web of Science Core Collection: A Bibliometric Study. *Clin Endosc.* 2021; 54(5):641-650.
 48. Silva-Rued ML, Ramírez-Romero A, Guerra-Maestre LR, Forero-Hollmann ÁM, Lozada-Martínez ID. The need to develop specialized surgical centers: the evidence that surgical diseases cannot wait. *Int J Surg.* 2021; 92:106036.
 49. Llamas-Nieves A, Maiguel-Lapeira J, Lozada-Martinez I, Torres-Llinas D, Moscote-Salazar L. The desire to publish a scientific article and the difficulties of publishing it in a high-quality neurosurgery scientific journal. *J Neurosurg Sci.* 2022; 66(2):163-164.
 50. Nørgaard B, Briel M, Chrysostomou S, Ristic Medic D, Buttigieg SC, Kiisk E, et al. A systematic review of meta-research studies finds substantial methodological heterogeneity in citation analyses to monitor evidence-based research. *J Clin Epidemiol.* 2022; S0895-4356(22)00172-X.