

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Inhibidores de bomba de protones vs. antagonistas del receptor 2 de histamina en la protección gástrica en el paciente anticoagulado: ¿qué ha definido la evidencia?*****Proton pump inhibitors vs. histamine receptor 2 antagonists in gastric protection in the anticoagulated patient: what has the evidence defined?***

Angie S. Duarte-Duran¹, Federico Arango-Moreno², Karen D. Palomino-Mendoza³, Zaira Y. Rincón-Lozano⁴, Laura D. Rojas-Torres⁵, Gianfranco Buvoli-Macareno⁶, Angélica M. Rodríguez-López⁷, Michael G. Ortega-Sierra⁸

¹Facultad de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

²Facultad de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

³Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Bogotá, Colombia.

⁴Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia.

⁵Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁶Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

⁷Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia.

⁸Departamento de Neurocirugía, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado - Hospital Central Antonio María Pineda, Barquisimeto, Venezuela.

Resumen

Objetivo: evaluar la evidencia más reciente sobre la diferencia de la gastroprotección generada por los inhibidores de bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor de histamina 2 (ARH2) en el paciente anticoagulado, así como del riesgo de sangrado gastrointestinal asociado. **Métodos:** revisión narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE.

Resultados: dentro de los mecanismos descritos que explican un sangrado en el tracto gastrointestinal, se encuentran el daño a mucosa, alteraciones en el pH local, inhibición plaquetaria y alteración de factores de la coagulación, y lesiones vasculares. Dependiendo del grupo farmacológico, los anticoagulantes pueden actuar a nivel de diferentes dianas de la vía de la coagulación, alterando los factores involucrados en esta vía, y pudiendo desencadenar sangrado. Por su parte, los antisecretores gástricos, tienen como objetivo inhibir o reducir la secreción de ácido gástrico por medio de la interacción con sistemas enzimáticos, alterando el pH local. De esta forma, estos fármacos influyen sobre el riesgo de sangrado. No obstante, la evidencia más reciente demuestra que los IBP reducen la probabilidad de sangrado gastrointestinal hasta en un 33%, comparado con los ARH2, sin impactar en otros desenlaces como mortalidad u hospitalización. **Conclusión:** aunque la evidencia es escasa y heterogénea, se pudo observar mayor respaldo científico y beneficio gastroprotector contra la frecuencia de sangrado gastrointestinal, con el uso de IBP comparado a ARH2, en pacientes anticoagulados que concomitantemente, utilizan antisecretores gástricos.

Palabras clave: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores h2 de la histamina, antiulcerosos, anticoagulantes, literatura de revisión como asunto (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Objective: to evaluate the latest evidence on the difference in gastroprotection generated by proton pump inhibitors (PPIs) and histamine receptor 2 antagonists (H2RAs) in anticoagulated patients, as well as the associated risk of gastrointestinal bleeding. **Methods:** narrative review. A literature search was conducted in the PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and MEDLINE databases. **Results:** Among the described mechanisms explaining bleeding in the gastrointestinal tract are mucosal damage, alterations in local pH, platelet inhibition, coagulation factor alteration, and vascular lesions. Depending on the pharmacological group, anticoagulants can act on different targets in the coagulation pathway, altering the factors involved in this pathway and potentially triggering bleeding. Antisecretory drugs, on the other hand, aim to inhibit or reduce gastric acid secretion through interaction with enzymatic systems, altering the local pH. Thus, these drugs influence the risk of bleeding. However, the latest evidence shows that PPIs reduce the likelihood of gastrointestinal bleeding by up to 33% compared to H2RAs, without impacting other outcomes such as mortality or hospitalization. Conclusion: Although the evidence is scarce and heterogeneous, it was observed that there is greater scientific support and gastroprotective benefit against the frequency of gastrointestinal bleeding with the use of PPIs compared to H2RAs in anticoagulated patients who concurrently use gastric acid suppressants.

Keywords: proton pump inhibitors, histamine h2 antagonists, anti-ulcer agents, anticoagulants, review literature as topic. (Source: MeSH BIREME).

Citar como: Duarte-Duran AS, Arango-Moreno F, Palomino-Mendoza KD, Rincón-Lozano ZY, Rojas-Torres LD, Buvoli-Macareno G, Rodríguez-López AM, Ortega-Sierra MG. Inhibidores de bomba de protones vs. antagonistas del receptor 2 de histamina en la protección gástrica en el paciente anticoagulado: ¿qué ha definido la evidencia?. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2024; 8(1): 1-7. <https://doi.org/10.35839/repis.8.1.1895>

Correspondencia a: Michael Gregorio Ortega Sierra; **Correo:** mortegas2021@gmail.com

Orcid: Duarte-Duran A.S.: <https://orcid.org/0009-0000-5903-203X>
Arango-Moreno F.: <https://orcid.org/0009-0001-3414-7639>
Palomino-Mendoza K.D.: <https://orcid.org/0009-0006-2562-4698>
Rincón-Lozano Z.Y.: <https://orcid.org/0000-0002-4089-7858>
Rojas-Torres L.D.: <https://orcid.org/0009-0009-3331-8764>
Buvoli-Macareno G.: <https://orcid.org/0009-0007-2241-3534>
Rodríguez-López A.M.: <https://orcid.org/0000-0002-3288-511X>
Ortega-Sierra M.G.: <https://orcid.org/0000-0002-3091-9945>

Conflicto de interés: los autores niegan conflicto de interés.

Financiamiento: autofinanciado.

Editor: Vicky Panduro Correa, UNHEVAL

Recibido: 25 de mayo de 2023
Aprobado: 20 de diciembre de 2023
En línea: 14 de marzo de 2024

Coyright: 2616-6097/©2024. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

El sangrado gastrointestinal mayor asociado o no a medicamentos, es una condición crítica, discapacitante, y que puede poner en riesgo la vida del paciente, sobre todo en situación de fragilidad. Aquellos que sufren sangrados mayores, tienen mayor riesgo de complicaciones como accidentes cerebrovasculares, cualquier otro tipo de sangrado mayor y muerte por cualquier causa⁽¹⁻³⁾. El control de esta condición, depende de su causa de base y, es más complejo, si se asocia al uso de fármacos esenciales para disminuir la morbilidad y mortalidad por una causa externa al tracto gastrointestinal, como, por ejemplo, el uso de anticoagulantes en casos de fibrilación auricular, reposo postquirúrgico con alto riesgo tromboembólico, entre muchos más^(3,4). Aquí, el sangrado es un evento adverso común en el uso de los distintos grupos de anticoagulantes, donde toca sopesar la relación riesgo-beneficio, de acuerdo a la estratificación del riesgo cardiovascular del individuo⁽⁴⁾.

Adicionalmente, la interacción medicamentosa con otros grupos farmacológicos que también suelen ser de uso común para el manejo de soporte del individuo hospitalizado, pueden modificar desfavorablemente este riesgo de sangrado gastrointestinal. Los antisecretores gástricos, que sirven como gastroprotectores en pacientes con algún antecedente personal de enfermedad gástrica o con alto riesgo de lesión gástrica asociada al manejo aguda de una patología, se han asociado con este riesgo^(5,6). Dentro de los grupos más usados y más estudiados, se encuentran los inhibidores de bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor 2 de histamina (ARH2), quienes, en función de su mecanismo de acción, pueden proveer un ligero beneficio por encima del otro, basados en el contexto integral del paciente⁽⁶⁾. Aún así, evidencia muy reciente comparó el riesgo de sangrado gastrointestinal que ocasionan ambos grupos farmacológicos en el paciente anticoagulado, obteniendo resultados interesantes, y necesarios de conocer y discutir^(7,8).

A partir de lo anterior y, reconociendo la importancia de este tópico tanto en el cuidado del paciente hospitalizado como domiciliario, el objetivo de esta revisión consiste en evaluar la evidencia más reciente sobre la diferencia de la gastroprotección generada por los IBP y ARH2 en el paciente anticoagulado, así como del riesgo de sangrado gastrointestinal asociado.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los términos “inhibidores de bomba de protones”, “antagonistas del receptor 2 de histamina”, “anticoagulación” y “sangrado”, además de sinónimos, los cuales fueron combinados con operadores booleanos, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science, y MEDLINE. Se incluyó cualquier artículo disponible a texto completo, que evaluara la diferencia de la gastroprotección generada por los IBP y ARH2 en el paciente anticoagulado, así como del riesgo de sangrado gastrointestinal asociado, dándole prioridad a estudios originales y revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se incluyeron artículos publicados hasta el año 2023. Se identificó un total de 40 artículos. Los estimados 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) o *hazard ratio* (HR).

Resultados

Sangrado gastrointestinal en el paciente anticoagulado: ¿cómo influyen los antisecretores gástricos?

A la fecha, la literatura no es muy explícita sobre el mecanismo que pueden desencadenar los antisecretores gástricos, para incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal en el paciente anticoagulado^(9,10). No obstante, al revisar aspectos fisiopatológicos y farmacológicos básicos, se pueden inferir potenciales mecanismos a considerar en la práctica asistencial.

La etiología del sangrado gastrointestinal, depende de numerosos factores, sobre todo de la localización (si es de vías digestivas altas o bajas), de antecedentes personales o familiares, presencia o no de varices, así como de causas agudas asociadas (colitis isquémica o infecciosa asociada a un cáncer gastrointestinal). Esto, ocasiona que sea muy complejo definir con claridad la etiología y fisiopatología relacionada al sangrado, por lo que se busca siempre enfocarse en el abordaje y tratamiento oportuno^(9,10). No obstante, se debe profundizar en causas complejas, sobre todo asociado a interacciones medicamentosas. Por ejemplo, un estudio realizado recientemente en Brasil, evidenció que aquellos individuos con variantes en los genes CYP2C9 y VKORC1-1639 y, que eventualmente se les administró antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tuvieron mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, comparado a controles⁽¹¹⁾. Entonces, se debe considerar siempre la predisposición genética de los pacientes hacia ciertas condiciones⁽¹²⁾, las cuales pueden exacerbarse con el uso de medicamentos que puedan causar como evento secundario o adverso, alguna alteración de la fisiología gastrointestinal.

Dentro de los mecanismos descritos que explican un sangrado en el tracto gastrointestinal, se encuentran el daño a mucosa (unido a la infección por *helicobacter pylori*, AINEs, consumo de ácido acetilsalicílico),

alteraciones en el pH local, inhibición plaquetaria y alteración de factores de la coagulación, y lesiones vasculares^(10,13,14). Es así, como entran los anticoagulantes en la fisiopatología del sangrado gastrointestinal. Dependiendo del grupo farmacológico, los anticoagulantes pueden actuar a nivel de diferentes dianas de la vía de la coagulación. Los principales, son los inhibidores del factor Xa (como, por ejemplo, rivaroxabán y apixaban), la trombina (dabigatran y bilvalirudin), la heparina de bajo peso molecular, la heparina no fraccionada y los antagonistas de la vitamina K, los cuales actúan a nivel de distintas vías⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Sin profundizar mucho, simplemente, dependiendo del contexto del paciente, su respuesta farmacológica o interacción medicamentosa, una vez administrada la anticoagulación, se presume del riesgo de sangrado, siendo el tracto gastrointestinal uno de los más frecuentes, sencillamente por la alteración en los factores de la coagulación⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Ahora bien, ¿qué sucedería al administrar antisecretores gástricos en el paciente que ya se encuentra anticoagulado y, por ende, tiene una alteración inducida de la vía de la coagulación? Los antisecretores gástricos, tienen como objetivo inhibir o reducir la secreción de ácido gástrico, en condiciones donde se sabe que puede existir lesión gástrica, ya sea por infección por *H. pylori*, por la presencia de ulcera gastroduodenal, o por la administración de medicamentos con potencial de alteración del pH gástrico⁽²¹⁻²³⁾. En esta situación, se busca utilizar un fármaco que pueda reducir la producción ácido clorhídrico, dentro de los cuales se encuentran los IBP y ARH2. El ácido clorhídrico, se forma a partir de una reacción enzimática entre la anhidrasa carbónica, agua y dióxido de carbono, produciéndose carbonato y iones hidrogeno. Posteriormente, estos iones se intercambian en la bomba hidrógeno-potasio, se acoplan al ion cloro, y las células parietales secretan el carbonato^(24,25). La gastrina, histamina y acetilcolina, son las tres moléculas que inducen esta secreción, y que funcionan como diana para el control de la producción de este ácido⁽²²⁾. Así, los ARH2 bloquean los receptores de histamina a nivel de estas células, impidiendo la actividad de la adenilato ciclasa. Por su parte, los IBP inhiben la subunidad α de la bomba hidrógeno-potasio, impidiendo la secreción de protones al lumen de las células parietales, y posterior activación de glándulas gástricas^(21,23,26).

Entonces, ¿cómo pueden interactuar estas drogas con el supuesto incremento del riesgo de sangrado? Posiblemente, por medio de la alteración del pH, al inhibir o disminuir la secreción de protones. Evidencia previa ha demostrado que estas alteraciones en el pH pueden inducir tanto la inhibición, como la sobreestimulación de agregación plaquetaria y coagulación de plasma (pH < 5,9); así mismo, en ambientes con pH < 6, se activa la pepsina, una enzima catalítica que degrada la formación de coágulos fisiológicos⁽¹⁰⁾. Entonces, por medio de esta vía, se propone que estas drogas antisecretoras puedan incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (Figura 1).

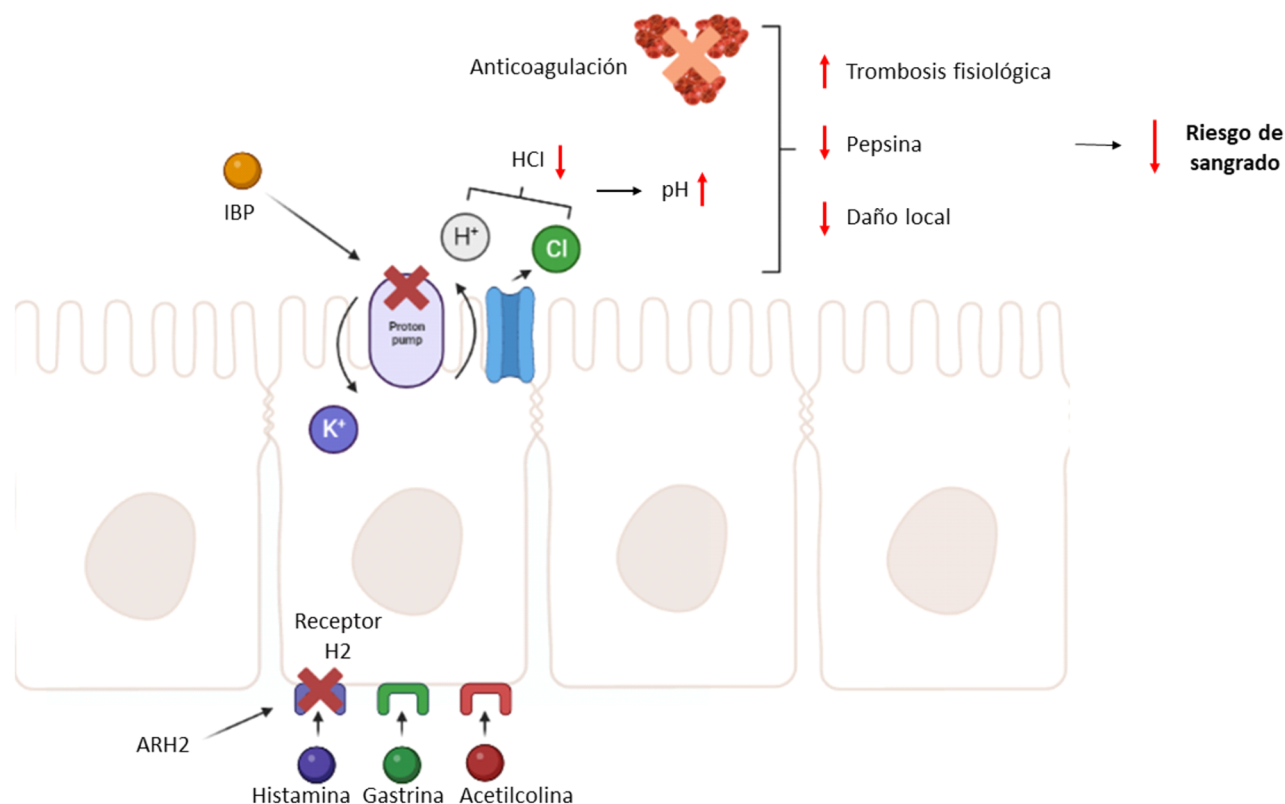


Figura 1. Descripción de los mecanismos asociados a disminución del riesgo de sangrado gastrointestinal, relacionado al uso de antisecretores gástricos. ARH2: Antagonistas del receptor de histamina 2; HCl: Ácido clorhídrico; IBP: Inhibidor de bomba de protones.

Fuente: autores.

Evidencia clínica sobre gastroprotección por antisecretores gástricos en el paciente anticoagulado

Ahora bien, conociendo las bases teóricas que argumentan una elevación inherente del riesgo del sangrado gastrointestinal en individuos anticoagulados y, que además se les administra antisecretores gástricos, ¿cómo se contrasta esto con la evidencia clínica?

Desafortunadamente, la evidencia que responda esta pregunta problema de forma precisa, es muy heterogénea y escasa. Aún así, se puede identificar una tendencia a considerar en la toma de decisiones en la práctica asistencial. Ahn et al⁽²⁷⁾ llevaron a cabo un meta-análisis donde evaluaron el efecto protector de los IBP contra el sangrado gastrointestinal en individuos anticoagulados, incluyendo 10 estudios con un total de 1.970.931 individuos, evidenciando que, en este contexto, los IBP reducen la probabilidad de sangrado hasta en un 33% (IC 95%: 0,62 – 0,74). Particularmente, esta protección fue más marcada con el uso concomitante de edoxaban (hasta un 44%). Incluso, se observó que este efecto siguió siendo significativo en aquellos con terapia concomitante de antiagregantes plaquetarios, AINEs, y con antecedente de sangrado o enfermedad intestinal⁽²⁷⁾. Por su parte, Lee et al⁽²⁸⁾ realizaron un estudio en población asiática, donde deseaban evaluar este mismo efecto en individuos con fibrilación auricular que se encontraban anticoagulados. Se incluyeron 42.048 pacientes, de los cuales el 40% recibía concomitantemente IBP y anticoagulantes, evidenciándose que, aquellos sin uso de IBP y administración de rivaroxabán, tuvieron la mayor incidencia de sangrado gastrointestinal (2,62 por cada 100 personas/año). Por el contrario, al usar IBP, la probabilidad de sangrado con rivaroxabán y Warfarina se redujo en un 40% y 36%, respectivamente. Entonces, además de evidenciar la protección general de los IBP, se encontró un beneficio adicional en aquellos con anticoagulación por rivaroxabán y Warfarina.

Un estudio en Corea⁽²⁹⁾, que evaluó a 19.851 individuos con anticoagulación e IBP concomitante, evidenció que, durante un periodo promedio de 1,4 años de seguimiento, se evidenció sangrado en el 2,58% (n=512) de los pacientes, siendo menor en aquellos con administración de anticoagulación oral de no antagonistas de la vitamina K (HR 0,78; IC 95%: 0,65 – 0,94), comparado con Warfarina. Este resultado, se mantuvo al realizar un análisis por subgrupos de acuerdo a dosificación y grupos de riesgo y, de forma general, la mortalidad fue mayor en el grupo de Warfarina⁽²⁹⁾. Otro estudio realizado en Estados Unidos⁽³⁰⁾, el cual incluyó a 1.643.123 pacientes, y que tuvo el mismo objetivo del estudio anterior, evidenció que la incidencia de hospitalización por sangrado gastrointestinal en aquellos anticoagulados sin IBP, fue de 115 casos por cada 10.000 personas/año, siendo significativamente mayor en aquellos con rivaroxabán (144 casos por cada 10.000 personas/año). Por el contrario, al analizar la incidencia en el grupo en el que se administró IBP, se encontró un valor mucho menor de eventos (76 por cada 10.000 personas/años), así como una razón de tasa de incidencia general (IRR) de 0,66 (IC 95%: 0,62 – 0,69) para hospitalización por sangrado, y esta tendencia protectora fue más significativa con el uso de dabigatran (IRR 0,49; IC 95%: 0,41 – 0,59)⁽³⁰⁾. Entonces, los autores concluyeron que el IBP poseía un efecto protector en el paciente anticoagulado respecto al riesgo de sangrado, siendo este efecto mayor con el uso de dabigatran, y menor con rivaroxabán.

Respecto a los posibles predictores de sangrado gastrointestinal, Patil et al⁽³¹⁾, estudiaron el efecto protector de los IBP en 1181 pacientes con doble terapia antitrombótica (anticoagulación más antiagregación plaquetaria) en pacientes añosos, identificando la frecuencia de sangrado gastrointestinal. Los autores evidenciaron que, el consumo de alcohol, tabaquismo, enfermedad renal crónica y consumo de AINEs, fueron predictores de sangrado gastrointestinal y, que solo aproximadamente el 40% recibía algún IBP⁽³¹⁾. Pero más importante aún, es conocer los resultados de estudios que demuestren que agentes antitrombóticos se han asociado más con sangrado. Un meta-análisis publicado en el 2016⁽³²⁾, reportó que dabigatran podría incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal hasta un 21% más, comparado con Warfarina y rivaroxabán y, que los antisecretores gástricos podían influir sobre este riesgo, aunque el resultado fue muy heterogéneo e inespecífico⁽³²⁾. Para esa fecha (2015), un meta-análisis que evaluó el impacto de los antisecretores gástricos sobre el sangrado gastrointestinal posterior a endoscopia, evidenció que, en 1285 individuos (n=678 IBP vs. n=605 ARH2), el uso de IBP se asoció con menor probabilidad de sangrado (OR 0,36; IC 95%: 0,25 – 0,51), comparado con los ARH2. No obstante, no hubo diferencias en cuanto a requerimiento de transfusión, hospitalización o mortalidad⁽³³⁾. Ya en años anteriores, se había demostrado que los ARH2 no incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal^(34,35), pero, parece ser que los IBP son superiores en cuanto a gastroprotección.

Más recientemente, Kurlander et al⁽⁸⁾ llevaron a cabo un meta-análisis que integró todos estos objetivos, definiendo que los IBP demostraron una reducción del riesgo de hasta el 33% (IC 95%: 0,61 – 0,74; I² 15%), mientras que los ARH2 una reducción de hasta el 31% (IC 95%: 0,24 – 2,02), pero este resultado no fue estadísticamente significativo, debido a la ausencia de homogeneidad y de evidencia de buena calidad. Así, se puede evidenciar que a pesar que ambas drogas antisecretoras poseen mecanismos de acción gastroprotectores, los IBP tendrían mayor beneficio en cuanto a la protección contra el sangrado gastrointestinal⁽⁸⁾. Cabe resaltar, que la evidencia sigue siendo muy escasa, además de heterogénea, por lo que se debe evaluar continuamente como evoluciona la calidad de la evidencia en los próximos años.

Perspectivas futuras

Conocer y reconocer los efectos clínicos, beneficios y eventos adversos en el uso de terapias, permite su replanteamiento y perfeccionamiento a lo largo del tiempo. Hoy por hoy en anticoagulación, se habla de unas nuevas moléculas diseñadas para ser cada vez más precisas, disminuir la frecuencia de eventos no deseados y, que eventualmente puedan reducir mucho más, o quien sabe, incluso eliminar la frecuencia de sangrado gastrointestinal⁽³⁶⁻³⁸⁾. También, se desarrollan muchas técnicas, principalmente invasivas, que permitan manejar el sangrado de forma rápida y eficaz, y este evento no sea un riesgo significativo, como en algunos casos como, por ejemplo, en el paciente frágil, donde su morbilidad y supervivencia pueden verse severamente afectadas⁽³⁹⁾.

La evidencia evoluciona a pasos agigantados, y cómo se pudo observar en el análisis de esta revisión, siguen existiendo brechas en el conocimiento, que son imperativas de resolver⁽⁴⁰⁾. Una de las grandes limitaciones en la capacidad de extrapolar estos resultados, es que no se identificó estudio alguno realizado en población latinoamericana, por lo que se desconoce el comportamiento de este evento adverso, frecuencia de complicaciones o mortalidad, reconociendo que el contexto de salud no es el mismo que en países de altos ingresos y, posiblemente en el manejo ambulatorio del paciente con requerimiento obligatorio de anticoagulación y, con uso concomitante de antisecretores gástricos, pueda desconocerse el riesgo real de sangrado, que podría explicar muchas de las consultas en atención primaria.

Conclusión

Aunque la evidencia es escasa y heterogénea, se pudo observar mayor respaldo científico y beneficio gastroprotector contra la frecuencia de sangrado gastrointestinal, con el uso de IBP comparado a ARH2, en pacientes anticoagulados que concomitantemente, utilizan antisecretores gástricos.

Contribución de los autores

1. Concibió la idea del manuscrito: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano, Laura Daniela Rojas Torres, Gianfranco Buvoli Macareno, Angélica María Rodríguez López, Michael Gregorio Ortega Sierra.
2. Realizó los análisis del estudio: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano.
3. Escribió el primer borrador del artículo: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano.
4. Metodología: Michael Gregorio Ortega Sierra.
5. Recolección de datos: Michael Gregorio Ortega Sierra.
6. Realizó la edición crítica del artículo: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano, Laura Daniela Rojas Torres, Gianfranco Buvoli Macareno, Angélica María Rodríguez López, Michael Gregorio Ortega Sierra.
7. Acepto el contenido final del artículo: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano, Laura Daniela Rojas Torres, Gianfranco Buvoli Macareno, Angélica María Rodríguez López, Michael Gregorio Ortega Sierra.
8. Aprobó versión para publicación: Angie Steffany Duarte Duran, Federico Arango Moreno, Karen Dayana Palomino Mendoza, Zaira Yamile Rincón Lozano, Laura Daniela Rojas Torres, Gianfranco Buvoli Macareno, Angélica María Rodríguez López, Michael Gregorio Ortega Sierra.

Referencias bibliográficas

1. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021; 14:1756284821997352. <https://doi.org/10.1177/1756284821997352>
2. Chen X, Wang L, Li H, Huang W, Zhao L, Guo W. Comparative differences in the risk of major gastrointestinal bleeding among different direct oral anticoagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 13:1049283. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1049283>
3. Chen J, Lv M, Wu S, Jiang S, Xu W, Qian J, et al. Editor's Choice - Severe Bleeding Risks of Direct Oral Anticoagulants in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022; 63(3):465-474. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.10.054>
4. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015; 114(4):819-25. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063>
5. Stein DJ, Feuerstein JD. In adults using oral anticoagulants, PPI use may be associated with lower risk for upper GI bleeding. *Ann Intern Med*. 2022; 175(11):JC129. <https://doi.org/10.7326/J22-0084>
6. Imanishi R, Shimoda T, Kou N, Okamura Y, Ito H, Shimojo N. Long-Term Effects of PPIs During Anticoagulation

- Therapy. *Am J Med.* 2023; 136(4):e78. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.11.020>
7. Nagata N, Niihara R, Yamada A, Sakurai T, Shimbo T, Kobayashi Y, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151332>
 8. Kurlander JE, Barnes GD, Fisher A, Gonzalez JJ, Helmski D, Saini SD, et al. Association of Antisecretory Drugs with Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2022; 135(10):1231-1243.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.05.031>
 9. DiGregorio AM, Alvey H. Gastrointestinal Bleeding. [Updated 2022 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537291/>
 10. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:18020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.20>
 11. Forgerini M, Urbano G, De Nadai TR, Batah SS, Fabro AT, De Carvalho Mastroianni P. The role of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639 variants on the susceptibility of upper gastrointestinal bleeding: A full case-control study. *J Pharm Pharm Sci.* 2023; 26:11136. <https://doi.org/10.3389/jpps.2023.11136>
 12. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics.* 2016; 26(2):66-73. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000186>
 13. Weledji EP. Acute upper gastrointestinal bleeding: A review. *Surgery in Practice and Science.* 2020; 1:100004. <https://doi.org/10.1016/j.sipas.2020.100004>
 14. Kurien M, Lobo AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding. *Clin Med (Lond).* 2015; 15(5):481-5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-5-481>
 15. Antunes C, Copelin II EL. Upper Gastrointestinal Bleeding. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470300/>
 16. Saviano A, Brigida M, Petruzzello C, Candelli M, Gabrielli M, Ojetti V. Gastrointestinal Bleeding Due to NOACs Use: Exploring the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22):13955. <https://doi.org/10.3390/ijms232213955>
 17. Heestermaas M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022; 11(20):3214. <https://doi.org/10.3390/cells11203214>
 18. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(11):3698-3714. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06728-y>
 19. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet.* 2020; 396(10264):1767-1776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32439-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32439-9)
 20. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc).* 2018; 151(5):198-206. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>
 21. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
 22. Saven H, Zhong L, McFarlane IM. Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. *Cureus.* 2022; 14(2):e21885. <https://doi.org/10.7759/cureus.21885>
 23. Mak LY, Fung J. Proton pump inhibitors in chronic liver disease: accomplice or bystander? *Hepatol Int.* 2020; 14(3):299-301. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10033-1>
 24. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21):5469. <https://doi.org/10.3390/ijms20215469>
 25. Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *J Am Med Dir Assoc.* 2021; 22(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.09.046>
 26. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>
 27. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Kwon S, Oh S, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88(11):4676-4687. <https://doi.org/10.1111/bcp.15478>
 28. Lee SR, Kwon S, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, et al. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022; 36(4):679-689. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07170-6>
 29. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253310>
 30. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018; 320(21):2221-2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>
 31. Patil T, Murphy K, Woodard L, Lebrecht M. Proton Pump Inhibitor Utilization in Veteran Patients on Combined Antithrombotic Therapy and Validation of Simplified Bleeding Risk Score. *Pharmacotherapy.* 2020;

- 40(12):1219-1227. <https://doi.org/10.1002/phar.2477>
32. He Y, Wong IC, Li X, Anand S, Leung WK, Siu CW, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(1):285-300. <https://doi.org/10.1111/bcp.12911>
33. Zhang YS, Li Q, He BS, Liu R, Li ZJ. Proton pump inhibitors therapy vs H2 receptor antagonists therapy for upper gastrointestinal bleeding after endoscopy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(20):6341-51. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6341>
34. Barletta JF. Histamine-2-receptor antagonist administration and gastrointestinal bleeding when used for stress ulcer prophylaxis in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(10):1276-81. <https://doi.org/10.1177/1060028014540513>
35. Meghnam D, Oldford SA, Haidl ID, Barrett L, Marshall JS. Histamine receptor 2 blockade selectively impacts B and T cells in healthy subjects. *Sci Rep*. 2021; 11(1):9405. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88829-w>
36. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017; 117(7):1283-1288. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0807>
37. Czuprynska J, Patel JP, Arya R. Current challenges and future prospects in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2017; 178(6):838-851. <https://doi.org/10.1111/bjh.14714>
38. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014; 20(1):6-16. <https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.1.6>
39. Yang E, Chang MA, Savides TJ. New Techniques to Control Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019; 15(9):471-479.
40. Alali AA, Barkun AN. An update on the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2023; 11:goad011. <https://doi.org/10.1093/gastro/goad011>