

## Bibliografía

- **Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al.** The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; suppl: 204S-233S
- **Ansell JE.** Anticoagulation management clinics for the outpatient control of oral anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4 (4) : 215-9
- **Ansell JE, Hughes R.** Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, Self-monitoring, and self-management. *Am Heart J* 1996; 132 (5):1095-100
- **Berrettini M.** Anticoagulation clinics: the Italian experience. *Haematologica* 1997;82(6):713-7
- **Chiquette E, Amato MG, Bussey HI.** Comparison of an anticoagulation clinic and usual medical care. Control, Outcomes, and health care costs. *Arch Internal Med* 1998; 158: 1641-1647
- **Cromheecke Me, Levi M, Colly LP.** Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinics: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356 (9239):1437.
- **Lafata JE, Martin SA, Kaatz S.** Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients chronic warfarin therapy : a costs-effectiveness analysis. *J thromb Thrombolysis* 2000; 9 (Suppl 1): S13-9
- **Martínez LM, Esteban MS, Díaz A.** Manejo de los anticoagulantes orales en atención primaria. *Semergen* 2001;27: 301-312
- **Molina A.** Clínica de Anticoagulación.Tromboembolismo Venoso. Avances y controversias. Tomo IV.2004; 448-457
- **Wilson S, Wells P, Kovacs M.** Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians : a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169:293

## Anticoagulación en situaciones especiales

### Hemorragia digestiva

#### Riesgo de hemorragia gastrointestinal aguda en el paciente anticoagulado

La complicación hemorrágica más frecuente en el paciente anticoagulado con warfarina es el sangrado gastrointestinal. El antecedente de sangrado gastrointestinal previo, sin historia de úlcera péptica se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor durante la terapia con warfarina; (30% a los tres años versus 5% en aquéllos sin historia de sangrado previo). El riesgo de sangrado gastrointestinal también se aumenta cuando el INR está por encima del rango terapéutico y cuando se utiliza aspirina de manera concomitante. La hemorragia gastrointestinal se origina de manera frecuente en un sitio identificable endoscópicamente, más comúnmente en una úlcera duodenal o gástrica.

**Recomendaciones.** Cuando hay sangrado digestivo, durante la terapia anticoagulante, la decisión de revertir la anticoagulación debe evaluar el riesgo de las consecuencias tromboembólicas sobre el riesgo de la hemorragia y sus complicaciones si se mantiene el estado de anticoagulación. Recomendación 2C

La reversión de la anticoagulación debe ser individualizada. Se debe utilizar plasma fresco congelado, hasta normalizar el INR. Y se debe repetir hasta que se mantenga dentro de lo normal. La vitamina K se debe administrar, pero su inicio de acción es retardado. Recomendación 1A

El tratamiento endoscópico del sangrado digestivo permite reiniciar de manera segura la terapia anticoagulante. Se debe iniciar con heparina y luego pasar a warfarina a los pocos días. Recomendación 1C+

#### Realización de procedimientos endoscópicos electivos en el paciente anticoagulado

El potencial de los procedimientos endoscópicos para producir sangrado significativo o incontrolable es variable

Se consideran de bajo riesgo: la esofagogastroduodenoscopia diagnóstica, la sigmoidoscopia flexible, la colonoscopia con o sin biopsia, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica la colocación de prótesis biliar sin esfinterotomía endoscópica, la endosonografía y la enteroscopia. Son procedimientos de alto riesgo de sangrado: la polipectomía por colonoscopia (1%-2.5%), la polipectomía gástrica (4%), la coagulación y ablación con láser (menos del 6%), la esfinterotomía endoscópica (2.5%-5%) y además aquellos procedimientos con el potencial de producir sangrado el cual es inaccesible o incontrolable por medios endoscópicos como las dilataciones neumáticas o con bujías de estenosis benignas o malignas, la gastrostomía endoscópica y la aspiración con aguja fina con guía de ultrasonografía endoscópica.

**Recomendaciones.** Para los procedimientos de bajo riesgo: no se requiere realizar ajustes en la anticoagulación, sin embargo, deben ser evitados los procedimientos electivos cuando la anticoagulación está por encima del rango terapéutico. Recomendación 1A.

Para los procedimientos de alto riesgo de sangrado, en pacientes con condiciones como trombosis venosa profunda, fibrilación auricular paroxística o crónica, válvulas mecánicas o biológicas en posición aórtica (bajo riesgo total): la warfarina debe suspenderse 3-5 días antes de la fecha del procedimiento y la decisión de realizar tiempo de protrombina antes del procedimiento debe ser individualizada. Recomendación 1B.

Para los procedimientos de alto riesgo en pacientes con condiciones de alto riesgo (fibrilación auricular asociada a enfermedad valvular, válvulas mecánicas en posición mitral en pacientes con eventos tromboembólicos previos): la warfarina debe suspenderse 3-5 días antes del procedimiento, la decisión de administrar heparina intravenosa una vez el INR disminuye debe ser individualizada. Si se utiliza heparina debe ser suspendida 4-6 horas antes del

procedimiento y puede reiniciarse 2-6 horas después del procedimiento. La warfarina puede reiniciarse la noche del procedimiento. Recomendación 1C+.

### **Seguridad de realizar procedimientos endoscópicos en pacientes que han recibido ácido acetilsalicílico (ASA) y otros anti-inflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa (COX)**

Hay poca literatura al respecto, pero se sugiere que el ASA y otros inhibidores, la COX no incrementan el riesgo de sangrado después de la esofagogastroduodenoscopia con biopsia, de la colonoscopia con biopsia, de la polipectomía o de la esfinterotomía biliar.

**Recomendaciones.** En ausencia de alteraciones sangrantes pre-existentes los procedimientos endoscópicos pueden realizarse en pacientes que toman ASA y otros inhibidores de la COX. Recomendación 1B. Los datos con ticlopidina y dipiridamol son inadecuados para hacer recomendaciones.

### **Riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular**

Las heparinas de bajo peso molecular están indicadas en la profilaxis y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas y de la isquemia cardíaca. Se ha demostrado que las HBPM causan menos sangrado que las heparinas no fraccionadas, las HBPM han demostrado también eficacia en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con cáncer, pacientes críticamente enfermos o pacientes con ICC.

Las complicaciones de sangrado mayor en pacientes con HBPM es de 0-5%, pero no han sido reportadas tasas específicas de sangrado gastrointestinal. No hay estudios publicados sobre el uso de HBPM en pacientes que van a ser llevados a endoscopia.

El paciente con anticoagulación sistémica puede permanecer con la terapia para realizar un procedimiento endoscópico diagnóstico. Si se requiere la realización de una endoscopia terapéutica debe suspenderse o revertirse la anticoagulación. El escenario más costo seguro en este caso es el uso de HBPM como un puente en estos pacientes que necesitan terapia intraluminal. La anticoagulación se puede suspender durante periodos cortos, 3-5 días antes del procedimiento. Si el paciente tiene un alto riesgo por suspender la anticoagulación, se suspende la warfarina, cuando el INR ha disminuido por debajo de 2, se inicia la HBPM, ésta se debe suspender ocho horas antes del procedimiento y reiniciarla 2-6 horas más tarde. Siempre deberán sopesarse los beneficios de la anticoagulación inmediata en la prevención de eventos tromboembólicos, contra el riesgo de hemorragia dependiendo de lo que se haya realizado (polipectomía, papilotomía).

**Recomendaciones.** En la hemorragia gastrointestinal aguda en el paciente con HBPM: la decisión de revertir o parar estas terapias con el riesgo de un evento isquémico

adverso o una complicación tromboembólica debe sopesarse contra el riesgo de continuar con el sangrado por mantener la anticoagulación sistémica. Por la vida media corta de la HBPM el efecto anticoagulante se revierte a las seis horas de la última dosis. Si se quiere revertir rápidamente debe utilizarse el sulfato de protamina. Recomendación 1B.

Para realizar procedimientos endoscópicos electivos en pacientes que reciben HBPM: en los de bajo riesgo no es necesario ajustar la anticoagulación, pero en los de alto riesgo se debe suspender ocho horas antes. Recomendación 1C+.

Las HBPM o la heparina no fraccionada pueden utilizarse como terapia puente en los pacientes que toman warfarina y deben continuar anticoagulados la mayor parte del tiempo. Se debe discontinuar la warfarina 3-5 días antes del procedimiento e iniciar la HBPM cuando el INR baje de 2. Recomendación Grado 1C+.

### **Riesgo de sangrado digestivo en pacientes que recibe agentes antiplaquetarios**

Un efecto colateral mayor del clopidogrel y ticlopidina es el sangrado. El sangrado gastrointestinal es menor con el clopidogrel que con el ASA (0,5% vs, 0,7%) en el estudio CAPRIE, y en el CURE 2% vs., 2,7% respectivamente. El clopidogrel y la ticlopidina deben utilizarse con cautela en los pacientes con riesgo de sangrado GI por patología previa. El dipiridamol no parece aumentar el riesgo de sangrado.

**Recomendaciones.** En la hemorragia gastrointestinal aguda en pacientes que toman clopidogrel o ticlopidina se deben suspender estos medicamentos. Recomendación 2B.

Para realizar procedimientos endoscópicos gastrointestinales electivos de alto riesgo se deben suspender el clopidogrel y la ticlopidina 7-10 días antes del procedimiento. Recomendación 2B.

## **Enfermedad hepática**

### **Cual es la seguridad, eficacia y complicaciones del tratamiento con anticoagulantes en pacientes con enfermedad hepática crónica**

Las alteraciones de la coagulación en el paciente con cirrosis son inherentes a la enfermedad misma, hay alteración en la producción de factores de la coagulación por parte del hígado, y se incrementan en presencia de infección.

- Las endotoxinas producto de la traslocación bacteriana e infección en el cirrótico son removidas por las células de Kupfer. El sistema retículo-endotelial hepático modula la mayoría de los efectos de la endotoxina en el hígado (tales como el aumento de expresión hepatocitaria, endotelial y macrófaga de ICAM-1). Las concentraciones aumentadas de endotoxina conducen a un aumento del trastorno circulatorio, sistémico y regional, coagulopatía y encefalopatía, llevando a falla renal, hepática y finalmente a la muerte de enfermos hepáticos agudos o crónicos.

- Se ha encontrado actividad de heparina en pacientes descompensados con cirrosis, en presencia de infección bacteriana, no así en los no infectados; este efecto desapareció con la resolución de la infección. El efecto heparínico se ha encontrado inmediatamente después del sangrado agudo por várices en el cirrótico y contribuye de manera significativa en la falla en el control del sangrado y al resangrado precoz.
- La sepsis produce defectos en la agregación plaquetaria, contribuyendo a la alteración del proceso hemostático del cirrótico.
- La producción de citoquinas en presencia de infección bacteriana lleva a activación de factores de coagulación y a fibrinólisis. El cirrótico está más propenso a la coagulación intravascular diseminada en presencia de sepsis.

**Recomendaciones.** Los antibióticos profilácticos previenen el resangrado temprano después de una hemorragia varicosa aguda. Recomendación 1C

El deterioro de la función hepática se reconoce como factor de riesgo para la primera hemorragia por várices, la infección contribuye a ese riesgo o la induce, pues además del daño hepático durante la sepsis por sí misma contribuye a un aumento agudo de la hipertensión portal en los cirróticos, lo cual se relaciona directamente con el aspecto endoscópico de las várices.

No se recomienda por lo tanto la anticoagulación profiláctica en el paciente cirrótico. Recomendación 1C+.

Está contraindicado de manera absoluta dar anticoagulación profiláctica en el cirrótico con infección bacteriana concomitante. Recomendación 1C+.

### Trombosis de la porta sin enfermedad hepática

La trombosis de la vena porta en pacientes NO cirróticos muestra várices esofágicas de mayor tamaño y con signos rojos, sin embargo la incidencia de sangrado es menor que en cirróticos con igual tipo de várices. La tasa total de sangrado en trombosis portal es de 12,5 episodios por 100 pacientes por año mientras que en cirrosis Child A con várices medianas y signos rojos moderados es de 24% en un año y en Child C con várices pequeñas sin signos rojos de 20% por año. La diferencia radica en la ausencia de enfermedad hepática y su riesgo de infección y las condiciones trombofílicas de la trombosis portal.

**Recomendaciones.** Se considera indicada la anticoagulación terapéutica de la trombosis de la vena porta en ausencia de enfermedad hepática. Recomendación 1B.

Si hay factores de riesgo se debe dar anticoagulación profiláctica para TVP en pacientes con hipertensión portal sin presencia de enfermedad hepática. Recomendación 1B

## Sepsis

### Riesgo de presentar enfermedad tromboembólica en la unidad de cuidado intensivo y la presencia de sepsis

El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente en las unidades de cuidado intensivo (UCI) con una

incidencia desde 10% y cerca de 100%, la trombosis venosa profunda puede estar presente al ingreso a la UCI hasta en 5.5% de los pacientes. Cuando los pacientes se encuentran en la UCI y no reciben profilaxis para TEV pueden desarrollar TEV entre 12% y 33%, el cual se manifiesta usualmente como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar. Los pacientes con sepsis pueden presentar TEV en sitios inusuales como las venas mesentéricas, suprarrenales, senos venosos, etc., muy probablemente debido a un estado de hipercoagulabilidad el cual se ha estudiado muy profundamente en los últimos años. Cuando se presenta la trombosis aumenta la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

El tratamiento del TEV en los pacientes de cuidado intensivo y sépticos no varía de otro tipo de pacientes siempre y cuando no se presenten complicaciones, especialmente la trombocitopenia severa, la cual es muy frecuente en pacientes de la UCI. Se han descrito recientemente las alteraciones de la coagulación de los pacientes sépticos que varían desde estados severos de hipercoagulabilidad a sangrados masivos por defectos en la coagulación: consumo de factores de coagulación, consumo de plaquetas, coagulación intravascular diseminada, hipercoagulabilidad y lesión endotelial.

**Recomendaciones.** Al ingreso a la UCI el paciente debe ser estratificado para definir el riesgo de TEV y debe recibir anticoagulación profiláctica a menos que esté contraindicada. Recomendación 1A.

El tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente séptico no varía del que no lo está. Se debe tener en cuenta el balance entre el estado de hipercoagulabilidad y el sangrado característico de estos pacientes. Recomendación 1C+.

En los pacientes en la UCI, que van a requerir procedimientos se recomienda la heparina no fraccionada, cuya vida media es más corta que las heparinas de bajo peso molecular y debido a que su reversibilidad se consigue rápidamente. Recomendación 1C+.

## Bibliografía

- Aird W. Sepsis and Coagulation. *Critical Care Clinics* 2005; **21**:417-31.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;**55**: 775-779.
- Amitrano I, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; **22**: 83-96
- ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;**61**:189-194.
- Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1268-9.
- Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1268 - 79.
- Ben Ari Z, Osman E, Hutton RA, et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: Fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2977-82
- Bertaglia L, Belmonte P, Vertalli U, et al. Bleeding in cirrhotic patients: a Precipitating factor due to intravascular coagulation or to hepatic failure? *Haemostasis* 1983; **13**: 328-34
- Cook DJ, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-

- surgical ICU patients: prevalence, incidence and risk factors [abstract]. *Crit Care* 2003;7(Suppl 2):S54.
- **Croes F, Servais B, Delwaide J, Ronge-Collard E, Delhougne B, Deflandre J.** Paradoxe: lorsqu'un état prothrombotique est responsable d'une hémorragie digestive. Observation d'un cas de sclérose hépatoportale. *Rev Med Liege* 2004; **59**: 32-4
  - **Geerts WH, Heit JA, Clagett P, et al.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; **119**(Suppl):132S-75S.
  - **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126**(Suppl) 338S-400S.
  - **Han DW.** Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002; **8**: 961-5
  - **Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ.** Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; **274**:335-7.
  - **Ibrahim EH, Iregui M, Prentice RN, et al.** Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; **30**:771-4.
  - **Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al.** Extrahepatic portal vein Thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; **49**: 720-4
  - **Legere BM, Dweik RA, Arroliga AC.** Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; **20**:367-84.
  - **Marik PE, Andrews L, Maini B.** The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997; **111**:661-4.
  - **Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al.** Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; **37**: 463-70.
  - **Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S.** The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; **119**(9):874-81.
  - **Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK.** Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; **54**: 556-63.
  - **Violi F, Ferro D, Basili S, et al.** Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; **109**: 531-9
  - **Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al.** Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 2752-7
  - **Zambruni A, Thalheimer U, Cappell J et al.** Endogenous heparin-like activity detected by anti-Xa assay in infected cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**: 830-6.
-