

Antiagregantes y anticoagulantes: manejo en el contexto de hemorragia digestiva

Adolfo Parra-Blanco¹

¹Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 15 de abril de 2013
Aceptado: 24 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Adolfo Parra-Blanco
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Tel: (+56-2) 23543820
Fax: + 56-22-639778
E-mail: aparrab@med.puc.cl

Management of antiaggregants and anticoagulants in gastrointestinal bleeding

Currently the administration of antiplatelet and/or anticoagulant drugs for prophylaxis of thromboembolic events is frequent; thus increasing the risk of gastrointestinal bleeding. Approximately 10% of patients with gastrointestinal bleeding are on anticoagulation therapy. It is necessary to consider the indication for anticoagulation/antiplatelet therapy in patients with gastrointestinal bleeding, to decide on the importance of early reintroduction of such drugs, seeking a balance between the risk of recurrent bleeding and thromboembolic complications. Generally, in patients with gastrointestinal bleeding in anticoagulant therapy it is considered appropriate to make a quick correction of anticoagulation with intravenous vitamin K and fresh frozen plasma, prothrombin complex or recombinant factor VII, depending on the severity of the hemorrhage. The latter is considered only in life-threatening cases, where other methods have failed. The reduction of the international normalized ratio (INR) to 1.5 should be enough to control bleeding, and even with values < 2.5 there are no differences in bleeding control. Patients receiving aspirin should reintroduce it early. In patients with coronary stents placed uncoated < 1 month of the bleeding episode, or drug-eluting stents placed within < 1 year, no antiplatelet therapy should be withdrawn, and never without first consulting a cardiologist. Regardless of the value of INR, in most patients a lesion responsible for bleeding is identified at the time of endoscopy (often, this is a peptic lesion), therefore endoscopy should be performed even in patients with very high INR.

Key words: Gastrointestinal bleeding, antiaggregants, anticoagulants.

El empleo de fármacos anticoagulantes y con efecto antiplaquetario en la población es cada vez más frecuente. Es necesario para el gastroenterólogo conocer las indicaciones de anticoagulación y antiagregación, así como el riesgo derivado de su administración en pacientes con una HD^{1,2}.

¿Cuál es el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes?

Es conocido que los pacientes en tratamiento con fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes presentan un riesgo aumentado de hemorragia digestiva (HD) en comparación con la población general. Así, la aspirina en dosis bajas aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes con bajo riesgo de complicaciones gastrointestinales en 1,5-3 veces, aproximadamente. El riesgo de HD aumenta si hay historia previa de enfermedad ulcerosa péptica, edad > 70 años, y uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, clopidogrel, o anticoagulantes. La

incidencia de HD es menor con clopidogrel que con aspirina, aunque en caso de historia previa de HD, el riesgo de nueva hemorragia es elevado, habiéndose informado hasta 22%^{3,4}. El aumento del riesgo ocurre especialmente en el primer año de tratamiento. El riesgo en regímenes de doble terapia antiagregante es aproximadamente doble que con un solo antiagregante (aproximadamente 1% con aspirina 325 mg o menos, 0,8% con clopidogrel sólo, y 1,7% con ambos)⁵. El riesgo de hemorragia grave de cualquier localización en pacientes anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular es de 1-7,4% en estudios aleatorizados y estudios de cohortes^{6,7}. Los pacientes con triple terapia (warfarina y doble antiagregación) requerida por la situación de *stent* coronario y fibrilación auricular o prótesis valvular mecánica, presentaron en diferentes estudios un riesgo 5 veces mayor de HD que en pacientes tratados sólo con doble antiagregación, y aproximadamente también 5 veces mayor que los tratados sólo con anticoagulación^{8,9}. El uso de dabigatrán, inhibidor directo de la trombina y posible sustituto de la warfarina, no ha mostrado una reducción del riesgo de HD en comparación con warfarina¹⁰.

Actitud ante un paciente antiagregado y/o anticoagulado, que desarrolla una HD

Los pacientes anticoagulados y/o antiagregados que desarrollan una HD representan una situación compleja de manejo, al presentar por una parte condiciones médicas potencialmente de riesgo vital (motivo por el que reciben dichos fármacos); debemos valorar en ellos la retirada del tratamiento (con el riesgo de complicaciones tromboembólicas) o su mantenimiento de ella (con el riesgo de hemorragia persistente).

En los pacientes que reciben aspirina con riesgo moderado-alto de coronariopatía, la discontinuación del tratamiento se asocia a un riesgo triplicado de eventos cardíacos graves, especialmente en pacientes con *stents* coronarios⁹. Estos eventos se han descrito incluso a los 5 días de la retirada. Por lo tanto, la actitud debe tomarse de forma individualizada en cada caso.

Las sociedades científicas recomiendan detener el tratamiento con warfarina y administrar vitamina K (10 mg vía endovenosa lentamente) en casos de hemorragia grave o con riesgo vital, suplementado con la administración de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo protrombínico, o factor VIIa recombinante (considerarlo en HD grave, y administrarlo en riesgo vital)¹. Estas guías no recomiendan el uso de vitamina K a dosis altas (10 mg) en pacientes con válvulas mecánicas por el riesgo de crear una situación de hipercoagulabilidad^{1,11}.

En pacientes con HD grave y con consumo de fármacos antiplaquetarios, las opciones son interrumpir su administración hasta que se consiga hemostasia, y/o administrar plaquetas¹. En los pacientes con *stents* coronarios se recomienda terapia antiagregante dual en casos de *stents* no recubiertos al menos durante un mes desde su colocación (que es lo que demora la re-entotelización), y al menos durante 12 meses en los *stents* liberadores de fármacos (la re-entotelización tarda al menos 6 meses)¹. De cualquier forma se recomienda no suspender la antiagregación en un paciente con *stent* coronario sin consultar con un cardiólogo^{1,2}.

Actualmente, se recomienda reintroducir el tratamiento con aspirina tan precozmente como sea posible, cuando el riesgo de complicaciones cardiovasculares pueda superar al de sangrado. Un estudio aleatorizado mostró que la reintroducción precoz de la aspirina, frente a la reintroducción a las 8 sem, se asociaba a un menor riesgo de mortalidad (1,3% vs 12,9%)¹².

Respecto al grado de corrección recomendable de la coagulopatía y a la reintroducción posterior del tratamiento en pacientes anticoagulados que sufren una HD, los datos son limitados. En un estudio en pacientes en esta situación, 95% de los pacientes tenía un *internacional normalized ratio* (INR) basal

de 1,3-2,7, y el valor de INR no predijo la recurrencia de la hemorragia (no varicial)¹³. En un estudio de casos-controles, la corrección de la coagulopatía a 1,8 se asoció a mejores resultados¹⁴. Los resultados respecto al control de la hemorragia y la recurrencia hemorrágica no fueron diferentes en un estudio entre pacientes anticoagulados con corrección a < 2,5 de INR y un grupo control no anticoagulado¹⁵.

En los pacientes tratados con aspirina, el riesgo de desarrollar úlceras duodenales aumenta de forma muy significativa con la infección por *Helicobacter pylori*. Por ello está justificada la erradicación, y no está suficientemente clara la necesidad de mantener la inhibición ácida después de la erradicación. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) también parecen proteger frente al desarrollo de úlceras pépticas en pacientes en tratamiento con clopidogrel, aunque no todos los estudios han observado esta eficacia¹⁶. En pacientes con doble antiagregación, los IBP han demostrado un efecto protector frente al desarrollo de HD¹⁷.

La causa más frecuente de HD en estos pacientes son lesiones mucosas (úlceras pépticas), independientemente del valor de INR; incluso en valores más altos de INR suelen encontrarse lesiones mucosas¹⁵. Por ello, ante un valor supratrapeútico del INR no debe desestimarse la realización de una endoscopia ante la idea de que frecuentemente no se encuentra una lesión responsable.

En una serie amplia de HD, el 7% de los pacientes estaba recibiendo anticoagulantes orales¹⁵. La HD en pacientes anticoagulados suele ser de origen alto en aproximadamente la mitad de los casos.

El valor de INR $\geq 1,5$ podría ser el límite para corregir la coagulopatía, aunque sin retrasar la endoscopia, ya que existe experiencia clínica de que la endoscopia realizada en pacientes con HD e INR 1,5-2,5 es segura y permite realizar terapia, sin un mayor riesgo aparente de resangrado. Por ese motivo las recomendaciones de las guías actuales inciden en la realización precoz de la endoscopia. En pacientes con INR en valor supratrapeútico sí parece adecuado conseguir una reducción inicial del INR antes de realizar la endoscopia, ya que esto puede favorecer la realización de terapia endoscópica.

En 2008 el *American College of Chest Physicians* propuso unas guías de práctica clínica para el manejo de la coagulopatía por warfarina en pacientes con anticoagulación supratrapeutica y/o hemorragia activa¹⁸, que más tarde fueron incorporadas también por la ASGE en 2009¹. Estas recomendaciones sugerían retirar los fármacos antagonistas de la vitamina K, o la reversión de su efecto administrando vitamina K y/o plasma fresco congelado, concentrados de complejo protrombínico, o factor recombinante VIIa. La elección estará en relación con la existencia e intensidad

Artículos de Revisión

del sangrado, y con el valor de INR. En general, se considera que la vitamina K exclusiva no es un tratamiento apropiado en la hemorragia grave, ya que la corrección del INR a valores seguros requiere al menos de 6 h, y puede no ser completa.

Respecto a la administración de productos sanguíneos, se recomienda administrar plaquetas sólo a pacientes con hemorragia activa con un recuento de plaquetas $< 50.000/\text{ml}$; no se recomienda su administración en ausencia de hemorragia y en pacientes estables hemodinámicamente¹⁹. La guía NICE recomienda administrar plasma fresco congelado a pacientes con concentración de fibrinógeno $< 1 \text{ g/L}$, o un tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial activada $> 1,5$ veces¹⁹. La administración de factor VIIa debe reservarse para situaciones en que todos los otros métodos hayan fracasado. Cuando existe HD activa en pacientes en tratamiento con ACO, esta guía recomienda la administración de concentrado de complejo protrombínico¹⁹.

Resumen

Actualmente, es frecuente la administración de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes para profilaxis de fenómenos tromboembólicos; con ello aumenta el riesgo de hemorragia digestiva. Aproximadamente 10% de los pacientes con hemorragia digestiva está en tratamiento anticoagulante. Es necesario considerar la indicación de la anticoagulación/

antiagregación en los pacientes con hemorragia digestiva, para poder decidir sobre la importancia de la reintroducción precoz de dichos fármacos, buscando un balance entre el riesgo de recidiva hemorrágica y de complicaciones tromboembólicas. En general, en los pacientes con hemorragia digestiva en terapia anticoagulante, se considera adecuado realizar una corrección rápida de la anticoagulación, con vitamina K endovenosa y plasma fresco congelado, complejo protrombínico, o factor VII recombinante, dependiendo de la gravedad de la hemorragia. El último se considerará sólo en casos de riesgo vital en que los otros métodos hayan fallado. La reducción del *internacional normalized ratio* (INR) hasta 1,5 debe ser suficiente para poder controlar la hemorragia, e incluso en valores $< 2,5$ no se observan diferencias en el control hemorrágico. Los pacientes que reciben aspirina deben reintroducirla precozmente; en pacientes con *stents* coronarios no recubiertos, colocados < 1 mes del episodio hemorrágico, o en *stents* liberadores de fármacos, colocados en un plazo de < 1 año, no debería retirarse la antiagregación, y en cualquier forma nunca sin antes consultar a un cardiólogo. Independientemente del valor de INR, en la mayoría de los pacientes se identifica en la endoscopia una lesión responsable del sangrado (con frecuencia se trata de una lesión péptica); por ello, no debe desestimarse la realización de una endoscopia incluso en pacientes con INR muy elevados.

Palabras clave: Hemorragia digestiva, anticoagulantes, antiagregantes.

Referencias

- 1.- ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni, Banerjee S, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70.
- 2.- Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322-9.
- 3.- Cryer B. Reducing the gastrointestinal risks of low-dose aspirin. *Gastroenterology* 2010; 138: 30-3.
- 4.- Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443-9.
- 5.- Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahini E, Dessain S, Gracely E, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009; 103: 1107-12.
- 6.- Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications-clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res* 2008; 122 (Suppl 2): S13-S18.
- 7.- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl): 2875-3105.
- 8.- DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, Andrel J, Cheroneva I, Duong P, et al. Risk if major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-6.
- 9.- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433-41.
- 10.- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Steering Committee and Investigators. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 11.- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al; 2006 Writing Committee Members;

- American College of Cardiology/
American Heart Association Task Force
on Practice Guidelines. 2008 Focused
update incorporated into the ACC/AHA
2006 guidelines for the management
of patients with valvular heart disease:
a report of the American College of
Cardiology/American Heart Association
Task Force on Practice Guidelines
(Writing Committee to Revise the
1998 Guidelines for the Management
of Patients With Valvular Heart
Disease): endorsed by the Society of
Cardiovascular Anesthesiologists, Society
for Cardiovascular Angiography and
Interventions, and Society of Thoracic
Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:
e1-142.
- 12.- Sung J, Lau J, Ching J, Wu JC, Lee YT,
Chiu PW, et al. Contribution of low-dose
aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a
randomised trial. *Ann Intern Med* 2010;
152: 1-9.
 - 13.- Wolf AT, wasan SK, Saltzman JR.
Impact of anticoagulation on rebleeding
following endoscopic therapy for
nonvariceal upper gastrointestinal
hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;
102: 290-6.
 - 14.- Baradarian R, Ramdhaney S,
Chapalamadugu R, Chapalamadugu R,
Skoczylas L, Wang K, et al. Early
intensive resuscitation of patients with
upper gastrointestinal bleeding decreases
mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:
619-22.
 - 15.- Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR.
Acute gastrointestinal haemorrhage in
anticoagulated patients: diagnoses and
response to endoscopic treatment. *Gut*
1994; 35: 464-6.
 - 16.- Almadi MA, Barkun A, Brophy J.
Antiplatelet and anticoagulant therapy in
patients with gastrointestinal bleeding-
an 86-year-old woman with peptic
ulcer disease. *JAMA* 2011; 306:
2367-74.
 - 17.- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB,
Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA
Investigators. Clopidogrel and aspirin
versus aspirin alone for the prevention
of antithrombotic events. *N Engl J Med*
2006; 129: 1155-66.
 - 18.- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A,
Crowther M, Palareti G, et al.
Pharmacology and management of the
vitamin K antagonists. American College
of Chest Physicians. Evidence-based
clinical practice guidelines. *Chest* 2008;
133 (Suppl 6): 160S-198S.
 - 19.- Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A,
Higgins B, Palmer K, Guideline
Development Group. Management of
acute upper gastrointestinal bleeding:
summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;
344: e3412.