1130-0108/2016/108/2/89-96
Revista Española de Enfermedades Digestivas
Copyright © 2016 Arán Ediciones, S. L.
Rev Esp Enferm Dig (Madrid)
Vol. 108, N.º 2, pp. 89-96, 2016

REVISIÓN

Manejo de la antiagregación y anticoagulación periendoscópica: introducción a antiagregantes y anticoagulantes orales más novedosos

Martha L. González-Bárcenas y Ángeles Pérez-Aisa

Unidad de Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella, Málaga

RESUMEN

El desarrollo de novedosos fármacos antitrombóticos en los últimos años y su amplia prescripción en la población con patología cardiovascular y circulatoria ha ampliado el espectro de medicamentos que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar un procedimiento endoscópico. La balanza entre el riesgo trombótico que presentan los pacientes debido a su patología subyacente y riesgo hemorrágico que conllevan algunas técnicas endoscópicas debe conocerse a fondo por parte de los gastroenterólogos. Los nuevos anticoagulantes orales suponen un reto adicional. Estos agentes, dirigidos específicamente frente a los factores IIa o Xa, no tienen métodos de monitorización del grado de anticoagulación ni antídoto que revierta su efecto, al igual que ocurre con los antiagregantes. Comprender aspectos claves de estos fármacos aportará los conocimientos necesarios para determinar el momento ideal de realización de la técnica y el tiempo de suspensión de los agentes antitrombóticos, con el fin de ofrecer la máxima seguridad para los pacientes y optimizar los resultados.

Palabras clave: Antiagregantes. Anticoagulantes orales. Endoscopia.

INTRODUCCIÓN

El empleo de agentes antitrombóticos, que incluye antiagregantes y anticoagulantes, se ve cada día más extendido en la población mundial. Estos fármacos han presentado una rápida evolución en los últimos años con la aparición de nuevas formulaciones con diferentes mecanismos de acción, los cuales se deben tener en cuenta a la hora realizar un procedimiento endoscópico digestivo. Recientemente, Alberca de las Parras y cols. (1) publicaron un artículo especial sobre el manejo de fármacos antitrombóticos asociados a procedimientos endoscópicos, avalado por cuatro sociedades científicas españolas: Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Sociedad Española de Cardiología (SEC). En él se recoge la evidencia disponible con respecto a estos fármacos y se incluyen recomendaciones para el manejo periendoscópico modo de guía de práctica clínica. A continuación se resumirán los aspectos más destacables de estos fármacos y recomendaciones para su empleo periprocedimiento, teniendo en cuenta las recomendaciones de estas sociedades españolas y de otras sociedades nacionales e internacionales.

RIESGO TROMBÓTICO *VS.* RIESGO HEMORRÁGICO

Es fundamental determinar el riesgo de complicaciones tromboembólicas según la enfermedad subyacente y contraponerlo al riesgo hemorrágico que conlleva el procedimiento endoscópico a la hora de establecer si es necesario o no la suspensión de los fármacos antitrombóticos y la duración de la misma.

Valoración del riesgo trombótico

- *Fibrilación auricular no valvular.* La valoración del riesgo trombótico para pacientes con fibrilación auricular no valvular se centra en el índice $CHADS_2$ o CHA_2DS_2-VASc (2), cuyo objetivo es determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes sin terapia antitrombótica (3,4) (Tablas I y II). El cumplimiento de uno de estos criterios en este contexto justifica la anticoagulación en estos pacientes (2), y el riesgo trombótico incrementa de forma lineal con la puntuación obtenida por cada paciente.
- *Valvulopatías con prótesis metálicas.* El riesgo de eventos tromboembólicos viene determinado según la localización de la prótesis metálica, la existencia de fibrilación auricular, trombo intracardiaco o antecedente de tromboembolismo. Un bajo riesgo anual (< 5%) de eventos tromboembólicos se establece en

Recibido: 16-04-2015
Aceptado: 07-07-2015

Correspondencia: Martha L. González Bárcenas. Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Autovía A7, km. 187. 29600 Marbella, Málaga
e-mail: marthalgb@gmail.com

González-Bárcenas ML, Pérez-Aisa A. Manejo de la antiagregación y anticoagulación periendoscópica: introducción a antiagregantes y anticoagulantes orales más novedosos. Rev Esp Enferm Dig 2016;108:89-96.

Tablas I y II. Estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular según índices de $CHADS_2$ y CHA_2DS_S- VASc (3,4)

$CHADS_2$: factor de riesgo	*Puntaje*
Insuficiencia cardiaca congestiva reciente	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	2

Puntuación $CHADS_2$	*Riesgo ACV (% anual)*
0	0,6%
1	3,0%
2	4,2%
3	7,1%
4	11,1%
5	12,5%
6	13,0%

CHA_2DS_S- VASc factor de riesgo	*Puntaje*
Insuficiencia cardiaca congestiva reciente	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	2
Enfermedad vascular previa	1
Edad 65-75 años	1
Sexo femenino	1

Puntuación CHA_2DS_2 VASc	*Riesgo ACV (% anual)*
0	0,2%
1	0,6%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,8%
5	7,2%
6	9,7%
7	11,2%
8	10,8%
9	12,2%

caso de prótesis metálica aórtica bivalva sin otros factores asociados (fibrilación auricular, trombo intracardiaco o evento tromboembólico previo), mientras que el riesgo se eleva a moderado (5-10%) si se asocia fibrilación auricular. El riesgo alto o de > 10% se establece ante cualquier prótesis metálica mitral, tricúspide, aórtica diferente a bivalva, múltiples prótesis, o evento cardioembólico previo (5).

– *Enfermedad cardiovascular: stents coronarios.* La interrupción precoz de la doble antiagregación en pacientes con implantación de stent coronario puede suponer un alto riesgo de trombosis del mismo, que por regla general se considera como la interrupción del tratamiento dentro del primer año tras su colocación. Este riesgo aumenta en función del tiempo de implantación, siendo mayor en las primeras 6 semanas para stents convencionales y de 3 a 6 meses para los stents farmacoactivos (6) puesto que existe una relación lineal inversa entre la incidencia de eventos cardiovasculares perioperatorios y el tiempo transcurrido desde la implantación de un stent coronario (convencional o farmacoactivo) hasta una cirugía no cardiaca (7).
– *Trombosis venosa profunda.* El riesgo de tromboembolismo es bajo (< 5%) si han pasado más de 12 meses desde el evento primario, aumentado de un 5 hasta un 10% si han pasado de 3 a 12 meses desde la trombosis venosa profunda. Un alto riesgo de eventos tromboembólicos (> 10%) viene determinado por una trombosis venosa profunda reciente (< 3 meses) o asociación de causas endógenas trombofílicas (neoplasia, síndrome antifosfolípido, déficit de proteína, C, S antitrombina, homocigoto para la mutación del factor V de Leiden) (8).

Valoración del riesgo hemorrágico

Aunque todos los procedimientos endoscópicos conllevan un riesgo de hemorragia, este riesgo varía en función del tipo de procedimiento y su finalidad (diagnóstica o terapéutica), considerándose el bajo riesgo de sangrado por debajo del 1% y alto riesgo por encima del 1%. La tabla III resume los procedimientos y su riesgo hemorrágico según la Guía ASGE de 2009 sobre el manejo de agentes antitrombóticos para procedimientos endoscópicos (9), la tabla IV los resume extrayendo de la guía ESGE publicada en 2011 sobre el manejo de antiagregantes en el periodo periendoscópico (10) y la tabla V recoge los procedimientos en función del riesgo hemorrágico según el documento avalado por las sociedades SEPD, SEED, SETH y SEC (1). La Guía ASGE y el documento avalado

Tabla III. Riesgo de sangrado según procedimiento endoscópico (Guía ASGE 2009: Management of antithrombotic agents) (9)

Bajo riesgo hemorrágico	*Alto riesgo hemorrágico*
Endoscopia digestiva alta/ colonoscopia ± biopsia	Polipectomía, resección mucosa, disección submucosa, ampulectomía
Ecoendoscopia diagnóstica sin punción	Ecoendoscopia con punción
CPRE con colocación de prótesis o papiloplastia sin esfinterotomía	CPRE con esfinterotomía
Prótesis intestinal	Dilatación neumática de estenosis
Cápsula endoscópica	Ligadura de varices esofágicas
	Técnicas de ablación y de hemostasia
	Quistogastrostomía
	Colocación de PEG

CPRE: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada; PEG: gastrostomía endoscópica percutánea.

Tabla IV. Riesgo de sangrado según procedimiento endoscópico (Guía ESGE 2011: Management of antiplatelet therapy) (10)

Bajo riesgo hemorrágico	*Alto riesgo hemorrágico*
Endoscopia digestiva alta/colonoscopia ± biopsia	Resección mucosa, disección submucosa, ampulectomía
Polipectomía < 10 mm	Polipectomía > 10 mm
Ecoendoscopia diagnóstica ± punción de lesión sólida	Ecoendoscopia con punción de lesión quística
CPRE con colocación de prótesis o papiloplastia sin esfinterotomía	CPRE con esfinterotomía
Dilatación de estenosis	Ligadura de varices esofágicas
Electrocoagulación con argón	Colocación de PEG
Prótesis intestinal	

Tabla V. Riesgo de sangrado según procedimiento endoscópico (Alberca de las Parras et al. 2015, avalado por SEPD, SEED, SETH y SEC) (1)

Bajo riesgo hemorrágico	*Alto riesgo hemorrágico (1-6%)*
Endoscopia diagnóstica ± biopsia	Polipectomía
CPRE diagnóstica	Coagulación y ablación con láser
Inserción de prótesis biliares sin esfinterotomía	Esfinterotomía
Ecoendoscopia	Dilatación de estenosis benignas o malignas
Enteroscopia de pulsión	Colocación de PEG
	Ecoendoscopia con punción de lesión quística
	Enteroscopia con balón
	Resección mucosa, disección submucosa, ampulectomía

por las sociedades españolas hacen una clasificación similar de los procedimientos según el riesgo de sangrado que conlleven, discrepando con la Guía ESGE en dos puntos: la polipectomía, considerada de alto riesgo hemorrágico al ser superior al 1%, se considera un procedimiento de bajo riesgo de sangrado si se trata de pólipos de < 10 mm según la Guía ESGE, y la dilatación de estenosis, procedimiento considerado de bajo riesgo hemorrágico según la ESGE. Hasta el momento no disponemos de estudios prospectivos ni controlados que evalúen el riesgo de hemorragia del paciente anticoagulado para procedimientos endoscópicos y las recomendaciones se basan en resultados de estudios retrospectivos (11).

Es importante tener en cuenta que, para las polipectomías, existen factores de riesgo de sangrado postpolipectomía que incluyen edad > 65 años, antiagregación o anticoagulación, enfermedad cardiovascular y pólipo ≥ 1 cm. Se ha descrito que el riesgo de sangrado tras una polipectomía en pacientes que toman AINE o AAS no se incrementa, independientemente del tamaño del pólipo (10).

En cuanto al clopidogrel, la guía ESGE 2010 afirma que su toma no incrementa el riesgo de sangrado para pólipos < 10 mm (10). Un metaanálisis reciente, que incluye cinco estudios en los que se evaluaba el riesgo de sangrado postpolipectomía en pacientes tratados con clopidogrel, no ha encontrado un incremento del riesgo de sangrado inmediato, aunque sí establece un incremento del sangrado tardío postpolipectomía, con un RR de 2,54 (IC 95% 1,68-3,84, p < 0,00001), aunque no discierne en función del tamaño del pólipo (12).

En pacientes en los que exista un mayor riesgo de sangrado por sus características basales, el procedimiento realizado, el empleo profiláctico de dispositivos como lazo hemostático (endoloop) o endoclip tras polipectomía (según tamaño y características) podrían ser beneficiosos, pero no hay datos suficientes para establecer una recomendación concreta al respecto.

Para tomar las decisiones a seguir antes y durante los procedimientos endoscópicos, es fundamental evaluar el riesgo y beneficio de la técnica realizada y de la suspensión del fármaco antitrombótico, con el fin de establecer el mejor equilibrio entre el riego de trombosis y el riesgo de hemorragia. La colaboración entre diferentes especialistas podría ser fundamental para determinar el punto de compensación más exacto entre hemorragia y trombosis en los pacientes más complejos.

ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES MÁS EMPLEADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA

Antiagregantes

Los antiagregantes, como indica su nombre, inhiben la agregación plaquetaria, cumpliendo así su función antitrombótica. En general, no existe forma de monitorización de su función y la mayoría ejercen una acción irreversible, por lo que es preciso esperar al recambio normal de la población plaquetaria para la eliminación del efecto antiagregante.

Dentro de las principales indicaciones de estos agentes se encuentran los síndromes coronarios agudos, angina estable, intervencionismo coronario percutáneo, cirugía de revascularización coronaria, ictus isquémico y profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad ateroesclerótica (13).

No existe consenso en cuanto al momento de reintroducción del agente antiplaquetario, y es necesario valorar el riesgo de sangrado de forma individualizada. Una revisión sistemática recomienda la reintroducción de AAS, si se emplea por profilaxis primaria de eventos cardioembólicos, 10 días tras una polipectomía y hasta 14 días tras una esfinterotomía. Si se trata de un agente empleado como profilaxis secundaria, la reintroducción debe ser a la semana (14).

Para los pacientes que requieran de doble antiagregación, no se dispone actualmente de evidencia que contraindique la realización de procedimientos intervencionistas, aunque parece razonable evitarlo bajo estas circunstancias si es posible. Alberca de las Parras y cols. (1) plantean que si el riesgo endoscópico de sangrado es bajo, se puede realizar el procedimiento con ambos fármacos, pero si es alto, ante un bajo riesgo trombótico, se puede suspender uno de los antiagregantes (clopidogrel en la mayoría de los casos y mantener AAS). Ante alto riesgo trombótico, la endoscopia debe ser diferida o se puede plantear una terapia puente con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, pero no existe evidencia suficiente para protocolizar esta indicación y esta recomendación debe ser analizada con cautela, por lo que se recomienda que estas situaciones sean valoradas en conjunto con otros especialistas como hematólogos o cardiólogos.

A continuación se comentarán aspectos prácticos con respecto a los antiagregantes más empleados en la población general: ácido acetilsalicílico y tienopiridinas.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) es el antiagregante más conocido del que disponemos, ampliamente empleado en patología cardiovascular. Bloquea de forma irreversible la función plaquetaria al inhibir de forma selectiva la síntesis de tromboxano A2 tras bloquear de forma irreversible la ciclooxigenasa1, por lo que es necesaria la sustitución de las plaquetas para anular su efecto (13). Se sabe que a dosis bajas no se incrementa el riesgo de hemorragia de forma considerable tras procedimientos invasivos, por lo que su interrupción no es necesaria en todos los casos (5), especialmente si conllevan un bajo riesgo de sangrado. Estudios diversos han evaluado la incidencia de sangrado postpolipectomía en pacientes tratados con AAS, sin identificar un incremento significativo del riesgo de sangrado (10), por lo que no es necesaria su suspensión en estos casos según esta evidencia.

Tienopiridinas: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Son fármacos antagonistas del receptor adenosindifosfato (ADP) que impiden de forma selectiva e irreversible la agregación y activación plaquetaria. Deben ser suspendidos ante todo procedimiento endoscópico, independientemente del riesgo tromboembólico. Ante un alto riesgo tromboembólico, se debe considerar la sustitución por AAS 100 mg hasta la reintroducción de la tienopiridina. En caso de que se empleen en doble antiagregación conjuntamente con AAS, es preciso considerar mantener la antiagregación con AAS (9).

El clopidogrel suele administrarse a dosis de 75 mg diarios, dosis con la cual se consigue un 25-30% de inhibición plaquetaria al 2º día de forma irreversible y una inhibición plaquetaria máxima entre 5º y 7º día. Estos tiempos

se acortan si se administran dosis superiores (15). Cada día que se interrumpe la administración de clopidogrel, se consigue una regeneración plaquetaria del 10-14% (16).

Para el clopidogrel y ticagrelor (90 mg/12 horas), la interrupción debe realizarse 5 días antes del procedimiento endoscópico, mientras que el prasugrel (10 mg/día) precisa de una suspensión de 7 a 10 días, ya que este fármaco es 10 a 100 veces más potente que el clopidogrel (17). El ticagrelor, aunque presenta un efecto más rápido inhibitorio que el clopidogrel y el prasugrel, con un pico máximo a las 2-4 horas tras su administración, su acción desciende rápidamente las 72 horas, por lo que la actividad plaquetaria se acerca a su basal a los 5 días de su interrupción.

Las tienopiridinas no tiene antídoto, por lo que ante la necesidad de revertir su efecto, se debe plantear la transfusión plaquetaria según el riesgo hemorrágico del procedimiento endoscópico a realizar: para procedimientos de alto riesgo es necesario disponer de cifras > 50.000, mientras los de bajo riesgo precisan de > 20.000 plaquetas (1). Es importante conocer que cada unidad de plaquetas incrementa de 5.000 a 10.000 plaquetas. En general, las unidades de plaquetas se deben administrar en el periodo inmediato anterior al procedimiento y durante el mismo, a una dosis de 1 U/10 kg de peso (1).

Anticoagulantes orales

Dicumarínicos: acenocumarol y warfarina

Su acción anticoagulante es secundaria a su efecto antagonista sobre la vitamina K, por lo que inhibe factores dependientes de vitamina K de la cascada de la coagulación. Precisa de la antitrombina para ejercer su acción. Se requiere de una estrecha monitorización de sus niveles por determinaciones deI INR debido a su lenta instauración e inhibición de su efecto y por su reducido margen terapéutico seguro, fácilmente alterable por interacciones con alimentos y múltiples fármacos (18).

Al igual que con los antiagregantes, es fundamental valorar el riesgo trombótico y hemorrágico para su manejo en el periodo periendoscópico. La Guía de la ASGE (9) y la Guía Británica (19) recomiendan mantener la anticoagulación ante procedimientos de bajo riesgo hemorrágico y suspenderla si existe alto riesgo hemorrágico. Si existe bajo riesgo trombótico, se puede suspender 3 a 5 días antes del procedimiento, verificando que el INR sea < 1,5 antes de su realización, empleando la terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en aquellos casos con alto riesgo trombótico. Para la terapia puente, la HBPM se iniciará 2 días tras la suspensión del dicumarínico, con su última administración máximo 8 horas antes de la técnica endoscópica (o preferiblemente omitiendo la dosis del día de la endoscopia), reintroduciendo el dicumarínico en la noche tras el procedimiento y manteniendo HBPM hasta conseguir un INR óptimo en rango terapéutico.

Ante procedimientos no diferibles, como las urgencias, previa a la realización de la endoscopia se debe conseguir la reversión de la anticoagulación, con INR objetivo 1,5-2,5 (1). Teniendo en cuenta la patología de base del paciente para evitar sobrecarga de volumen o aumento del riesgo de trombosis, la reversión se consigue con la administración de agentes como *vitamina K* en primer lugar (fitometadiona 10 mg en 100 mL de suero fisiológico o suero glucosado 5%, infundiendo 10 ml en los primeros 10 min y el resto en 30 minutos, con inicio del efecto a las 6 horas y cese a las 12 horas) y si fuese necesario, como siguiente escalón terapéutico, *concentrado de complejo protrombínico* (Beriplex® 500 UI, Optaplex®, Prothromplex Immuno Tim 4.600 UI®), siempre teniendo en cuenta que puede ser trombogénico. Su dosis se calcula con la siguiente fórmula: (tiempo de protrombina deseado- tiempo de protrombina real) x peso (kg) x 0,6 (1).

Otros agentes a tener en cuenta para la reversión de la anticoagulación son el factor VII recombinante y el plasma fresco, pero limitando su uso a casos específicos. El *factor VII recombinante activado* (Novoseven® ampollas de 1,2 mg a 90 µg/kg) sólo se debe emplear actualmente en pacientes hemofílicos con inhibidor, en hemofilia adquirida y en déficits congénitos graves de FVII debido a su potencial trombogénico alto (1). El *plasma fresco* sólo está indicado si es la única terapéutica disponible, a dosis de 10 a 30 ml/kg (1).

Nuevos anticoagulantes orales (NACO): dabigatrán, rivaroxabán, apixabán

Este grupo de anticoagulantes ha demostrado en los ensayos clínicos previos a comercialización superioridad frente a warfarina en la prevención de accidente cerebrovascular y de eventos embólicos sistémicos, por lo que es esperable la expansión de su uso en los próximos años. Se caracterizan por tener una acción directa sin precisar de antitrombina como mediador para obtener el efecto anticoagulante. No requieren de monitorización ya que su acción es más estable que la de los dicumarínicos, por lo que su dosis no precisa modificaciones. En comparación con warfarina, la instauración del efecto anticoagulante y descenso del mismo es más rápido tras su administración y suspensión respectivamente. Los NACO se diferencian entre sí por su mecanismo de acción y características farmacocinéticas (20).

Por otra parte, el riesgo hemorrágico con estos fármacos no se correlaciona con las pruebas de coagulación de las que disponemos (tiempos de coagulación) ni existen antídotos específicos que reviertan su acción. Ante situaciones de hemorragia, y según su gravedad, Alberca de las Parras y cols. (1) establecen que se debe plantear la transfusión de unidades de plaquetas si son < 60.000, vigilar diuresis en caso de toma de dabigatrán (que es el NACO cuya concentración se ve más alterada por el aclaramiento de creatinina), y, si es necesario, emplear como agente para revertir la

anticoagulación concentrado de complejo protrombínico. Es importante tener presentes las especificaciones descritas para cada fármaco en los siguientes apartados.

Dabigatrán

Su efecto anticoagulante es secundario a una acción directa frente al factor IIa (trombina), con una vida media de 9 a 17 horas, según la edad y la función renal (21). Su pico máximo de actividad se logra a las 0,5-2 horas. Se administra en forma de profármaco dos veces al día, con absorción a nivel proximal intestinal. Se elimina principalmente por vía renal.

El riesgo de hemorragia digestiva alta en la población de mayor edad con fibrilación auricular se estima entre 0,3 y 0,5% al año sin anticoagulación (22). Se ha descrito un mayor riesgo de hemorragia digestiva de forma significativa con dabigatrán a dosis de 150 mg comparado con warfarina (1,85% *vs.* 1,36%/año; p = 0,002; RR 1,49 [1,21-1,84]) (23,24), lo que traduce 5 eventos adicionales por cada 1.000 pacientes/año, probablemente debido a un efecto tópico directo a lo largo de tracto digestivo por parte del fármaco activo no absorbido.

Los tiempos de coagulación pueden alterarse con su administración, siendo lo más frecuente la prolongación del tiempo de trombina (TT) y en segundo lugar del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), sin alterar el tiempo de protrombina (TP).

Actualmente no existe un claro consenso para suspender la anticoagulación previo a un procedimiento quirúrgico ni endoscópico para los NACO. La Sociedad Europea de Anestesiología establece que no es necesario suspender los NACO para gastroscopias ni colonoscopias, incluso si está programada la realización de biopsias (sin polipectomía) (25). Desai y cols. (21) recomiendan que estos procedimientos, considerados de bajo riesgo hemorrágico, sean realizados bajo el menor efecto farmacológico, es decir, para los fármacos con administración de dos dosis diarias (dabigatrán, apixabán), la endoscopia debería realizarse más de 10 horas tras la última toma, mientras que para rivaroxabán, que se administra una vez al día, recomiendan esperar al menos 20 horas tras última toma. Esto implica la suspensión de una sola dosis de fármaco antes del procedimiento.

Su suspensión antes de un procedimiento que conlleva alto riesgo de sangrado viene determinado según el aclaramiento de creatinina (CrCl): para CrCl ≥ 50 ml/min, suspender 1-2 días; si es < 50 ml/min, suspender durante 3-5 días (5) (Tabla VI). Alberca de las Parras y cols. (1) coinciden con estas indicaciones, pero establecen un mínimo de 2 días de suspensión de dabigatrán, aumentando a 3 días si el CrCl está entre 50-80 ml/min y 4 días si se encuentra entre 30 y 50 ml/min (Tabla VII). Su reintroducción recomendada es al día siguiente del procedimiento.

Si existe alto riesgo trombótico, la terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría ser una opción a considerar, optando por un esquema de similar manejo de los dicumarínicos, ante pacientes con CrCl > 50 ml/min (20,25) (Tabla VIII), aunque si la retirada se ajusta al CrCl, se evitará sobretratar o infratratar al paciente (1). Tampoco está bien establecida la dosis de HBPM que se debe administrar ya que no se ha demostrado la superioridad del empleo de dosis altas y dobles frente a dosis bajas y simples, aunque sí parece aumentar el sangrado (19).

El momento de reintroducción del dabigatrán, y en general de los NACO, tras un procedimiento endoscópico y quirúrgico también es un tema controvertido. Teóricamente, la anticoagulación debería reintroducirse una vez que se asegura la hemostasia y se obtiene cierta curación (9). Probablemente, el empleo de dispositivos de cierre mecánico (endoclip, endoloop) tras una polipectomía podrían disminuir el riesgo de sangrado postprocedimiento en estos pacientes, pero no existen estudios prospectivos que avalen estas medidas en este contexto. Debido a su rápido inicio de efecto anticoagulante, sólo horas tras su administración, sería prudente retrasar de 24 a 48 horas su reintroducción, en función el riesgo de sangrado, o, si se hubiese empleado la terapia puente con HBPM, se podría mantener con

Tabla VI. Tiempo recomendado de suspensión de dabigatrán ante pacientes con bajo riesgo trombótico según aclaramiento de creatinina (CrCl) (5)

Dabigatrán	*CrCl > 50 ml/min*	*CrCl < 50 ml/min*
Tiempo de suspensión	1-2 días	3-5 días

Tabla VII. Tiempo recomendado de suspensión de dabigatrán según Alberca de las Parras y cols. (1)

Dabigatrán	*CrCl > 80 ml/min*	*CrCl 50-80 ml/min*	*CrCl 30-50 ml/min*	*CrCl > 30 ml/min*
Tiempo de suspensión (días)	2 días	3 días	4 días	Tratamiento no indicado

Tabla VIII. Propuesta de manejo de la terapia puente con NACO si CrCl > 50 ml/min (20)

Días del procedimiento	*-5*	*-4*	*-3*	*-2*	*-1*		*+1*	*+2*
Dosis NACO o HBPM	Última dosis NACO	1.ª dosis HBPM	HBPM	HBPM	Última dosis HBPM	*Procedimiento*	HBPM o inicio NACO	HBPM o NACO

HBPM hasta la reintroducción del anticoagulante (20). Es necesario valorar la posibilidad de sangrado tardío hasta 14 días tras un procedimiento con mayor riesgo de hemorragia a la hora de reintroducir la anticoagulación.

Como se ha comentado anteriormente, no existe antídoto específico que contrarreste el efecto anticoagulante. En caso de hemorragia severa, se podría considerar el empleo de factor VII recombinante e incluso hemodiálisis (5).

Rivaroxabán

Es un inhibidor directo del factor Xa de la cascada de la coagulación, atenuando así la formación de trombina, que se absorbe a nivel gastrointestinal proximal sin interaccionar con alimentos. Tiene una vida media de 5 a 9 horas en pacientes jóvenes y de 11 a 13 horas en pacientes de mayor edad (15). Presenta metabolismo hepático y excreción renal, por lo que debe evitarse en pacientes con cirrosis avanzada y en insuficiencia renal severa (26). Se administra en una única dosis diaria.

Al igual que con dabigatrán, se ha descrito un aumento del riego de hemorragia digestiva con rivaroxabán frente a warfarina (2% *vs.* 1,24%/año; Hazard ratio [HR] 1,61 [IC 1,30-1,99]), lo que resulta en 8 eventos adicionales por cada 1000 pacientes/año (27).

Prolonga el TP y en segundo lugar el TTPA, aunque estas alteraciones no guardan correlación con el riesgo hemorrágico.

En caso de precisar su suspensión, el documento avalado por las diversas sociedades españolas (SEPD, SEED, SETH y SEC) establece que dos días sin su administración es suficiente, sin considerar el CrCl (1), lo cual es posible siempre que el CrCl sea > 50 ml/min (25). Su reintroducción recomendada es al día siguiente del procedimiento. Según un documento que recoge las principales características de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes, el CrCl es fundamental para determinar el tiempo de suspensión previo a un procedimiento que conlleve riesgo hemorrágico: para CrCl > 90 ml/min se recomienda suspender al menos 1 día: con CrCl 60- 90 ml/min se debe suspender 2 días; para CrCl 30-59 ml/min, interrumpir 3 días antes; finalmente si CrCl 15-30 ml/min, suspender 4 días antes (5) (Tabla IX). La estrategia de terapia puente con HBPM también se puede plantear en este escenario de forma individualizada ante pacientes con alto riesgo trombótico.

Se puede considerar el empleo de concentrado de complejo protrombínico ante hemorragia severa ya que podría ser beneficioso, aunque no se garantiza su efectividad (15).

Apixabán

Es un inhibidor reversible del factor Xa con absorción gastrointestinal y mayor componente de metabolismo hepático que el rivaroxabán. Un 35% del fármaco no es absorbido y se elimina con las heces, y sólo una cuarta parte se elimina por excreción renal (21), por lo que tampoco se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa ni en pacientes hepatópatas. Su vida media es de 8 a 15 horas, alcanzado un pico de concentración plasmática a las 3-4 horas desde su administración (20). Se administra dos veces al día.

A diferencia de dabigatrán y rivaroxabán, apixabán presenta un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal numéricamente, aunque sin significación estadística, con respecto a warfarina (0,76% *vs.* 0,86%/año; HR 0,89 [IC 0,7-1,15]; p = 0,73) (21).

Apixabán modifica de forma similar los tiempos de coagulación con la misma interpretación descrita para rivaroxabán. La suspensión del fármaco se establece con tiempos similares a los del rivaroxabán según el CrCl (5) (Tabla IX). Las sociedades españolas recomiendan, al igual que para el rivaroxabán, un tiempo estándar de suspensión de 2 días con introducción al día siguiente del procedimiento (1).

Al igual que para rivaroxabán, puede plantearse el uso de concentrado de complejo protrombínico ante una hemorragia severa (15).

CONCLUSIONES

Es previsible un incremento en la formulación de los antiagregantes y anticoagulantes más novedosos en la población general, especialmente en pacientes de mayor edad que padecen de patología cardiovascular, en múltiples ocasiones con comorbilidad asociada. Esto hace necesario el conocimiento de las características principales de estos fármacos, incluyendo su perfil de seguridad gastrointestinal, para poder manejarlos de forma adecuada y con mayor seguridad para el paciente en el momento periendoscópico. La valoración del riesgo de fenómenos trombóticos al interrumpir estos fármacos, junto con la determinación del riesgo potencial de sangrado según el procedimiento endoscópico realizado, y siempre teniendo en cuenta si la técnica es demorable o no, serán fundamentales para tomar las decisiones más certeras.

Ante procedimientos diferibles por transitoriedad del tratamiento antitrombótico, es aconsejable esperar a la cul-

Tabla IX. Tiempo recomendado de suspensión de rivaroxabán y apixabán ante pacientes con bajo riesgo trombótico según aclaramiento de creatinina (CrCl) (5)

Rivaroxabán/apixabán	*CrCl > 90 ml/min*	*CrCl 60-90 ml/min*	*CrCl 30-59 ml/min*	*CrCl 15-29 ml/min*
Tiempo de suspensión (días)	1 día	2 días	3 días	4 días

minación del mismo, asegurando así menos riesgo de complicaciones. Si no es posible esperar el tiempo determinado para la finalización del tratamiento o si su administración no tiene prevista una finalización, la colaboración multidisciplinar entre cardiólogos, hematólogos y gastroenterólogos ofrecerá las mejores opciones de manejo de los fármacos antitrombóticos.

Por estos motivos es indemorable la elaboración de guías de práctica clínica para optimizar la suspensión y reintroducción del tratamiento antitrombótico en estos pacientes, especialmente con respecto a los NACO. Alberca de las Parras y cols. (1) han recopilado recientemente un documento que incluye recomendaciones avaladas por la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), un trabajo multidisciplinar que puede servir como guía para el manejo de estos fármacos en nuestros pacientes en la práctica clínica habitual. También es imprescindible que se desarrollen estudios con intención de conocer a fondo la fisiopatología de la hemorragia digestiva en pacientes que requieren de estos tratamientos, con el fin de desarrollar un antídoto para cada caso que revierta el efecto anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberca de las Parras F, Marín F, Roldán Schilling V, et al. Manejo de los fármacos antitrombóticos asociado a procedimientos endoscópicos. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:289-306.
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010;137:263-72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
3. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012; 33:1500 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr488
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369-429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
5. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013;368:2113-24. DOI: 10.1056/NEJMra1206531
6. Kleiman NS. Grabbing the horns of a dilemma: the duration of dual antiplatelet therapy after stent implantation. Circulation 2012;125:1967-70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102335
7. Van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. Am J Cardiol 2009;104:1229-34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.038
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:2(Supl.):e419S-e494S. [Erratum, Chest 2012; 142:1698-1704.] DOI: 10.1378/chest.11-2301
9. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2009;70:1060-70. DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.040
10. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al, European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2011;43:445-61. DOI: 10.1055/s-0030-1256317
11. Andreu García M. Manejo de la anticoagulación en la endoscopia terapéutica. GH continuada 2010;9:302-5.
12. Gandhi S, Narula N, Mosleh W, et al. Meta-analysis: colonoscopic pst-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapt. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:947-52. DOI: 10.1111/apt.12292
13. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardiaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Rev Esp Anestesiol Reanim. 2011;58(Supl. 1):1-16. DOI: 10.1016/S0034-9356(11)70047-0
14. Kimchi NA, Broide E, Scapa E, et al. Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations. Digestion 2007;75:36-45. DOI: 10.1159/000101565
15. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:187-95. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.020
16. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. American Collegeof Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (erratum in: Chest 2012;141:1129). Chest 2012;141(Supl.):e326S-e350S. DOI: 10.1378/chest.11-2298
17. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. Anesth Analg 2011;112:292-318. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318203f38d
18. Soff GA. A new generation of oral direct anticoagulants. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:569-74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242834
19. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of and antiplatelet therapy in patients undergoing anticoagulant endoscopic procedures. Gut 2008;57:1322-9. DOI: 10.1136/gut.2007.142497
20. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, et al.; participantes en el Foro de Consenso de la ESRA-España sobre «Fármacos que alteran la hemostasia». Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el periodo perioperatorio y técnicas invasivas. Rev Esp Anestesiol Reanim 2012;59:321-30. DOI: 10.1016/j.redar.2012.01.007
21. Desai J, Granger CB, Weitz JI, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. Gastrointest Endosc 2013;78:227-39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
22. Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. Int J Clin Pract 2012;66:53-63. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02809.x
23. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011;123:2363-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
24. FDA Advisory Committee. Dabigatran briefing document [Boehringer Ingelheim]. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (FDA). 2010:1-168.
25. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013;30:270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b
26. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. Clin Cardiol 2012;35:730-7. DOI: 10.1002/clc.22037
27. Nessel C, Mahaffey K, Piccini J, et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET AF trial. Chest J [Internet] 2012 Accessed Dec 4, 2012;142 (4_MeetingAbstracts):84A. DOI: 10.1378/chest.1388403