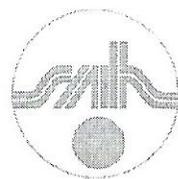


Capítulo de controversias en Hemostasia y Trombosis

Jorge Korin, Gonzalo Pombo,
Carlos Fondevila



ARTÍCULO
ESPECIAL

HEMATOLOGÍA, Vol. 4 N° 3: 117-124
Setiembre-Diciembre, 2000

CUÁNDO REINICIAR LOS ANTICOAGULANTES ORALES (AO) LUEGO DE UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA Y CUÁNDO LUEGO DE UNA HEMORRAGIA CEREBRAL?

INTRODUCCION:

Es fundamental considerar el motivo por el que el paciente está anticoagulado y si la posibilidad de un nuevo episodio de sangrado mayor con riesgo de vida es superior al riesgo trombótico, especialmente si se tiene en cuenta que los pacientes que ya han tenido un episodio de sangrado mayor tienen mayor riesgo de un segundo episodio hemorrágico.

Deben diferenciarse 3 grupos de patologías:

Enfermedad tromboembólica venosa reciente : si hay una contraindicación para anticoagulación la opción es un filtro de vena cava inferior.

Fibrilación Auricular crónica : si es un paciente con alto riesgo hemorrágico evaluar tratamientos alternativos como aspirina .

Reemplazo valvular mecánico: la conducta a seguir no está tan clara ya que no existen todavía sustitutos para reemplazar a los AO (Hay drogas en etapa experimental como antitrombóticos orales). Determinar el riesgo trombótico es muy importante ya que los modelos de válvulas más antiguos y la posición mitral pueden provocar hasta 22% de eventos trombóticos/año sin tratamiento anticoagulante y por el contrario los nuevos diseños han reducido la incidencia de complicaciones trombóticas a un 4% por año en los no tratados, los tratados con Aspirina 2% y 1% los que reciben AO.

Una hemorragia digestiva es por mucho la causa más frecuente de sangrado mayor (2/3 de los casos),

tiene con los cuidados adecuados una baja mortalidad, pero un alto índice de recaída hemorrágica. El sangrado cerebral es por el contrario la principal causa de muerte en pacientes anticoagulados con una frecuencia entre 0.2% y 1% / año y una mortalidad del 60%. Sin duda se debe revertir rápidamente el efecto anticoagulante pero cuándo reiniciar el tratamiento sin exponer la vida del paciente a un nuevo sangrado? Y debe reiniciarse con Heparina o directamente con los AO?

Dr JORGE KORIN:

«Nuestras horas son minutos cuando esperamos saber y siglos cuando sabemos lo que se puede aprender»

Con estos «Proverbios y cantares» de Antonio Machado puede a mi juicio iniciarse apropiadamente la primera controversia por dos razones: 1) la transparencia con la que denota mi frecuente ignorancia y 2) su musicalidad apta para la guitarra, instrumento indispensable cuando no se puede editorializar basándose en evidencia científica.

De todas maneras, es necesario evaluar para ambas localizaciones de hemorragia: A) La patología que motivó la anticoagulación; B) Las consecuencias del episodio de hemorragia; C) La detección de patología subyacente y otras causas concomitantes de hemorragia.

A) Como se mencionó en la introducción, la indicación de anticoagulación pudo haber sido:

-**Tromboembolismo venoso reciente (menor de 1 mes):** La expectativa de recurrencia luego de dos

semanas de tratamiento con heparina a dosis terapéutica para una TVP proximal es según un clásico estudio de Hull, del 47%. Esto plantea- si ha habido TEP en el episodio inicial- un riesgo de mortalidad por recurrencia que en el Registro Internacional de TEP (Estudio ICÓPER) es del 47% versus 11% en el TEP sin recurrencia. En este alto e inaceptable riesgo se basa la recomendación de colocar un filtro en vena cava inferior si ha habido TEP y no se puede anticoagular. En el caso de que el episodio inicial haya sido sin TEP, no hay consenso sobre la indicación de un filtro ante contraindicación de anticoagulación. Estaría más indicado si el paciente tiene patología cardiopulmonar previa que haga presumir que, si ocurre TEP luego de la suspensión de la anticoagulación, la mortalidad del episodio va a ser elevada. Es más discutible en cambio, la conveniencia de colocar un filtro permanente en un paciente con buen estado cardiopulmonar que tiene una TVP proximal sin TEP que no puede anticoagularse transitoriamente. Los filtros transitorios pueden constituir un avance en este sentido, pero no hay trabajos randomizados al respecto.

Si el período de anticoagulación interrumpido por hemorragia fue mayor de un mes y menor que lo planeado (por ejemplo, 6 meses) debe balancearse individualmente el riesgo de recurrencia versus el de la recidiva hemorrágica. Los datos del Estudio de la British Thoracic Society para pacientes tratados sólo durante 4 semanas son 7,8% de recurrencia, lo que permite inferir un riesgo de TEP fatal del 0,2%.

-Patología tromboembólica cardíaca sin prótesis valvulares: Si el paciente es de riesgo embólico moderado (4-6% anual) el paciente debería recibir profilaxis con antiagregantes plaquetarios una vez que la patología digestiva o cerebral hayan cesado de sangrar, estén identificadas y tratadas. No hay ensayos clínicos con clopidogrel en esta indicación, aunque sobre todo para pacientes con hemorragia digestiva alta, su perfil de toxicidad gastrointestinal se compara beneficiosamente con el de aspirina. En patologías de alto riesgo embólico (embolia previa, > 75 años, diabéticos, hipertensos, con valvulopatía, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, evidencias ecocardiográficas de trombos en la orejuela, lentitud de flujo auricular, ecos densos o placas complejas aórticas) el riesgo embólico anual es del 8-12%. Este es comparable al de una prótesis mecánica moderna en posición mitral. En estos pacientes podrían emplearse, luego de revertidos los dicumarínicos, con al menos 1 semana de evolución de la hemorragia y con la certeza de que ha cesado la misma, heparinas de bajo peso molecular a dosis intermedias (100 U anti Xa/kg/24 hs) (1) hasta que la decisión individual se incline por reiniciar los dicumarínicos (ver más aba-

jo) o cambiar por antiagregación plaquetaria exclusivamente.

- Prótesis valvulares: Es sabido que la mayor preocupación en cuanto al riesgo embólico por suspender transitoriamente la anticoagulación en caso de hemorragias mayores, comprende a los pacientes con prótesis en posición mitral, en especial si son modelos antiguos de Starr-Edwards y si ya ha habido previamente embolia o coexiste fibrilación auricular con mega-aurícula. Este conjunto de factores adversos puede llevar el riesgo embólico a cifras vecinas al 10% en períodos de 1-3 semanas

Las cifras del único estudio reciente, retrospectivo y con escaso número de pacientes son 23% de embolia durante el período en que se reanudó la anticoagulación con un INR más bajo que el anterior.(2) Estos autores insisten en otra revisión reciente en una rápida reversión con vitamina K 10 mg IV lenta y empleo de concentrados de complejo protrombínico 50 UI/kg (3). Si bien se sugiere recomenzar la anticoagulación luego del período agudo de hemorragia entre 3 y 19 días post hemorragia intracranéa, queda claro que no hay reglas fijas y que debe individualizarse la indicación. Tampoco hubo en esa serie pequeña de pacientes uniformidad en cuanto al empleo de heparina, vía y dosis (siempre subterapéuticas). La conducta de nuestro equipo es de aguardar al menos 14 días para una hemorragia intracranéa y al menos 7 para una hemorragia digestiva alta. En ambos casos, se debe controlar de cerca que no exista resangrado y que se haya tratado adecuadamente la lesión a nivel digestivo -si la hubiere-, que si existe una endocarditis bacteriana, está suficientemente controlada con tratamiento ATB, y que no haya una malformación vascular cerebral identificada por angiorresonancia, susceptible de tratamiento específico.

Una comunicación personal del Dr AG Turpie en una encuesta realizada por el Grupo CAHT al respecto mostró una conducta virtualmente idéntica. Merece señalarse aquí nuevamente la posibilidad de emplear heparinas de bajo PM en este contexto pasado el período agudo de al menos 1 semana (1)

Con referencia a hemorragias digestivas, otra serie de escaso número de pacientes (4) revela que 2/3 de los pacientes anticoagulados con hemorragia mayor que amenaza la vida, tuvieron localización gastrointestinal de la misma. El INR era supratrapéutico en la mitad de los mismos, y pese a reiniciar con INR más bajos, la recidiva de hemorragia ocurrió en más del 50% de los pacientes, con una incidencia de embolia del 8% durante el período agudo.

B) Consecuencias del episodio de hemorragia y C) Detección de patología subyacente y otras causas concomitantes de hemorragia: La hemorragia intracra-

neana en pacientes anticoagulados acarrea una mortalidad superior al 50%, es de tipo progresivo en la mitad de los casos, y deja secuelas que provocan dependencia en más de la mitad de los sobrevivientes. En menos del 10% de los pacientes suele hallarse una patología cerebral primariamente sangrante como tumores, malformaciones vasculares, angiopatía amiloide, etc. El grado de secuela puede constituir un factor a considerar cuando se evalúe el tipo de profilaxis antitrombótica a utilizar luego del episodio, especialmente si hay recursos alternativos a la anticoagulación como la aspirina para la patología de ese individuo.

En cambio, la hemorragia digestiva en pacientes anticoagulados es raramente fatal si se emplean los recursos terapéuticos apropiados, pero con elevada tendencia a la repetición. Esto obliga a identificar y tratar apropiadamente causas locales de hemorragia que suelen encontrarse al menos en la mitad de los individuos. Sin embargo, algunas de estas patologías gastrointestinales como angiodisplasias o tumores de intestino delgado continúan desafiando los recursos diagnósticos más sofisticados.

Otras consideraciones que influyen el juicio valorativo del reinicio de anticoagulación son la coexistencia de causas hemorráparas como INR elevado sin motivo aparente en el momento del episodio, la tendencia a fluctuaciones del INR en ese paciente, la existencia de medicación concomitante como aspirina o anti-inflamatorios no esteroides, la presencia y reversibilidad de situaciones clínicas que aumentan el riesgo hemorrágico como insuficiencia cardíaca, fallo renal o hepático, hipertensión mal controlada, etc. Todas estas condiciones deberán, en lo posible, haberse revertido y prevenida su reaparición para el momento de la reinstauración de la anticoagulación oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harenberg J, Huhle G, Piazzolo L, Giese Ch, Heene DL. Long term anticoagulation with adverse events to oral anticoagulants using low-molecular weight heparin. *Semin in Thromb Hemost* 1997;23:2, 167-172
2. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: A 2-year follow-up. *British J Haematol* 1998; 103: 1064-1066
3. Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998; 12: 35-44
4. White RH, Mc Kittrick T, Takakuwa J, Callahan C, Mc Donell M y col. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Int Med* 1996; 156: 1197-1201

Dr GONZALO POMBO

-**Sangrado digestivo:** El riesgo de hemorragias (fatales, mayores, menores) bajo ACO (en %/año), ha

sido reportada con la siguiente frecuencia: 0.6, 3.0, 9.6, así como 0.2, 1.1, 6.2, respectivamente, según dos estudios. (1, 2)

El mismo varía según: el tipo de patología, intensidad de ACO (INR), la edad, historia de stroke o sangrado gastrointestinal (GI), patología co-mórbida específica (infarto de miocardio, insuficiencia renal, anemia), trauma o cirugía reciente, performance status, índice de masa corporal. Dichos parámetros surgen del análisis de diferentes "scores" de riesgo de sangrado. A los mismos debería agregarse, la "polifarmacia", especialmente en ancianos, sobre todo lo referente a antiinflamatorios y corticoides; y ciertos hábitos, como el alcohol, para el cuál posiblemente exista un subregistro de dicho dato. El riesgo de sangrado bajo ACO, es aproximadamente 10 veces mayor dentro del primer año del inicio de la terapia.

En el estudio de White y cols, la incidencia de sangrado potencialmente fatal, representó 0.8 %/año, siendo la localización GI la responsable de los 2/3 de los casos, donde aproximadamente la 1/2 de ellos tenía antecedentes de úlcera péptica o HD previa (3).

En la literatura se cita aproximadamente un 10 % de pacientes que se presentan con hemorragia digestiva, en los cuales no se localiza fuente de sangrado, y un elevado número de estos pacientes tienen el antecedente de ingesta de antiinflamatorios o anticoagulantes orales (4).

El sangrado GI, al igual que el genitourinario, aún con niveles de INR elevados, pueden revelar patología oculta subyacente en aproximadamente un 30 %.

En el paciente que presentó una HD, bajo anticoagulación, se debe considerar:

Lesión subyacente responsable de la misma (aunque existen reportes en los cuales no justifican investigar lesión, en caso que el INR sea excesivamente prolongado al momento del evento(5).

Severidad de la hemorragia.

Primer episodio o recurrencia.

Factor precipitante (drogas, alcohol, INR elevado).

Posibilidad de curación.

Potencialidad de recurrencia.

Condición co-mórbida asociada.

Riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante. Sobre todo en pacientes considerados de alto riesgo tromboembólico (prótesis valvulares mecánicas, tromboembolismo venoso (TEV) recurrente, TEV dentro del mes de ocurrido)

En ausencia de sistemática al respecto, y considerando la heterogeneidad de la población en cuestión, la conducta a adoptar debe ser personalizada, teniendo presente:

1) Evaluación del riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante, acorde a la patología del paciente.

Reinicio: una vez cedido el sangrado, y confirmada la no actividad de la lesión (si la hubo) y/o en vías de curación.

Anticoagulación: reiniciar con ACO directamente (salvo déficit de proteína C o S), a un INR menor (mínimo 2 - 3). Evitar el empleo de antiagregantes plaquetarios. El rol de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como alternativa o su empleo conjunto con ACO, no ha sido adecuadamente evaluado en la prevención del tromboembolismo arterial, en comparación con el venoso. La posibilidad de un menor riesgo de sangrado, representa una hipótesis, que en la práctica no es del todo real. Tal vez represente una alternativa terapéutica válida, sobretudo al momento de la reinstauración de la anticoagulación.

Evitar la recidiva hemorrágica: considerar algunos aspectos prácticos:

Dependientes de la conducta antitrombótica:
Intensidad de anticoagulación (INR menor).
Asociación de antiagregantes plaquetarios.
Patología/s asociadas.

Monitoreo de anticoagulación más frecuente, sobre todo para los pacientes añosos.

Dependientes de la patología gastroenterológica:
Drogas: AINES, corticoides.
Hábitos (alcohol).

Erradicación de *Helicobacter Pylori*.

Métodos de resorte quirúrgico: tendientes a la solución definitiva del problema, especialmente para aquellos de alto riesgo tromboembólico y/o con episodios hemorrágicos recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Seth Landefeld C, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-328.
2. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al., on behalf of the Italian Study on Complications of Oral Anticoagulation Therapy (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428.
3. White RH, McKittrick T, Takakura J, Callahan C, McDonell M, Fihn Sand the National Consortium of Anticoagulation Clinics. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1197-1201.
4. Grunder S, Straumann A, Pirovino M. Gastrointestinal hemorrhage of unknown origin. *Schweiz-Med-Wochenschr*. 1998; 128: 846-9.
5. Hirsh J. Council on Thrombosis AHA. *Circulation* 1996; 93: 2212-45.

- **Sangrado cerebral:** La incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico, en pacientes anticoagulados, es de 0.25 - 1.1 %/año, representando 7 - 10 veces más que en la población no anticoagulada (1). La manifestación más común, en este grupo de pacientes, es la hemorragia intracerebral, asociándose la misma a excesiva anticoagulación en el 10

-50 % de los casos. La gran mayoría de estos eventos suelen ser fatales, pues se evidencia un mayor aumento volumétrico de la lesión dentro de las primeras 24 horas; la urgente restauración de la hemostasia lleva a una disminución de la morbimortalidad en este grupo particular de pacientes.

Se mencionan como factores de riesgo para (HC):
Edad avanzada (> 75 años).

Inestabilidad de la anticoagulación.

INR elevados.

Reciente inicio de la anticoagulación.

Concomitancia de algunas de las siguientes patologías: insuficiencia cardíaca, renal, hepática o enfermedad cerebrovascular.

Consideración especial merecen los ACV isquémicos/embólicos que sufren transformación hemorrágica, la cual ocurre en hasta un 70 %, dentro de los 2 - 4 días (2); sin embargo con el empleo de MNR, puede observarse hasta las 3 semanas de ocurrido (4). La expresión del mismo va desde el petequiado cortical al hematoma confluyente. Deterioro clínico neurológico se reporta en el 17 % de los stroke que sufren esta transformación, la cual puede estar en relación al efecto de masa, pero principalmente se deben al tamaño del infarto. Algunos autores han reportado no influencia de la hipertensión arterial, ni de la anticoagulación en dicha transformación (2).

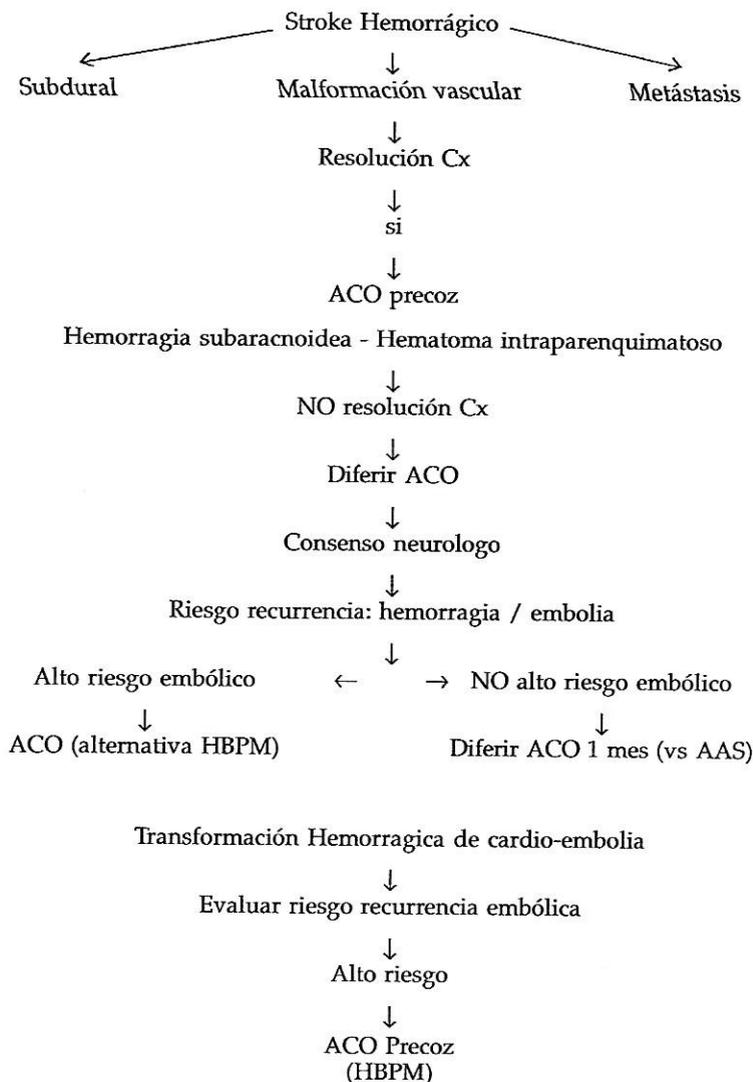
La tasa de embolismo recurrente depende de la patología de base. Así se citan cifras globales: 18 % en las primeras 48 horas, 45 % en la primer semana (4), y 12 % a las dos semanas (5). En estudios observacionales, el riesgo de recurrencia de ACV isquémico en pacientes con fibrilación auricular, dentro de las primeras dos semanas, es de alrededor del 10 - 20 %. El estudio HAEST, comparando HBPM vs AAS, fué del 8.5 % vs 7.5 %, respectivamente, durante los primeros 14 días de tratamiento; tampoco se observaron diferencias en hemorragia cerebral (sintomáticas y asintomáticas), mortalidad o TEV (6).

Con respecto a las metástasis cerebrales, las del carcinoma renal y del melanoma, son las más propensas a sangrar.

No existe consenso al respecto para el re/inicio de la anticoagulación en los pacientes que han presentado un evento hemorrágico cerebral. Algunos lineamientos merecen ser tomados en cuenta:

El "timing" del reinicio va a depender de la situación que motiva la anticoagulación (riesgo de recurrencia), y la magnitud del evento hemorrágico, así como la posibilidad de revertir la causa de la hemorragia.

No anticoagulación inmediata en los pacientes con infartos grandes (> 5 cm) y/o con efecto de masa. Se sugiere esperar 4 días (4), y para otros 7-10 días (3).



Aquellos pasibles de resolución quirúrgica, reiniciar anticoagulación una vez corregida la causa de la hemorragia.

Una opción, no convalidada, pero de uso cada vez más frecuente en la práctica diaria, es el empleo de la HBPM, como método alternativo a los ACO, por un corto período, hasta la reinstauración de estos últimos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hart RG. Boop BS. Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 28:1471-77.
2. Oppenheimer S. Hachinski V. Complications of acute stroke. *Lancet* 1992; 339:721-27.
3. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339:589-94.
4. Hill MD. Hachinski V. Stroke treatment time is brain. *Lancet* 1998; 352:10-14.
5. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43:71-84.
6. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low molecular

weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double blind randomised study. *Lancet* 2000;355:1205-10.

Dr CARLOS FONDEVILA:

- **Sangrado digestivo:** Una semana después de no tener más evidencias de sangrado. Los pacientes con alto riesgo tromboembólico deberán recibir alguna forma de profilaxis durante el tiempo que dure la suspensión de los dicumarínicos.

Fundamentación:

La hemorragia (mayor y fatal) es la complicación más temible de la AOC, y se observa en 20 a 30 por mil pacientes tratados al año.

El 50% de estos sangrados corresponde al aparato digestivo, con una mortalidad baja y una elevada recurrencia. La mortalidad y la recurrencia no son diferentes de lo observado en pacientes no

anticoagulados. La mayoría de los episodios (especialmente en casos de HDA) ocurre en rango adecuado de anticoagulación. En el 50% de los sangrados, el origen es alto; en el 30%, se trata de HDB y un 20% de los episodios permanece sin diagnóstico. En estos casos, sobre todo si la clínica es orientadora de un origen bajo, suelen evidenciarse tiempos de protrombina excedidos, atribuyéndose el sangrado simplemente al estatus de anticoagulado del paciente.

En casos de HDA, y con el empleo de FEDA se llega a diagnóstico etiológico en el 83% de los episodios (versus 92% en no anticoagulados); en esta localización, la posibilidad de encontrar organicidad es independiente del RIN: detectándose en el 83% y el 81% de los pacientes cuyo RIN cercano al episodio estaba en rango o excedido, respectivamente. El 50% de los diagnósticos corresponde a enfermedad ulcerosa. La respuesta al tratamiento es en todo similar a la observada en pacientes no anticoagulados, provisto que el RIN inicial fuera menor de 2.5.

En los casos de HDB, sólo se llega a diagnóstico en el 50% de los episodios. El uso de FCC no ha aumentado significativamente esta cifra. Las causas más habituales de sangrado bajo han sido las neoplasias y los pólipos. Cuando no se identifica la causa, a diferencia de lo observado en HDA, resulta frecuente encontrar un nivel de anticoagulación excesivo.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes que quedaron sin poder precisar el sitio de sangrado (17-20%, versus 8% en población no anticoagulada), es similar al del resto de la población.

El manejo de la anticoagulación descrito en las distintas series publicadas fue muy variado. Algunos pacientes recibieron vitamina K o PFC, mientras que en otros simplemente se suspendió el dicumarínico. Aproximadamente un tercio de los pacientes, considerados de alto riesgo trombótico, (generalmente valvulares) recibieron heparina endovenosa o subcu-

tánea desde las primeras 24-48 horas. La anticoagulación oral fue reiniciada en promedio, 5-7 días después del episodio. Si bien se ha sugerido que, aquellos pacientes que reanudarán la anticoagulación, debieran tener la confirmación endoscópica de la curación de la lesión, los beneficios de tal conducta no han sido demostrados en estudio alguno. El resangrado observado fue del 9% (versus 8% en no anticoagulados). A dos años, el resangrado fue del 50% (1/3 dentro del año). A fin de reducir el resangrado, se ha sugerido la adopción de medidas generales: evitar el alcohol y el consumo de AINE y tratar el *Helicobacter pylori*.

La mortalidad observada ha sido cercana al 2% y debida, usualmente, a complicaciones tromboembólicas (especialmente en pacientes valvulares) durante el período en que la anticoagulación permaneció suspendida. A largo plazo, el riesgo alejado de tromboembolismo no está aumentado (8% a 4 años). Podemos considerar que el riesgo tromboembólico correspondiente a una semana de suspensión de los anticoagulantes (estimado a partir del riesgo total que la literatura indica para cada patología) es insignificante salvo para los 3 primeros meses luego de una TVP y el primer mes luego de un embolismo arterial (Tabla 1). En estos casos deberá utilizarse alguna estrategia antitrombótica durante el tiempo de suspensión de la anticoagulación convencional, incluyendo filtros (transitorios) en VCI o el uso de heparina corriente SC en dosis fijas o ajustando el APTT a valores ligeramente prolongados. La información brindada por las distintas publicaciones respecto al nivel de heparinización buscado o logrado es escasa. Tampoco abundan las referencias respecto a la aparición de (re)sangrado asociado a esta forma de heparinización, aunque la impresión que queda es que el comportamiento fue similar al de los pacientes que no recibieron profilaxis y que no hubo aumento del sangrado.

Tabla 1. Riesgo de tromboembolismo calculado para una semana de suspensión del tratamiento anticoagulante.

	frecuencia x c/ cien pacientes		
	riesgo/período	riesgo semanal	riesgo absoluto
TVP (primer mes)	40/mes	1/4	10
TVP (2do y 3er mes)	10/2 meses	1/8	1.25
TVP espontánea (6to al 24to mes)	10/18 meses	1/18	0.56
TVP espontánea (a partir de los 24 meses)	4/año	1/52	0.08
TVP recurrente	15/año	1/52	0.3
Embolismo arterial (primer mes)	15/mes	1/4	3.8
FANV	5/año	1/52	0.1
FANV c/embolismo previo	12/año	1/52	0.2
Prótesis mecánica de bola (anual)	hasta 20	1/52	0.4
Prótesis mecánica de doble hoja (anual)	2-4	1/52	0.04-0.08

Respecto de las HBPM, no hay experiencia suficiente que permita preferir su uso como agentes más seguros en pacientes con sangrado activo, habiéndose publicado fracasos en pacientes valvulares; además, la falta de un método de laboratorio sencillo que permita valorar la intensidad de la anticoagulación, podría ser un problema en el paciente sangrante.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilcox CM & Truss CD. gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. *Am J Med* 1988, 84:683.
2. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994, 35:464.
3. Kearon C. Perioperative management of long term anticoagulation. *Sem Thromb Haemostas* 1998, 24:77.

- **Sangrado Cerebral:** Entre una y tres semanas, en caso de sangrado idiopático. Cuanto menor sea la lesión, mayor el RIN asociado al evento y mayor el riesgo tromboembólico del paciente, menor será el tiempo sin anticoagulación.

En casos secundarios o que requirieron neurocirugía, esperarí a al menos dos semanas después de la resolución de la causa orgánica subyacente.

Fundamentación:

La hemorragia en SNC es la más grave complicación del tratamiento anticoagulante, con una prevalencia de 0.2 a 1.1%/año. El riesgo relativo de sangrado en SNC respecto de la población no anticoagulada es de 7 a 10, siendo especialmente alto en población anciana. El sangrado puede adoptar distintas formas: hematoma subdural (HSD), hematoma intraparenquimatoso (HIP) o hemorragia subaracnoidea.

Del 30 al 60% de las hemorragias del SNC en anticoagulados son HIP (versus 10% en no anticoagulados). La mortalidad es elevada, cercana a 2/3 de los pacientes y mayor a lo observado en no anticoagulados. La progresión del sangrado inicial (durante las primeras veinticuatro horas) es frecuente (50% versus 10% en no anticoagulados) lo que sugiere como explicación, para la elevada mortalidad, el mayor volumen de sangre extravasado, especialmente en sangrados supratentoriales (60 cc versus 38 cc en no anticoagulados). Esta característica justifica la reversión inmediata de la anticoagulación a pesar del hecho que, al menos el 50% de los episodios de sangrado, ocurren mientras el paciente se encuentra en el rango adecuado.

El 30% de los episodios de sangrado en SNC asociados a anticoagulación corresponde a HSD, con una prevalencia de 0.2%/año. La mayoría de los pacientes son añosos. Sólo el 15-25% de los pacientes se pre-

senta con niveles de anticoagulación excesivos. El 50% tenía el antecedente de traumatismo de cráneo, muchas veces mínimo. De esto se deduce cuán poco puede hacerse para evitar esta complicación que presenta una mortalidad del 13 al 20%. A diferencia de lo publicado para HIP, no parece existir una asociación entre el volumen del hematoma subdural y la intensidad de la anticoagulación. De todos modos, la reversión farmacológica de la anticoagulación está indicada en aquellos hematomas grandes que requerirán drenaje quirúrgico, mientras que la reversión espontánea podría ser suficiente en aquellos hematomas pequeños mínimamente sintomáticos.

Si bien la historia natural de la hemorragia intracerebral sugiere que se trata de un evento monofásico, donde el resangrado es infrecuente, desconocemos si esto es también válido para los episodios asociados al uso de anticoagulantes así como carecemos de estudios prospectivos que determinen el riesgo de resangrado al reanudar la anticoagulación. Antes de reiniciar la anticoagulación, será necesaria una reevaluación cuidadosa del riesgo tromboembólico futuro, estableciendo en cada caso el menor RIN útil y evaluando el costo versus beneficio.

El paciente cuyo sangrado se sospeche secundario a embolismo o a trombosis venosa cerebral o donde se haya identificado un factor de riesgo transitorio (HTA, traumatismo, anticoagulación excesiva) anticipa un bajo riesgo de resangrado o un elevado riesgo de recurrencia embólica, favoreciéndose la reanudación temprana (7-14 días) del tratamiento anticoagulante. Carecemos de estudios que indiquen a partir de qué valor de RIN puede considerarse al episodio de sangrado como «esperable» y atribuible sólo al exceso de anticoagulación.

En cambio, el riesgo de resangrado podría ser mayor en aquellos casos donde no pudo identificarse una causa o ante la presencia de malformaciones vasculares o tumores (mientras no se resuelvan). También cuando se sospecha angiopatía amiloide como única causa (responsable de 1/3 del sangrado intracraneal en ancianos). El temor a que "la anticoagulación haya sido toda la enfermedad" y el riesgo de recurrencia que ello implica, dificultan decidir cuando reiniciar la anticoagulación convencional y qué profilaxis emplear mientras tanto. En una revisión reciente sobre las causas de sangrado intracraneal en pacientes anticoagulados, el punto de la reanudación del tratamiento fue tratado con frases como «cuando la condición clínica lo permita» o «el momento de la re-anticoagulación dependerá de una estrecha relación entre las diferentes especialidades». La escasa experiencia publicada (en su mayoría proveniente de pacientes con prótesis cardíaca mecánica) sugiere, sin embargo, que el resangrado no es frecuente y fa-

vorece la reanudación de la anticoagulación provisto que el efecto de masa haya desaparecido. En las diferentes publicaciones, la anticoagulación oral fue reanudada luego de 5-7, 10 y 19 días. Estas pautas podrían trasladarse al manejo de episodios de sangrado cerebral idiopático que ocurran en otras situaciones de alto riesgo embólico. La heparina corriente endovenosa ha sido la droga más utilizada durante la reanudación del tratamiento anticoagulante ya que su corta vida media permite rápidos ajustes de dosis. No está claro si es necesario, o si resulta seguro, emplear alguna forma de profilaxis transitoriamente y mientras no se reanude la anticoagulación plena. Las opciones «seguras» incluyen la colocación de un filtro transitorio en VCI en casos de TVP recientes o el empleo de aspirina (que aumenta el sangrado cerebral respecto a placebo en 0.1% anual) en caso de embolismo asociado a FA. El uso de heparina corriente en dosis fijas subcutáneas (¿es eficaz en el grupo de alto riesgo tromboembólico? ¿está justificada en otras situaciones clínicas de menor riesgo?) no agravó el sangrado cerebral en un estudio realizado en pacientes con ACV hemorrágico. Sin embargo, el estudio IST empleando dosis mayores (12500 U dos veces al día) en pacientes con ACV isquémico mostró un aumento significativo del sangrado intracraneal.

SUMMARY:

Patients with gastrointestinal bleeding and high risk thromboembolic disease (as in the first three months after a DVT or the first month after an arterial embolism), should re-start anticoagulation with heparin, low dose, either iv or sc as soon as bleeding has stopped.

Oral anticoagulants could be started a week after bleeding. There is not enough experience with LMWH (100 U anti Xa/kg-day), but it's more difficult to reverse while bleeding and renders it unsafe. Patients with acute Pulmonary embolism in their first month of treatment should be offered a inferior cava filter as a first option. Patients under anticoagulation with a moderate risk cardioembolic disease should switch to aspirin 325 mg per day plus gastroprotection, until the bleeding risk had disappeared.

There is no need to confirm that the bleeding disease (such as peptic ulcer) is cured before recommence anticoagulation. We suggest some general recommendations such as no alcohol or antiinflammatory drugs, treatment of *Helicobacter Pylori*, to target the INR at a lower level, and perhaps, to check anticoagulation more frequently.

In a CNS bleeding in high risk thromboembolic patients, if there is an associated bleeding factor such as hypertension, trauma, INR higher than 5 or a stroke with haemorrhagic transformation, recommence anticoagulation after 7 - 14 days with iv heparin, and then oral anticoagulants at least 2 weeks after the bleeding episode. If the CNS bleeding is spontaneous, or associated with a tumor, a vascular malformation, or amyloidosis, then recommence anticoagulation only in very high risk patients and after 14 - 21 days of the acute episode. Moderate risk

patients should wait at least a month until reiniciate anticoagulation. Finally, always reiniciate anticoagulation with the consent of the neurologist.

Key words: Oral anticoagulants, SNC and gastrointestinal bleeding

BIBLIOGRAFÍA

1. Kase C, Robinson Kstein R et al. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1985, 35:943.
2. Hart R, Boop B, Anderson D. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. *Stroke* 1995, 26:1471.
3. Butler AC & Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Reviews* 1998, 12:35.

CONCLUSIONES:

Ante una hemorragia digestiva, en pacientes con muy alto riesgo tromboembólico (los primeros 3 meses de una TVP o el primer mes de una embolia arterial) una vez que se detuvo el sangrado podrían reiniciar anticoagulación iv o sc a las 24 -48 hs con heparina en dosis fija o con ajuste del KPTT ligeramente por encima del normal. Los anticoagulantes orales se reiniciarían a los 7 días. Las HBPM dosis 100 U antiXa/kg/día podrían ser una alternativa para la heparina pero no hay trabajos que demuestren un mejor perfil de seguridad y la reversión rápida del efecto anticoagulante en caso de resangrado es más difícil.

Los pacientes con TEP diagnosticado en el último mes deberían recibir un filtro de vena cava inferior como primera alternativa. Los anticoagulados por patología embólica cardíaca con riesgo moderado podrían pasar a AAS 325 mg y gastroprotección hasta la cura de la causa del sangrado o en forma definitiva, dependiendo del riesgo individual.

Se sugieren medidas generales como evitar la ingesta de alcohol o AINES, tratamiento del *Helicobacter pylori*, tener un RIN menor como target, monitoreo de la coagulación más frecuente.

No se considera necesario demostrar la curación del sitio de sangrado para reiniciar la anticoagulación.

Ante un sangrado en SNC, en pacientes con alto riesgo embólico si es un sangrado asociado a un factor de riesgo transitorio como HTA, traumatismo, RIN elevado, o transformación hemorrágica de una embolia, reanudar la anticoagulación a los 7-14 días con heparina iv y pasar a dicumarínicos al menos a las 2 semanas. Si el sangrado es espontáneo o secundario a una malformación vascular, tumor o angiopatía amiloide, solo reanudar en pacientes con muy alto riesgo embólico a los 14- 21 días. Los pacientes con riesgo embólico moderado a bajo diferir el reinicio de la anticoagulación 1 mes.

Siempre reiniciar la anticoagulación con el consentimiento del neurólogo.