

El Manejo de los Agentes Antitrombóticos para pacientes sometidos a Endoscopia Gastrointestinal (GI)

Preparado por: EL COMITÉ DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE ESTANDARES DE PRACTICA PARA ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL (ASGE)

Ruben D. Acosta, MD, Neena S. Abraham, MD, MSCE, FASGE (experto de contenido invitado, miembro ad hoc), Vinay Chandrasekhara, MD, Krishnavel V. Chathadi, MD, Dayna S. Early, MD, FASGE, Mohamad A. Eloubeidi, MD, MHS, FASGE, John A. Evans, MD, Ashley L. Faulx, MD, FASGE, Deborah A. Fisher, MD, MHS, FASGE, Lisa Fonkalsrud, BSN, RN, CGRN, Joo Ha Hwang, MD, PhD, FASGE, Mouen A. Khashab, MD, Jenifer R. Lightdale, MD, MPH, FASGE, V. Raman Muthusamy, MD, FASGE, Shabana F. Pasha, MD, John R. Saltzman, MD, FASGE, Aasma Shaukat, MD, MPH, FASGE, Amandeep K. Shergill, MD, Amy Wang, MD, Brooks D. Cash, MD, FASGE, previous Committee Chair, John M. DeWitt, MD, FASGE, Chair

Este documento fue revisado y aprobado por la Directiva de la Sociedad Americana par Endoscopia Gastrointestinal.

Esto es uno de una serie de declaraciones que discute el uso de endoscopia gastro intestinal (GI) en situaciones clínicas comunes. El Comité de Práctica de Estándares de la Sociedad Americana para Endoscopia Gastrointestinal "The Standards of Practice Committee for Gastrointestinal Endoscopy" (ASGE) preparó este texto. Durante la preparación de este texto se realizó una investigación por medio de literatura médica usando PubMed y el Cochrane Base de Datos, con fechas de investigación desde agosto 1966 hasta diciembre 2014. Referencias adicionales se obtuvieron de bibliografías de los artículos identificados y de las recomendaciones de consultores expertos. Cuando hay datos limitados o no existen datos de ensayos prospectivos bien diseñados, se hace hincapié en los resultados de grandes series e informes de expertos reconocidos. Guías para el uso adecuado de la endoscopia se basan en una revisión crítica de los datos disponibles y el consenso de los expertos en el momento en que se redactan las guías. Se puede necesitar más estudios controlados para clarificar aspectos de estas guías. Las guías pueden ser revisadas según sea necesario para tener en cuenta los cambios en la tecnología, nuevos datos, u otros aspectos de la práctica clínica. Las recomendaciones fueron basadas en estudios revisados y se calificaron según la fuerza de la evidencia de respaldo (Tabla 1).¹

Esta guía pretende ser un dispositivo educativo para proporcionar información que pueda ayudar a los endoscopistas a brindar atención a los pacientes. Esta guía no es una regla y no debe interpretarse como un estándar legal de atención o que alienta, defiende, requiere o desalienta ningún tratamiento en particular. Decisiones clínicas en cualquier caso particular implican un análisis complejo de la condición del paciente y los cursos de de acción disponibles. Por lo tanto, las consideraciones clínicas pueden llevar al endoscopista a

Derecho de autor © 2016 por la American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00

Esta guía se publicará en el sitio web de ASGE y SIED hasta el 31 de marzo de 2022

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.09.035>

www.giejournal.org

tomar un curso de acción que varía de estas guías.

La terapia antitrombótica se usa para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con condiciones como fibrilación auricular (AF), síndrome coronario agudo (ACS), trombosis venosa profunda (DVT), estados hipercoagulables y endoprótesis. Los antitrombóticos incluyen medicamentos clasificados como anticoagulantes o agentes antiplaquetarios (APAs). Los anticoagulantes evitan la coagulación de sangre al interferir con la cascada de coagulación nativa e incluye las 4 siguientes clases de drogas: los antagonistas de la Vitamina K (eg, warfarina), derivados de heparina (eg, no fraccionada [UFH] y de peso molecular bajo [LMWH], fondaparinux [Arixtra, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC USA]), Inhibidores del factor directo Xa (eg, rivaroxaban [Xarelto, Janssen Pharmaceuticals, Inc., Raritan, NJ, USA], apixaban [Eliquis, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA], edoxaban [Savaysa, Daiichi Sankyo Co. LTD, Tokyo, Japan]), e inhibidor directo de la trombina (eg, Dabigatran [Pradaxa, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, Ridgefield, Conn. USA] hirudine, argatraban [Acova, Abbott Laboratories, North Chicago, Ill, USA]). Los APAs disminuyen la agregación de las plaquetas, previniendo la formación de trombos. Los APAs incluyen los tienopiridinas (eg., clopidogrel, [Plavix, Bristol-Myers Squibb Company/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Bridgewater, NJ, USA], prasugrel [Effient, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind, USA], ticlopidine [Ticlid, Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ, USA], y ticagrelor [Brillinta, AstraZeneca, Wilmington, Del, USA], El inhibidor del receptor-1 activado por proteasa Vorapaxar (PAR-1) [Zontivity, Merck Sharp & Dohme Corp, Whitehouse Station, NJ, USA], inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (inhibidores de GP IIb/IIIa) (eg, abciximab [ReoPro, Elli Lilly and Company, Indianapolis, Ind, USA], eptifibatide [Integrilin, Merck Sharp & Dohme Corp, Whitehouse Station, NJ, USA], y tirofiban [Aggrastat, Medicure Pharma, Inc. Somerset, NJ, USA]), aspirina (ácido acetilsalicílico [ASA]), y fármacos

TABLA 1. Sistema para evaluar la calidad de las guías

Evidencia	Definición	Símbolo
Alta Calidad	La investigación adicional es improbable que cambie la confianza en el efecto estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada calidad	La investigación adicional es probable que tenga un importante impacto en la confianza de la estimación del efecto y podría cambiar la estimación.	⊕⊕⊕○
Baja calidad	La investigación adicional es muy probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza del estimado del efecto y probablemente cambie el estimado.	⊕⊕○○
Muy baja calidad	Cualquier estimado del efecto es muy incierto.	⊕○○○

Adapted from Guyatt et al.¹**TABLA 2. Drogas antitrombóticas: duración de la acción y abordaje a la reversión si esta indicado**

Clase de Droga	Agente Específico	Duración de Acción	Abordaje a la reversión basado en la urgencia del procedimiento	
			Electivo	Urgente
Antiplaquetarios	Aspirina	7-10 días	NA	Suspender se pueden administrar plaquetas
	AINES's	Varia	NA	Suspender
	Dipyridamole (Persantine)	2-3 días	Suspender	Suspender
	Cilostazol (Pletal, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan)	2 días	Suspender	Suspender
	Thienopyridines: clopidogrel (Plavix) prasugrel (Effient) ticlopidine (Ticlid) ticagrelor (Brilinta)	5-7 días: clopidogrel, 3-5 días: ticagrelor 5-7 días : prasugrel 10-14 días ⁹⁸ : ticlopidine	Suspender	Suspender
PAR-1 inhibitor: vorapaxar (Zontivity)	GP1Ib/IIIa inhibitors: tirofiban (Aggrastat) abciximab (ReoPro) eptifibatide (Integrilin)	tirofiban 1-2 segundos abciximab: 24 horas eptifibatide: 4 horas	NA	Suspender Hemodialisis: tirofiban
	PAR-1 inhibitor: vorapaxar (Zontivity)	5-13 días	Suspender	Suspender
	Anticoagulants	Warfarina (Coumadin)	5 días	Suspender
Anticoagulants	Herparina no fraccionada	IV 2-6 horas SQ 12-24 horas	Suspender	Sulfato de Protamina* (parcia)
	Heparina BP enoxaparin (Lovenox) dalteparin (Fragmin, Pfizer Inc, New York, NY, USA)	24 horas	Suspender	Sulfato de Protamina, considerar rVIIa
	Fondaparinux (Arixtra)	36-48 horas		Sulfato de Protamina, considerar rVIIa
	Inhibidor directo del Xa: rivaroxaban (Xarelto) apixaban (Eliquis) edoxaban (Savaysa)	Ver Tablas 7 y 8	Suspender	Carbon(Si la ingesta fue hace 2-3 horas); Concentrado de Protromibna Activado o no activado
	Inhibidor directo de la Trombina, oral: dabigatran (Pradaxa) IV: Desirudin (Iprivask, Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, NJ, USA)	Ver Table 9	Suspender	Carbon activado (si la ingesta fue hace 2-3 horas); Concentrado de Protrombina activado o no activado en HD

AINES's Drogas antiinflamatorias no Esteroides; NA no aplica; HD, hemodialisis; PCC, Complejo Concentrado de Protrombina; rVIIa, Factor recombinante VIIa.

*Precaución : Puede causar hipotensión severa y anafilaxia.

antiinflamatorios no esteroideos. La duración de la acción y las rutas de reversión para las clases de fármacos antitrombóticos se describen en la [Tabla 2](#).

Eventos adversos de terapia antitrombótico incluyen sangramiento gastro intestinal (GI),^{2,3} y su uso aumenta el riesgo de hemorragia después de algunas intervenciones endoscópicas.⁴⁻⁶ Para pacientes que toman estos medicamentos que requieren endoscopia, se debe considerar los siguientes factores importantes: (1) la urgencia del procedimiento, (2) el riesgo de sangrado del procedimiento, (3) el efecto de los antitrombóticos

sobre el riesgo de hemorragia, y (4) el riesgo de un evento tromboembólico relacionado con la interrupción peri operatoria de agentes antitrombóticos.⁷

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO

Los procedimientos endoscópicos comunes varían en su potencial para inducir sangrado, y estos se han descrito en otras guías de ASGE ([Tabla 3](#)).⁸ Se han realizado estudios sobre los riesgos de sangrado post procedimiento en pacientes que no están en regímenes antitrombóticos complejos nuevos, por ende, no reflejan con la precisión

Tabla 3. Riesgo del Procedimiento de Sangrado (General)

Procedimientos de Alto Riesgo	Procedimientos de Bajo Riesgo
Polipectomía	Diagnosticos (Gastroscopia, colonoscopia, sigmoidoscopia flexible) incluyendo biopsia de la mucosa
Esfinterotomía biliar o pancreática	CPRE (biliar o pancreatic) dilatacion con balon sin esfinterotomía
Tratamiento de las varices	
Colocacion tubo gastrostomía PEG.*	Enteroscopia por empuje y enteroscopia asistida por balon diagnositica
Enteroscopia asistida por balon terapeutica	Capsula endoscopica
EUS with FNA†	Colocacion de Prottesis Enterales (Controversial)
Hemostasia endoscopica	EUS sin FNA
Ablasion de tumores	Coagulacion con Argon Plasma
Cistogastrostomía	Ablasion Esofago de Barrett's
Reseccion de la Ampula	
EMR	
Diseccion Endoscopica de la Submucosa	
Dilatacion pneumatica o con bougie	
PEJ	

PEJ, Percutaneous endoscopic jejunostomy.

*PEG en Tx con Aspirina o or clopidogrel de bajo riesgo. No aplica a Tx pks dual.

†EUS-FNA de masas solidas on ASA/AINESs bajo riesgo.

el sangrado de los pacientes que utilizan terapias antitrombóticas más nuevas. Tradicionalmente, los procedimientos diagnósticos como EGD, colonoscopia, ERCP sin esfinterotomía, colocación de stent biliar, y enteroscopia asistida por balón o sin balón, son procedimientos de bajo riesgo. La toma de biopsia de la mucosa realizada como parte de este procedimiento confiere un bajo riesgo de sangrado gastrointestinal. Similarmente, EUS sin FNA, cápsula endoscópica, y coagulación del plasma con argón⁸ son de bajo riesgo. La dilatación esofágica no relacionada con la Acalasia se ha asociado con un bajo riesgo de hemorragia en grandes series.^{9,10,11} Sin embargo, se desconoce la seguridad de la dilatación con anticoagulantes, y la posibilidad de un sitio de sangrado inaccesible es una precaución en este contexto. Los procedimientos endoscópicos de alto riesgo están asociados con un potencial de sangramientos que requiere intervención, como hospitalización, transfusión, tratamiento endoscópico, o cirugía.¹² Estos procedimientos de alto riesgo incluyen polipectomía,^{13,14} enteroscopia, asistida con balón terapéutico (que no sea la coagulación con plasma de argón),^{15,16} esfinterotomía endoscópica,¹⁷ EUS con FNA, gastrostomía endoscópica percutánea,¹⁸⁻²⁰ yeyunostomía endoscópica percutánea,²¹ ablación tumoral (esófago, estómago, colon y recto),²² disección submucosa endoscópica,²³ EMR,²⁴ dilatación neumática con balón para la acalasia,²⁵ tratamiento para las varices,²⁶ resección ampular, miotomía endoscópica oral,²⁷ cistoenterostomía,²⁸ y terapia endoscópica del divertículo de Zenker.²⁹ El riesgo de sangrado después de polipectomía varía entre de 0.3% a 10% y depende de varios factores, incluyendo el tamaño del pólipo, la ubicación, morfología (no polipoide, sésil, pedunculada), técnica de resección (pinzas frías o calientes, trampa fría, o trampa de seguridad), y tipo de cauterización usada.

TABLA 4. CHA₂DS₂-VASc sistema de valoracion

CHA ₂ DS ₂ -VASc score or assessment	Riesgo AVC (CVA)	% Risk of annual AVC
0	Bajo	0
1	Moderado	1.3
2	Alto	2.2
3	Alto	3.2
4	Alto	4.0
5	Alto	6.7
6	Alto	9.8
7	Alto	9.6
8	Alto	6.7
9	Alto	15.2

CHA₂DS₂-VASc, Congestive heart failure [1 point], Hypertension [1 point], Edad ≥ 75 years [2 points], Diabetes mellitus [1 point], Stroke [2 points], Vascular disease [1 point], Age 65-74 years [1 point], Sex category, ie, female sex [1 point]. CVA, cerebrovascular accident.

Existe controversia con respecto a si la colocación del stent enteral es de alto o bajo riesgo. Una revisión retrospectiva de 85 pacientes con stents esofágicos describió un riesgo de hemorragia tan alto como 5.3%.³⁰ Sin embargo, estudios prospectivos multicéntricos subsiguientes, así como revisiones sistemáticas, han descrito tasas de sangrado en el rango de .5% a 1% en una variedad de ubicaciones GI.^{31,32}

RIESGOS DE CONDICION

La probabilidad de un evento tromboembólico relacionado a una interrupción temporal de terapia antitrombótica para un procedimiento endoscópico depende de la indicación para terapia antitrombótica y características individuales. Por ejemplo, en pacientes con FA no valvular, los determinantes importantes de los riesgos de un accidente cerebrovascular

TABLA 5. Riesgo de Eventos Tromboembolicos en pacientes con valvulas mecanicas cardiaca (s) o Tromboembolismo venoso profundo TEV³⁷

Indicacion clinica para la terapia con Warfarina		
Anual riesgo	Valvula Cardiaca Mecanica	TEV
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier protesis valvular mitral • Cualquier valvula de bola o valvula de disco aortico angulado • Cualquier ICT o ACV reciente(en los ultimos 6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV reciente (los ultimos 3 meses) • Trombofilia severa (deficiencia de proteina C, proteina S, o antitrombina; anticuerpos antifosfolipidos, (anormalidades multiples)
Medio	<ul style="list-style-type: none"> • Protesis valvular aortica bicusvide y uno o mas de los FR; AVC previo o ICT, HTN, DM, ICC insuficiencia cardiaca, edad \geq 75 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV (en los primeros 3-6 meses) • Trombofilia no severa (Factor V Leiden heterosigotico o (mutacion en el gene de la trombina) • TEV recurrente • Cancer Activo(tratado en los ultimos 6 meses o paliativo)
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Protesis valvular aortica bicusvide sin FA y no otros factores de riesgo AVC, FA o ICT 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV > 12 meses previos

TEV, Tromboembolismo venoso; ACV accidente cerebrovascular AIT, Ataque isquemia transitoria; FA, Fibrilacion Atrial.

(ACV) se incluyen en el índice CHA₂DS₂-VASc index (Tabla 4).³³ Este puntaje varia de 0 a 9 y considera factores de riesgo tromboembólico de insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto), hipertensión (1 punto), edad mayor de 75 años (2 puntos), diabetes (1 punto) embolia cerebral (2 puntos), enfermedad vascular (con infarto cardíaco anterior [IM], enfermedad arterial periférica o placa aórtica) (1 punto), edad de 65 a 74 años (1 punto) y categoría de sexo, (femenino) (1 punto). Mientras más alto el puntaje, mayor es el riesgo tromboembólico, y pacientes con un puntaje mayor de 2 se consideran de alto riesgo de tromboembolismo (más de 2.2%/año). A estos pacientes se le prescribe frecuentemente un anticoagulante para mitigar el riesgo tromboembólico.

Los escenarios de alto riesgo de trombosis para pacientes en terapia APA incluyen la colocación de stents coronarios liberadores de fármacos menos de 12 meses antes o stents coronarios de metal desnudo menos de 1 mes antes. Para pacientes con SCA, un stent coronario con metal desnudo colocado menos de 12 meses antes se considera un entorno de alto riesgo.⁴ Los endoscopistas deben conocer los factores de riesgo clínico específico que predisponen a un paciente a mayores tasas de oclusión del stent 1 año después de la inserción del stent y la modificación de los regímenes antiplaquetarios con precaución en estos casos. Estos pacientes incluyen aquellos con un historial previo de oclusión, porque 1 de 5 pacientes quienes experimentan una primera trombosis experimentarán una segunda oclusión del stent a una tasa de .6% por año durante los primeros 3 años,^{34,35} con un riesgo acumulativo de muerte cardíaca de 27.9%. Los pacientes con ACS o IM de elevación del ST, intervención coronaria percutánea con múltiples vasos, diabetes, insuficiencia renal o enfermedad coronaria difusa también tienen mayor riesgo de oclusión del stent o eventos de ACS con alteración de la terapia antitrombótica.³⁶

Los pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) previo en anticoagulación o 1 o más válvulas cardíacas mecánicas tienen diferentes factores de riesgo de evento tromboembólico (Tabla 5). Variables clínicas específicos dividen pacientes en grupos de bajo, medio, y alto riesgo.

Entre pacientes con TEV, tiempo de TEV inicial, historial recurrente de TEV con interrupciones antitrombóticas, y la presencia de trombofilia subyacentes son las que más predicen el riesgo tromboembólico futuro. Para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, el tipo, número y ubicación de la prótesis valvular y la presencia o ausencia de fallo cardíaco asociado y AF determinan el riesgo anual de eventos tromboembólicos. Se consideran las válvulas bioprotésicas de bajo riesgo.³⁷

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

ASA es un inhibidor de la ciclooxigenasa que se usa solo o en combinación con otros APAs. Se utiliza para inhibir la agregación plaquetaria para la profilaxis de fenómenos cardioembólicos secundarios después de la aparición de un accidente cerebro vascular o IM. En pacientes con 10 años de más de >10% de riesgo de ataque cardíaco o accidente cardio vascular,³⁸ se recomienda cardio profilaxis primaria con dosis baja ASA. El ASA causa una inhibición irreversible de los sistemas de enzimas ciclooxigenasa 1 y 2. Después del cese de ASA, se requieren 7 a 9 días para recuperar la función plaquetaria completa.³⁹

El dipiridamol (Persantine, Teva Pharmaceuticals, USA, Sellersville, PA, USA) inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria. Este medicamento se usa en combinación con ASA en la prevención secundaria de derrames y fuera de etiqueta para la prevención primaria de derrame. El mecanismo de acción de esta droga es controversial⁴⁰; se han sugerido tanto la inhibición de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos como el bloqueo de la absorción de adenosina. El dipiridamol tiene una vida media de 12 horas y una duración de acción de aproximadamente 2 días después de descontinuarlo.

Los APA más comunes utilizados después de la terapia con ASA son los agentes de la tienopiridina. Estos fármacos se unen al componente P2Y₁₂ de los receptores de ADP, lo que evita la activación del complejo del receptor GPIIb/IIIa, reduciendo así la agregación plaquetaria. La clase incluye ticlopidine (Ticlid), clopidogrel (Plavix), Prasugrel (Effient), y

ticagrelor (Brilinta). Ticlopidine (Ticlid), el primer agente de tienopiridina ampliamente disponible en gran parte ha sido subplantado en su uso clínico por agentes de segunda generación más nuevos debido a preocupaciones con respecto a efectos secundarios hematológicos (como neutropenia, púrpura trombocitopenica trombótica y síndrome urémico hemolítico). El clopidogrel (Plavix) es aprobado para la prevención secundaria de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y en el tratamiento primario de la enfermedad vascular periférica establecida. La eficacia del clopidogrel (Plavix) puede estar limitada por las variaciones de los genotipos ABCB13435 TT y CYP2C19 de las enzimas del citocromo P450, que alteran el metabolismo hepático del profármaco de clopidogrel a su metabolito tiol activo.^{41,42} Este metabolismo alterado da como resultado efectos antiplaquetarios variables y eventos cardíacos adversos⁴³ que incluyen trombosis del stent⁴⁴ y eventos isquémicos post intervención percutánea coronaria.⁴⁵ La duración mínima de la interrupción del clopidogrel que permite la restauración de la agregación plaquetaria normal es de 5 a 7 días.³⁷

Los agentes de la tienopiridina de tercera generación incluyen Prasugrel (Effient) y ticagrelor (Brilinta). Similar al clopidogrel (Plavix), el prasugrel (Effient) es un profármaco que requiere la conversión de las enzimas hepáticas del citocromo P450, sin embargo, a diferencia del proceso de conversión de varias etapas del clopidogrel (Plavix) en un metabolito activo, la activación de prasugrel (Effient) se produce en un solo paso hepático. La característica farmacológica de prasugrel (Effient) supera algunas de las limitaciones de clopidogrel (Plavix), pero con el riesgo de un aumento del sangrado. Debido a esto, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento con una advertencia de recuadro negro que indica específicamente que no se debe usar prasugrel (Effient) en pacientes con sangrado activo, antecedentes de ataque isquémico transitorio o ACV, o probabilidad de someterse a una cirugía de injerto de bypass coronario urgente. Similar al clopidogrel (Plavix), el mecanismo de acción es la inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂; por lo tanto, la duración mínima de la interrupción de prasugrel para la restauración de la agregación plaquetaria normal es de 5 a 7 días. A diferencia del clopidogrel (Plavix), el prasugrel (Effient) alcanza un nivel mucho más alto de inhibición plaquetaria y no se ve afectado por las variantes de los genotipos CYP2C19 o ABCB1.⁴⁶⁻⁴⁸

Ticagrelor (Brilinta) es el primer antagonista oral reversible de P2Y₁₂ y una terapia alternativa para ACS. Este medicamento se absorbe rápidamente, no requiere activación metabólica y tiene un efecto antiplaquetario rápido que se asemeja mucho a los niveles de exposición al medicamento. A diferencia del clopidogrel (Plavix) y el Prasugrel (Effient), la inhibición reversible del receptor P2Y₁₂ permite un intervalo más corto de interrupción, de 3 a 5 días, para recuperar la función plaquetaria adecuada.⁴⁹

En enero 2014, la FDA aprobó un medicamento antiplaquetario de primera clase, vorapaxar (Zontivity). Este agente es un inhibidor competitivo y selectivo de PAR-1, el principal receptor de trombina en plaquetas humanas. En ensayos clínicos, se ha demostrado que reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular y necesidad de procedimientos de revascularización en pacientes con IM previo o enfermedad arterial periférica cuando se prescribe junto con la terapia antiplaquetaria doble tradicional (DAPT).⁵⁰ Sin embargo, esta intensificación del efecto antiplaquetario, a través de una nueva vía, se asocia con un mayor riesgo de hemorragia moderada o grave en 4.2% versus 2.5% (placebo) y un 66% mayor riesgo de sangrado. Actualmente, este nuevo agente está asociada con una advertencia de recuadro negro que identifica un alto riesgo de sangrado y contraindicaciones en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o hemorragia intracraneal. Vorapaxar muestra una inhibición significativa de agregación plaquetaria que permanece hasta 4 semanas después de la discontinuación.⁵¹ El impacto real de este medicamento en el tracto GI es relativamente desconocido, y se necesitan datos posteriores a la comercialización para identificar estos riesgos.

AGENTES ANTICOAGULANTES

Warfarina

Warfarina (Coumadin, Bristol-Myers Squibb Company) es un anticoagulante oral que inhibe los factores de coagulación II, VI, IX y X dependientes de la vitamina K y las proteínas C y S. Su actividad se mide a través de la Radio Internacional Normalizado (INR). El INR disminuye a menos de 1.5 en aproximadamente el 93% de los pacientes dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.⁵²

Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) incluyen el inhibidor directo de la trombina dabigatran y los inhibidores directos del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán [Xarelto], apixban [Eliquis], edoxaban [Savaysa]) (Tabla 2). Dabigatran (Pradaxa) fue el primer NOAC aprobado en los Estados Unidos para la prevención del ACV y el embolismo sistemático en pacientes con FA no valvular. Se metaboliza y se excreta principalmente por los riñones, alcanzando un máximo efecto de 2.5 a 3 horas después de ingestión, con una vida media de 12 a 14 horas. La evaluación del grado de anticoagulación se logra mejor mediante la evaluación del tiempo de coagulación de la Ecarina o el tiempo de trombina diluida, ninguno de los cuales está disponible en el entorno clínico agudo. El tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de protrombina varían en sus sensibilidades al dabigatran dependiendo de los reactivos utilizados y pueden ser normales a pesar de los niveles terapéuticos circulantes de dabigatran. Sin embargo en

TABLA 6. Manejo periprocedimiento del Dabigatran (Pradaxa)⁵³

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Inicio del tiempo de acción (h)	Vida Media (h)	Tiempo de suspensión antes del procedimiento	
			Riesgo de sangrado por el procedimiento moderado (2-3 vidas medias)	Riesgo de sangrado por el procedimiento alto (4-5 vidas medias)
>80	1.25-3	13 (11-22)	1-1.5 días	2-3 días
50-80	1.25-3	15 (12-34)	1-2 días	2-3 días
30-49	1.25-3	18 (13-23)	1.5-2 días	3-4 días
≤29	1.25-3	27 (22-35)	2-3 días	4-6 días

tiempo parcial normal de tromboplastina activada descarta efectivamente un nivel de fármaco circulante clínicamente significativo. El momento de la interrupción antes de un procedimiento endoscópico es dictado por el aclaramiento de creatinina del paciente porque el 80% de la excreción se produce a través de los riñones (Tabla 6).

Rivaroxaban (Xarelto) está aprobado en los Estados Unidos para la prevención del TEV después de la cirugía ortopédica, el tratamiento del TEV y prevención AC y la embolia sistemática en pacientes con FA. Apixaban (Eliquis) está aprobado por la FDA para la prevención de la embolia sistémica en pacientes con FA, cirugía postortopédica para la prevención del TEV y para el tratamiento y la reducción de la recurrencia del TEV. Edoxaban (Savaysa) está aprobado por la FDA para las indicaciones de tratamiento de FA y TEV. El efecto de los anticoagulantes anti-Xa se evalúa mejor midiendo los niveles de anti-Xa con calibradores específicos de drogas. El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada son medidas crudas del efecto de la droga y son insensibles, a menudo solo mínimamente prolongadas o incluso normales a pesar de los niveles terapéuticos de las drogas. Sin embargo, los resultados normales de las pruebas descartan niveles altos de drogas circulantes. No existe un ensayo de suero confiable para evaluar el grado de actividad anticoagulante con estos agentes en este momento. Se debe tener precaución en la interpretación del tiempo parcial de tromboplastina activada en situaciones de toxicidad del fármaco, ya que el ensayo está sujeto a un efecto techo y no captura de manera confiable la gravedad del efecto anticoagulante.⁵³

En el período periendoscópico hay 3 consideraciones farmacodinámicas importantes cuando se sostiene y se reinicia un anticoagulante: (1) tiempo para el efecto máximo, (2) vida media y (3) excreción de la droga. Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) y edoxaban (Savaysa) tienen un tiempo relativamente corto para el efecto máximo (por ejemplo, 2-4 horas con rivaroxabán [Xarelto], 1-3 horas con apixaban [Eliquis], vida media con un intervalo de 8 a 15 horas, y excreción variable por los riñones (rivaroxabán) [Xarelto] 66% y apixaban [Eliquis] 25%). Para minimizar el riesgo de sangrado, estos medicamentos deben detenerse durante al menos 2 vidas medias antes de procedimientos de alto riesgo, y su dosis debe ajustarse en el contexto de insuficiencia renal (Tablas 7-9).⁵⁴

TABLA 7. Manejo periprocedimiento del Apixaban (Eliquis)⁵⁴

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Inicio del Tiempo de acción (h)	Tiempo de suspensión antes del procedimiento (días)
		1 or 2
>60	1-3	1 or 2
30-59	1-3	3
15-29	1-3	4

TABLA 8. Manejo periprocedimiento del Rivaroxaban (Xarelto)⁵⁴

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Inicio del Tiempo de acción (h)	Tiempo de suspensión antes de un procedimiento de alto riesgo (días)
		≥1
>90	2-4	≥1
60-90	2-4	2
30-59	2-4	3
15-29	2-4	4

Un antídoto para dabigatran (Pradaxa) ha sido aprobado por la FDA.⁵⁵ Este antídoto es idarucizumab (Praxbind, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT EEUU) y este aprobado para su uso en casos de hemorragia incontrolada potencialmente mortal o antes de una cirugía de emergencia. Otro agente de reversión que se encuentra actualmente en evaluaciones Aripazine (PER977), Peroshere, Inc, Danbury, CT, USA), que se une a UFH y LMWH; inhibidores del factor Xa; edoxaban (Savaysa) rivaroxabán (Xarelto) y apixaban (Eliquis); y dabigatran (Pradaxa).⁵⁶ Los estudios en animales y los estudios farmacodinámicos con Aripazine han demostrado la reversión de edoxaban (Savaysa) al 10% del valor de referencia dentro de los 10 minutos posteriores a la administración del fármaco. Finalmente, Andexanet alfa se ha estudiado en un ensayo de fase II y se muestra prometedor como otro agente de reversión, al disminuir la actividad anti Xa y reducir las concentraciones plasmáticas de apixaban libre (Eliquis) en voluntarios sanos.⁵⁷ Se necesitan estudios futuros para demostrar la eficacia en humanos y en situaciones de hemorragia mayor.

Tabla 9. Manejo periprocedimiento del Endoxaban (Savaysa)⁹⁹

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Inicio del tiempo de acción (h)	Vida media (h)	Tiempo de suspensión antes de un procedimiento de alto riesgo (h)
>60	1-2	8.6	At least 24
30-60	1-2	9.4	At least 24
15-30	1-2	16.9	At least 24
≤15	1-2	No data	No data

Anticoagulantes administrados por vía parenteral y subcutánea

La UFH administrada por vía intravenosa tiene una vida media de 60 a 90 minutos, y los efectos anticoagulantes se disipan de 3 a 4 horas después de la interrupción. LMWH (enoxaparina [Lovenox, Sanofi Aventis US, LLC, Bridgewater, NJ, EEUU.] y dalteparina [Fragmin, Pfizer Inc., Nueva York, NY, EEUU.]) Se administra por vía subcutánea a dosis terapéuticas para el puenteo y para el tratamiento del TEV. También se prescribe a dosis reducidas para la prevención del TEV en pacientes de bajo riesgo. La última dosis de estos agentes debe administrarse 24 horas antes del procedimiento previsto al 50% de la dosis diaria total.³⁷ Fondaparinux (Arixtra) es un inhibidor sintético y específico del factor Xa. Está aprobado en los Estados Unidos para la profilaxis perioperatoria de la TVP y para el tratamiento inicial de la TVP aguda / embolia pulmonar. Se administra por vía subcutánea y es diferente de la LMWH. Fondaparinux (Arixtra) tiene una afinidad por la antitrombina III, que potencia la inhibición del factor Xa. El tiempo mínimo recomendado para la discontinuación de este medicamento antes del procedimiento de alto riesgo es de 36 horas.⁵⁸

Desirudin (privask, Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ, EEUU) es un inhibidor directo de la trombina aprobada para la profilaxis de la TVP después del reemplazo de cadera y se administra por vía subcutánea. Las recomendaciones son suspender este medicamento 10 horas antes de un procedimiento de alto riesgo.⁵⁹

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS ELECTIVOS COMUNES EN PACIENTES EN TERAPIA ANTITROMBOTICA

Debido a la escasez de evidencia de alta calidad con respecto a los riesgos asociados con las terapias antitrombóticas prescritas en dual (ASA + tienopiridina; ASA + anticoagulante) y combinaciones triples (ASA + tienopiridina + anticoagulante), un “enfoque de talla única” para las recomendaciones con respecto al tratamiento periprocedimiento en los agentes antitrombóticos sometidos a endoscopia no es posible en este momento. A continuación, se presenta un resumen de la evidencia disponible (Tabla 10), y se tiene la certeza de que se requiere investigación adicional y probablemente influirá en las recomendaciones con respecto al manejo periendoscópico de las tienopiridinas de tercera generación, los inhibidores de PAR-1 y los NOAC prescritos en combinación con ASA.⁶⁰

Con respecto a polipectomía, existen datos modestos

para apoyar el uso de la trampa fría en lugar de la polipectomía convencional en aquellos pacientes anticoagulados con warfarina (Coumadin). Un pequeño estudio de warfarina (Coumadin), 70 pacientes con 159 pólipos de hasta 10 mm fueron asignados al azar a la polipectomía fría versus a la caja convencional. El sangrado tardío que requirió hemostasia ocurrió menos comúnmente después de la polipectomía con asa fría que la polipectomía convencional a pesar de la continuación de los anticoagulantes (0% versus 14%, P=.027).⁶¹ Se necesitan más datos en el área de la técnica endoscópica óptima para pacientes prescritos con agentes antitrombóticos para informar mejor las decisiones endoscópicas y las mejores prácticas clínicas.

RIESGO DE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO ANTES DE LA ENDOSCOPIA ELECTIVA

Cuando se requiere un tratamiento antitrombótico durante un corto período de tiempo (es decir, después de un TEV o de la inserción de un stent metálico), los procedimientos electivos deben retrasarse hasta que dicha terapia ya no esté indicada. En los pacientes que necesitan tratamientos antitrombóticos durante un período de tiempo más prolongado (es decir, después de la colocación del stent liberador de fármacos o post-ACS), se debe considerar cuidadosamente el riesgo cardioembólico antes del cese temporal del fármaco para evitar la oclusión espontánea del stent, el ACS y la muerte.⁶²⁻⁶⁴ Las decisiones sobre la suspensión o el cese temporal de estos agentes deben ser individualizadas y discutidas, antes del procedimiento endoscópico, con el paciente y, de manera óptima, con el proveedor de la prescripción (cardiólogo, neurólogo, hematólogo, médico de atención primaria). Es importante reconocer que, en algunos pacientes de alto riesgo, los agentes antitrombóticos pueden no ser detenidos.

Cesación de anticoagulantes

Las pautas actuales del American College of Chest Physicians (ACCP) sobre el tratamiento de la anticoagulación en pacientes con FA y/o cardiopatía valvular sometido a procedimientos electivos invasivos se resumen en la Tabla 6.⁴² El riesgo absoluto de un evento embólico en pacientes cuya anticoagulación se interrumpe durante 4 a 7 días es de aproximadamente 1%.^{65,66} Después de la interrupción temporal de la warfarina (Coumadin), la reiniciación del fármaco debe ocurrir dentro de los 4 a 7 días de la interrupción inicial del fármaco para asegurar que no haya un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y ocurrir el mismo día en muchos pacientes.⁶⁷

Papel de la terapia puente

Para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos, los pacientes que toman warfarina (Coumadin) pueden cambiar a un anticoagulante de acción más corta (es decir, puente [Tabla 11]) en el período periendoscópico. La evidencia del uso de UFH y LMWH (enoxaparina) como terapias puente para procedimientos endoscópicos en pacientes que reciben warfarina (Coumadin) es limitada. Un estudio de 98 pacientes sometidos a endoscopia (EGD y/o colonoscopia) con terapia

TABLA 10. Resumen de evidencia disponible del riesgo de sangrado para procedimientos comunes endoscópicos en pacientes en Tx antitrombóticos

	Warfarina terapéutica/heparina	Tienopiridina	ASA/NSAID
Gastro y colono diagnóstica +/- biopsia	Bajo riesgo ¹⁰⁰	Bajo ¹¹²	Bajo ¹⁰⁴
Colonoscopia con polipectomía	Alto riesgo ^{75,101-109}	Alto ¹¹³	Bajo ^{75,98,115}
Esfinterotomía	Alto ¹¹⁰	Desconocido	Bajo ¹⁷
EUS/FNA	Alto ¹¹¹	Desconocido	Bajo ¹¹¹
PEG (no aplica a DAPT)	Desconocido	Bajo para clopidogrel solamente ¹¹⁴	Bajo ¹¹⁴

ASA, ácido acetilsalicílico o aspirina; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; DAPT, dual antiplatelet therapy.

TABLA 11. Abordaje terapia en puente para Warfarina (Coumadin)⁶⁹⁻⁷⁰

Condición	Diagnósticos asociados	Manejo
FA	Ninguno	No puente recomendado
	CHA ₂ DS ₂ -VASc score < 2	
	Mechanical valves	Terapia de puente recomendada
	History of CVA	
	CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2	
Enfermedad valvular cardíaca	Valvula Aortica bicuspidé mecánica	No puente recomendado
	Valvula aortica mecánica	Terapia de puente recomendada
	Factores de riesgo tromboembólicos	
	pacientes mayores reemplazo de valvula mitral mecánica	

AF, atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc, Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years [2 points], Diabetes Mellitus, Stroke [2 points], Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category [ie, female sex]; CVA, cerebrovascular accident; AVR, aortic valve replacement.

puente con bemparina, un ultra-LMWH, no encontró eventos tromboembólicos y solo 2 episodios hemorrágicos importante que no estaban relacionados con la endoscopia.⁶⁸ Directrices actuales (2011 guía de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association [AHA]/Heart Rhythm Society guideline on AF and the 2014 AHA/American College of Cardiology (ACC) guía sobre la cardiopatía valvular) tratamiento de la anticoagulación en pacientes con FA y/o cardiopatía valvular que se someten a procedimientos electivos invasores, se resumen en la Tabla 10.^{69,70} Un meta análisis mostró que los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K que reciben tratamiento puente periprocedimiento con heparina parecen tener un mayor riesgo de hemorragia general y grave y un riesgo similar de eventos tromboembólicos en comparación con los pacientes sin puentes.

Un ensayo controlado aleatorio⁷² recientemente publicado, buscó definir mejor el papel del puente de heparina periprocedimiento en 1884 pacientes con FA no valvular que se sometieron a un procedimiento electivo invasivo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a puente versus sin puente, y los resultados demostraron que el grupo puente de heparina experimentó más hemorragia mayor (3.2% frente a 1.3%) que el grupo sin puente, sin diferencias en el trombo embolismo arterial (0.3% frente al .4%). Es de destacar que estos datos no deben aplicarse a estos pacientes con mayor riesgo de trombo embolismo, como los pacientes con FA valvular, válvulas mecánicas, dispositivos

de asistencia ventricular izquierda, trombo embolismo diagnosticado recientemente, FA con insuficiencia cardíaca congestiva o en el contexto post-SCA.⁷²

Cese de APA (incluyendo DAPT)

La estrategia antitrombótica más común prescrita en los Estados Unidos con respecto a los pacientes con DAPT es suspender la tienopiridina en el período perendoscópico y continuar con la aspirina. Eisenberg et al⁷³ realizaron una revisión sistemática de 161 casos notificados de trombosis tardía del stent (más de 30 días pero menos de 1 año después del reemplazo del stent) y trombosis muy tardía del stent (más de 1 año después del reemplazo del stent). Los pacientes que suspendieron ASA y una tienopiridina tuvieron una mediana de tiempo para el evento de 7 días. En aquellos que descontinuaron la tienopiridina pero permanecieron con ASA el tiempo promedio para el evento fue de 122 días. Hubo un total de 6 casos (6%) de trombosis del stent en los 10 días posteriores al cese de la tienopiridina, lo que sugiere que la interrupción a corto plazo entre 30 días y 1 año de la colocación del stent coronario liberador de fármacos (trombosis tardía del stent) podría ser relativamente segura, pero aún así llevar algún riesgo. Las recomendaciones de mejores prácticas para el manejo de DAPT (es decir, ASA + tienopiridina APA) se resumen en la declaración de consenso del American College of Cardiology Foundation y el American College of Gastroenterology (Tabla 12).³⁶

REINICIACION DE ANTITROMBOTICOS TRAS ENDOSCOPIA ELECTIVA

Existe consenso en que se debe reanudar el tratamiento antitrombótico al finalizar el procedimiento.^{36,74} Los beneficios de reiniciación inmediata de la terapia antitrombótica para la prevención de eventos tromboembólicos deben compararse con el riesgo de hemorragia asociada con un agente específico, el tiempo de inicio de la medicación y en circunstancias específicas del procedimiento (por ejemplo, riesgo de sangrado después de la esfinterotomía, polipectomía RME). La literatura más interesante sobre este tema aborda el reinicio de warfarina o heparina y productos similares a la heparina. Se sabe menos sobre el tiempo para reiniciar el APA y los NOAC.

En 1 estudio que incluyó 94 pacientes que se habían sometido a 109 colonoscopias (incluyendo biopsia caliente o polipectomía con asa en el 47%), se instruyó a los pacientes para que reiniciaran el tratamiento con warfarina (Coamidin) el día después de la endoscopia.⁷⁵ Solo 1 caso (0.9%) de sangrado relacionado con el procedimiento ocurrió después de 7 días de

TABLE 12. Las mejores recomendaciones practicas para el manejo de los DAPT³⁶

Evitar suspender todas las terapias antiplaquetarias despues de la colocacion percutanea de stents despues de la intervencion coronaria.
Evitar suspender el Clopidogrel (aun cuando se continúe la Aspirina) en los primeros 30 dias de la colocacion de un stent coronario tipo liberador de drogas o no recubierto si es posible
Retardar los procedimientos electivos, si es posible por 12 meses, si es clinicamente aceptable desde la intervencion coronaria y colocacion stent.
Realizar procedimientos endoscopicos, particularmente asociados a riesgo de sangrado, 5-7 dias despues de suspender las Tiopiridina. La ASA se debe continuar.
Reiniciar la tiopiridina y el ASA despues del procedimiento una vez que se alcance la hemostasia. Una dosis de carga de esta primera droga se debe considerar en pacientes con riesgo a trombosis.
Continuar la terapia dirigida a las plaqueta en pacientes en los que se hacen procedimientos asociados a un bajo riesgo de sangrado.

DAPT, dual antiplatelet therapy; BMS, Bare metal stent(s); DES, drug-eluting stent(s); PCI, percutaneous coronary intervention; ASA, acetylsalicylic acid, or aspirin.

tratamiento con warfarina (Coumadin) y se requirió hospitalización y transfusión. Ninguno de los pacientes sometidos a colonoscopia diagnóstica experimentó sangrado. A la inversa, un segundo estudio con 173 pacientes encontró que la reanudación de warfarina (Coumadin) o heparina dentro de la primera semana después de la polipectomía se asoció con un mayor riesgo de sangrado (OR 5.2; IC del 95%, 2.2-12.5).⁷⁶ Debido a los riesgos continuos de eventos tromboembólicos, la guía AHA/ACC 2014 (sobre el manejo de la cardiopatía valvular) recomienda que la warfarina (Coumadin) se reinicie dentro de las 24 horas posteriores al procedimiento en pacientes con cardiopatía valvular y bajo riesgo de tromboembolismo. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la UFH o la LMWH debe iniciarse tan pronto como lo permita la "estabilidad del sangrado" y continuar hasta que el INR alcance un nivel terapéutico apropiado.⁷⁰ La UFH puede reiniciarse de 2 a 6 horas después de un procedimiento terapéutico. No se ha determinado el momento óptimo para reiniciar la LMWH después de la endoscopia. Las pautas de la ACCPO de 2012 recomiendan retrasar la reiniciación de LMWH de 48 a 72 horas después de la cirugía en pacientes que se consideran un alto riesgo de hemorragia por eventos adversos.³⁷

No hay datos para informar el momento óptimo de reanudación de los NOAC después de los procedimientos endoscópicos. Debido a que estos agentes tienen un inicio de acción corto (Tablas 7-10), si un NOAC no puede reiniciarse dentro de las 24 horas posteriores de un procedimiento de alto riesgo debido a la preocupación por la hemostasia adecuada, la trombo profilaxis (es decir, puente UFH) debe considerarse para pacientes con alto riesgo de tromboembolismo.^{53,54}

El AAS cardíaco no debe suspenderse en la mayoría de los casos. Se deben reanudar otras APAs una vez que se haya logrado la hemostasia. (Tabla 12).

PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS EN EL PACIENTE CON SANGRADO AGUDO EN TERAPIA ANTITROMBOTICA

La evaluación endoscópica y la terapia en pacientes que usan antitrombóticos con hemorragia GI activa están garantizadas y son seguros.⁷ Las etiologías más comunes para la pérdida de sangre GI superior en estos pacientes son la úlcera péptica y las enfermedades erosivas del esófago, estómago y el duodeno.⁷⁷ El sangrado diverticular es la causa más común de sangrado GI bajo.^{78,79}

Anticoagulantes

En una serie retrospectiva de 52 pacientes, la corrección del INR entre 1.5 y 2.5 permitió un diagnóstico y tratamiento endoscópico exitoso a tasas comparables con las obtenidas en pacientes no anti coagulados.⁸⁰ En una serie grande en la que el 95% de los pacientes tenían un INR entre 1.3 y 2.7, la terapia endoscópica logró un éxito inicial en el 95% de los pacientes (233/246) utilizando una variedad de técnicas hemostáticas, incluida la terapia de inyección, la terapia termica y los hemoclips.⁸¹ Aunque la tasa de nuevas hemorragias en esta serie fue 23%, el nivel de INR antes de la endoscopia no fue un factor predictivo de nuevas hemorragias. En otro estudio retrospectivo, las tasas de hemorragia en pacientes con INR súper-terapéuticos (mayores que 4.0) no fueron significativamente diferentes de aquellos con INR en el rango terapéutico (2.0 a 3.9).⁷⁹ Finalmente, en una revisión sistemática de 1869 pacientes con hemorragia GI superior no variceal, se encontró que el INR en la presentación inicial no predice el riesgo de resangrado.⁸² Estos datos sugieren que la terapia hemostática endoscópica es muy efectiva incluso en pacientes con INR moderadamente elevado, normalizar el INR no reduce el resangrado sino que retrasa el tiempo hasta la endoscopia, y el INR en el momento de la endoscopia puede no ser predictiva del resangrado. A la espera de datos adicionales, es razonable realizar una terapia endoscópica en pacientes con sangrado con INRs inferiores a 2.5.

La decisión de interrumpir, reducir y/o revertir la terapia antitrombótica (y, tanto, correr el riesgo de consecuencias tromboembólicas) debe sopesarse frente al riesgo de sangrado continuo. El riesgo de eventos tromboembólicos se mostró bajo en 2 estudios que retuvieron la warfarina (Coumadin) de 4 a 15 días antes de la endoscopia (1/27 pacientes y 0/28 pacientes, respectivamente).^{83,84} La ACCP recomienda que se mantenga la warfarina (Coumadin) y que se utilice una reversión rápida de la anticoagulación con complejo de protrombina de 4 factores (PCC) para pacientes con sangrado mayor asociado con antagonistas de la vitamina K en lugar de plasma fresco congelado. También sugieren que se administre el uso adicional de vitamina K (5-10 mg por IV lento) en lugar de reversión con factores de coagulación solos.⁸⁵ El PCC contiene los factores II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K, ya sea en forma no activada (PCC no activada) o en forma parcialmente activada (PCC activada; medicamento individual: Feiba). Algunos de los PCC no activados contienen relativamente poco factor VII, y estos PCC se denominan PCC de 3 factores (Bebulin, Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, California, EEUU; Profilnine, Grifols Biologicals Inc, Los Angeles, California, USA). En 2012, la FDA aprobó un PCC de 4 factores (Kcentra, CSL Behring LLC, Kankakee, ILL, EEUU) para

la reversión del antagonista de la vitamina K en pacientes con hemorragia aguda grave o necesidad de una cirugía urgente/procedimiento invasivo. Para la reversión de warfarina (Coumadin), el PCC de 4 factores es el agente de reversión apropiado. Sin embargo, también se puede usar una combinación de PCC de 3 factores es la dosis adecuada y dosis baja del factor VIIa recombinante también cuando el agente de factor 4 no está disponible. La guía AHA/ACC 2014 sobre el tratamiento de la cardiopatía valvular recomienda que el plasma fresco congelado (que no se recomienda en la guía ACCP 2012 para el tratamiento de la terapia anticoagulante, mencionada anteriormente en este párrafo) o PCC sea razonable en pacientes con válvulas mecánicas y sangrado incontrolable que requieren reversión de la anticoagulación. La dosis alta de vitamina K no debe administrarse de manera rutinaria porque esto puede crear una condición de hiperecoagulación.⁷⁰

En caso de hemorragia masiva, la hemodiálisis se puede utilizar en pacientes que reciben dabigatrán (Pradaxa) pero no para rivaroxabán (Xarelto), edoxabán (Savaysa) y apixabán (Eliquis) debido a su disminución de la excreción renal y porque están altamente unidos a las proteínas. Aunque el factor VIIa y el PCC de 4 factores se han utilizado en estas situaciones, su valor para revertir los efectos anticoagulantes clínicos y el control de la hemorragia clínica es incierto.⁸⁷

Agentes anti plaquetarios

Para los pacientes en APA con hemorragia grave o que pone en peligro la vida, las opciones incluyen detener estos agentes y/o la administración de las plaquetas. La mayoría de los pacientes requerirán la reanudación de la terapia antitrombótica después del control endoscópico de sangrado GI. Hay datos muy limitados para guiar el momento de reinicio de la terapia anti plaquetaria; sin embargo, las declaraciones de consenso multidisciplinares actuales sobre la sociedad cardíaca y gastrointestinal recomiendan reiniciar la terapia anti plaquetaria tan pronto como se logre la hemostasia.^{36,74} Para pacientes que desarrollan hemorragia por enfermedad de úlcera péptica relacionada con ASA, la reanudación de ASA con terapia con inhibidores de la bomba de protones concurrente es superior al cambio a clopidogrel solo para la prevención del sangrado GI recurrente.^{88,89} La importancia de una pronta reanudación de la aspirina cardíaca es crítica como lo demuestra un ensayo aleatorizado de Sung et al⁹⁰ que no mostró un aumento en el riesgo de sangrado postprocedimiento asociado con el uso continuo de ASA, sino un claro aumento en la mortalidad a los 30 días en pacientes cardíacos en los que no se reanudó.

ENDOSCOPIA EN EL PACIENTE CON STENTS INTRACORONARIO O ACS TOMANDO MEDICAMENTOS ANTITROMBOTICOS

Endoscopia electiva en paciente con stent intracoronario

El uso de DAPT puede conferir un aumento de 3 veces el riesgo de hemorragia GI superior con respecto a la terapia antitrombótica con un solo agente.^{2,3,91} Dada la evidencia actual, todos los procedimientos endoscópicos electivos de alto riesgo en pacientes con DAPT deben retrasarse hasta que el paciente haya recibido la duración mínima de la

terapia según lo recomendado por las pautas de la Fundación del Colegio de Cardiología/ACG (American College of Cardiology Foundation).³⁶ Una vez que haya transcurrido este período, se deberán realizar dichos procedimientos después de analizar los riesgos y beneficios asociados con el paciente y los profesionales médicos pertinentes.

Endoscopia urgente en paciente con SCA o stent vascular recientemente colocado

Los agentes antitrombóticos se utilizan comúnmente en el tratamiento de la SCA en pacientes con stents intracoronario recientemente colocados. Muchos de estos pacientes reciben varios agentes simultáneamente, incluidos los potentes antagonistas de los receptores de plaquetas GPIIb/IIIa. Se estima que entre el 1% y el 3% de los pacientes con SCA presentarán o desarrollarán sangrado GI durante su hospitalización índice.⁹²⁻⁹⁵ Los pacientes que desarrollan sangrado GI en el contexto de un SCA tienen un riesgo de mortalidad intrahospitalaria casi 4 a 7 veces mayor que los pacientes con SCA y sin sangrado GI.^{93,94} En este contexto, los médicos se enfrentan al dilema de proceder con la evaluación endoscópica en un paciente con un mayor riesgo de complicaciones en el procedimiento. A pesar de la importancia clínica del sangrado GI durante la ACS, existen datos escasos sobre los resultados de los pacientes con sangrado GI en el contexto de la ACS. En 1 estudio retrospectivo de casos controlados, 200 pacientes se sometieron a una endoscopia dentro 30 días (media 9.1 más o menos 8.9) de un IM agudo.⁹⁴ Se produjo eventos adversos graves (taquicardia ventricular fatal y paro respiratorio cercano) en 2 pacientes (1%). En otro estudio pacientes con SCA con sangrado GI superior se asociaron con un aumento notable de la mortalidad.⁹⁶

Los pacientes pueden desarrollar un IM agudo después de una hemorragia gastrointestinal, y es probable que estos pacientes se beneficien de la evaluación endoscópica. Un estudio retrospectivo mostró que los pacientes que presentaban una hemorragia GI superior que conducía a un IM agudo tenían más probabilidades de requerir terapia endoscópica que los pacientes que desarrollaron una hemorragia GI después de ser tratados por un IM agudo (OR 3.9; IC 95%, 1.8-8.5).⁹⁵ Otros factores asociados con la necesidad de terapia endoscópica incluyeron inestabilidad hemodinámica y hematemesis en la presentación. El beneficio de la endoscopia en el paciente con sangrado GI significativo en el contexto de infarto de miocardio agudo se apoya en un análisis de decisión que mostró que la endoscopia superior antes de la caterización cardíaca es beneficiosa en pacientes que presentaban sangrado GI manifiesto en el entorno de SCA, lo que reduce la mortalidad general de 600 a 97 por 10,000 pacientes. Sin embargo, no se encontró que la endoscopia fuera beneficiosa en pacientes que presentaban sangrado GI oculto en IM agudo.⁹⁷ Entendemos la seguridad de la endoscopia en pacientes con SCA y/o stents intracoronario colocados recientemente en medicamentos antitrombóticos, incluidos los inhibidores de DAPT y GPIIb/IIIa, está evolucionado rápidamente y es probable que cambie a medida que se acumule la experiencia y el conocimiento.

RECOMENDACIONES (RESUMIDAS EN LA TABLA 13)

A. Procedimientos endoscópicos electivos

Pacientes recibiendo terapia anticoagulante

TABLA 13 Manejo de los Agentes Antitromboticos en la Endoscopia Electiva

		Riesgo de Sangrado inducido por la Endoscopia			
		Bajo		Alto	
Riesgo CV	Bajo	AC	1. Continue la Warfarina y los NOAC	AC	1. Descontinúe los AC 2. Reiniciar la Warfarina el mismo día del procedimiento. 3. Retardar el inicio de los NOACs hasta que se logre la hemostasia
		APA	1. Continue las dosis standard de ASA/AINESs 2. Continue las tienopiridinas	APA	1. Continue las dosis standard de ASA/AINESs* 2. Descontinúe las tienopiridinas por lo menos 5 días antes, cambie a ASA† 3. Terapia doble APA, pare las tienopiridinas por lo menos 5 días, continúe ASA‡
	Alto	AC	1. Continue la Warfarina y los NOAC	AC	1. Descontinúe los AC 2. Terapia de puente‡ 3. Reiniciar la Warfarina el mismo día del procedimiento 4. Retardar el inicio de NOACs hasta que se logre la hemostasia.
		APA	1. Continue las dosis standard de ASA/AINESs 2. Continue las tienopiridinas	APA	1. Continuar las dosis standard de ASA/AINESs 2. Descontinuar las tienopiridinas por lo menos 5 días antes de la endoscopia o cambie a ASA† 3. Terapia doble APA, pare las tienopiridinas por lo menos 5 días, continúe ASA

AC, Anticoagulants; APA, antiplatelet agent; NOAC, novel oral anticoagulant; ASA, acetylsalicylic acid, or aspirin; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; CV, cardiovascular.

*There is evidence to hold APA in patients undergoing ESD and EMR who have a low risk for a thromboembolic event.¹¹⁶

†Ticagrelor should be held for 3-5 days, and all other thienopyridines should be held for 5-7 days.

‡In moderate-risk patients (from Table 5), the decision to use bridging therapy and the degree of intensity should be individualized and the patient's wishes considered.⁴⁰

1. Recomendamos que los procedimientos endoscópicos electivos se aplacen hasta que se complete la terapia de anticoagulación a corto plazo (por ejemplo, warfarina para el TEV). ⊕⊕⊕○
2. Sugerimos interrumpir la administración de anticoagulación (es decir, warfarina [Coumadin], NOAC) por el intervalo apropiado para cada fármaco en el período periendoscópico si se planean procedimientos endoscópicos de alto riesgo en un paciente con bajo riesgo de eventos tromboembólicos. ⊕⊕○○
3. Sugerimos continuar con warfarina y NOAC en el período periendoscópico en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos de bajo riesgo. ⊕⊕○○
4. Sugerimos la terapia puente para pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos de alto riesgo que tienen un alto riesgo de eventos tromboembólicos. ⊕⊕○○
5. Sugerimos que la warfarina (Coumadin) se reinicie el mismo día del procedimiento en todos los pacientes que no presenten sangrado. ⊕⊕○○
6. Sugerimos que la reiniciación de NOAC después de los procedimientos endoscópicos de alto riesgo se demore hasta que se garantice una hemostasia adecuada, dado su rápido inicio de acción y la falta de agentes de reversión. Si las dosis terapéuticas de NOAC no se pueden reiniciar dentro de las 12 a 24 horas posteriores al procedimiento endoscópico de alto riesgo, se debe considerar que la tromboprolifaxis (es decir, UFH puente) reduce el riesgo de trombo embolismo, dado la corta vida media del agente NOAC, en aquellos con alto riesgo de trombo embolismo. ⊕⊕○○

Pacientes que reciben terapia APA

1. Sugerimos que la continuación de dosis bajas de ASA y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se pueden continuar de manera segura en el período periendoscópico. ⊕⊕⊕○
2. Recomendamos que continúen la tienopiridina en todos los procedimientos endoscópicos de bajo riesgo. ⊕⊕⊕○
3. Recomendamos interrumpir el tratamiento de tienopiridina al menos 5 a 7 días antes del procedimiento endoscópico de

- alto riesgo o cambiar a ASA en monoterapia y continuar hasta que la tienopiridina pueda reanudarse de forma segura. ⊕⊕⊕○
4. Recomendamos que se aplace el procedimiento endoscópico electivo en pacientes con stents intracoronario y/o SCA recientemente colocados hasta que el paciente haya recibido tratamiento antitrombótico por la duración mínima recomendada. ⊕⊕⊕○
5. Sugerimos que se retenga la tienopiridina por al menos 5 a 7 días (ticagrelor 3-5 días) antes de los procedimientos endoscópicos de alto riesgo y que se continúe el ASA para los pacientes que requieren APA doble. ⊕⊕⊕○

B. Procedimientos endoscópicos urgentes Pacientes que reciben terapia anticoagulante

1. Recomendamos que los pacientes con hemorragia GI aguda en terapia de anticoagulación se suspendan los agentes anticoagulantes para facilitar el logro de la hemostasia. ⊕⊕⊕○
2. Recomendamos ya sea (1) PCC de 4 factores y vitamina K o (2) que se administre plasma fresco congelado para el sangrado GI potencialmente mortales en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes con warfarina. Tenga en cuenta que la ACCP solo promueve la opción 1. La AHA/ACC es compatible con la opción 1 ó 2. ⊕⊕⊕○
3. Sugerimos que la terapia endoscópica no se demore en pacientes con sangrado gastrointestinal grave y un INR inferior a 2.5. ⊕⊕○○
4. Sugerimos que los pacientes que requieren anticoagulación reciban UFH debido a su vida media relativamente corta luego de una hemostasia endoscópica exitosa para estigmas de alto riesgo. ⊕⊕○○

Pacientes que reciben terapia APA

1. Recomendamos consultar con el especialista en prescripción (o colega) antes de detener las APA en situaciones de sangrado GI significativo en pacientes (1)

con stents intracoronario liberadores de fármaco colocados recientemente (menos de 1 año), (2) dentro de 30 días posteriores a la inserción de un stent intracoronario de metal desnudo, o (3) dentro de 90 días de ACS. El riesgo de un evento cardíaco adverso asociado con el cese si la terapia APA probablemente excede el beneficio de disminuir el sangrado post endoscópico. ⊕⊕⊕○

2. Recomendamos que pacientes en APA que pongan en peligro la vida en una hemorragia gastrointestinal grave deben someterse a estos agentes después de una discusión con su cardiólogo. ⊕⊕⊕○

DISCLOSURE

The following authors disclosed financial relationships relevant to this publication: K. V. Chathadi is a consultant for Boston Scientific. J. H. Hwang is a speaker for Novartis, a consultant for US Endoscopy, and has received a research grant from Olympus. M. A. Khashab is a consultant for Boston Scientific and Olympus America, and has received a research grant from Cook Medical. All other authors disclosed no financial relationships relevant to this publication.

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; APA, antiplatelet agent; ASA, acetylsalicylic acid, or aspirin; CVA, cerebrovascular accident; DAPT, dual antiplatelet therapy; DVT, deep vein thrombosis; FDA, U.S. Food and Drug Administration; GP, glycoprotein; INR, International Normalized Ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; MI, myocardial infarction; NOAC, novel oral anticoagulant; PAR-1, protease-activated receptor-1; PCC, prothrombin complex concentrate; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism.

REFERENCES

- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-12.e15.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *JACC* 2012;60:645-81.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:676-83.
- ASGE Standards of Practice committee; Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SJ, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
- Perreira-Lima JC, Ramires RP, Zamin I, et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures: report on 1043 procedures. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1497-501.
- Raymond R, Perreira-Lima JC, Valves A, et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures without fluoroscopy: experience of 2750 procedures. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1342-8.
- Polese L, Angriman I, Bonello E, et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures in a surgical unit: a report on 95 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:477-81.
- ASGE Standards of Practice committee; Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-9.
- Rubin PH, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy: a critical review of recent literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:430-3.
- Vatansever S, Akpinar Z, Alper E, et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:117-22.
- Mensink PB, Haringsma J, Kuchrzik T, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39:613-5.
- May A, Nachbar L, Pohl J, et al. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007;102:527-35.
- Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-8.
- Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N, et al. Prospective randomized trial comparing the direct method using a 24 Fr bumper-button-type device with the pull method for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy* 2008;40:722-6.
- Rahnemai-Azar AA, Rahnemai-Azar AA, Naghshizadian R, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique and management. *World J Gastroenterol* 2014;20:7739-51.
- Lee SP, Lee KN, Lee OY, et al. Risk factors for complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Dig Dis Sci* 2014;59:117-25.
- Zopf Y, Rabe C, Bruckmoser T, et al. Percutaneous endoscopic jejunostomy and jejunal extension tube through percutaneous endoscopic gastrostomy: a retrospective analysis of success, complications and outcome. *Digestion* 2009;79:92-7.
- Kozarek RA. Endoscopic palliation of esophageal malignancy. *Endoscopy* 2003;35:59-13.
- Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751-7.
- Heresbach D, Kornhauser R, Seyrig JA, et al. A national survey of endoscopic mucosal resection for superficial gastrointestinal neoplasia. *Endoscopy* 2010;42:806-13.
- Lynch KL, Pandolfino JE, Howden CW, et al. Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single center experience and systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1817-25.
- Pai G, Cipolletta, Claar M, et al. Prophylactic sclerotherapy of high risk esophageal varices: results of a multicentric prospective controlled trial. *Hepatology* 1988;8:1495-500.
- Cai MY, Zhou PH, Yao LQ, et al. Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique. *Surg Endosc* 2014;28:1158-65.
- Fabbri C, Luigiano C, Maimone A, et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:479-88.
- Katzka DA, Baron TH. Transoral flexible endoscopic therapy of Zenker's diverticulum: is it time for gastroenterologists to stick their necks out? *Gastrointest Endosc* 2013;77:708-10.
- Kozarek RA, Ball TJ, Branbaur JJ, et al. Expandable versus conventional esophageal prostheses: easier insertion may not preclude subsequent stent-related problems. *Gastrointest Endosc* 1996;43:204-8.
- Dormann A, Meisner S, Verin N, et al. Self-expanding stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004;36:543-50.
- Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:916-20.

33. Lip GY, Nieuwlaart 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.
34. van Werkum JW, Heestermaas AACM, de Korte FJ, et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis, an analysis of 431 cases. *Circulation* 2009;119:828-34.
35. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
36. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2903-17.
37. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
38. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
39. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985;72:1177-84.
40. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 1):S241-51.
41. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
42. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011;306:1765-74.
43. Serebuany VL, Steinhilber SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-51.
44. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemostasis* 2003;89:783-7.
45. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
46. Wiviott SD, Trenk T, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention, the prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation—thrombolysis in myocardial infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
47. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J* 2011;162:160-5.
48. Cayla G, Silvain J, O'Connor SA, et al. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *Q J Med* 2012;105:935-48.
49. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
50. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
51. Ueno M, Ferreira JL, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of platelet thrombin receptor antagonists. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1191-200.
52. Schulman S, Elbazi R, Zondag M, et al. Clinical factors influencing the normalization of prothrombin time after stopping warfarin: a retrospective cohort study. *Thromb J* 2008;16:15.
53. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Peri-procedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012;126:2428-32.
54. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012;52(Suppl 1):25S-55S.
55. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>. Accessed October 15, 2015.
56. Ansell JE, Bakhrin SH, Lalic BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-2.
57. Crowther M, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemostasis* 2013;11:30.
58. Landenhed M, Johansson M, Erlinge D, et al. Fondaparinux or enoxaparin: a comparative study of postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting surgery. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:100-6.
59. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
60. Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, et al. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014;114:1929-43.
61. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014;79:417-23.
62. Williams DO, Abbott JD, Kip LE. DEScover Investigators. Outcomes of 6905 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation* 2006;114:2154-62.
63. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
64. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
65. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.
66. Blacker DJ, Wijdicks EF, McLelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003;61:964-8.
67. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012;172:1484-91.
68. Constans M, Santamaria A, Mateo J, et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract* 2007;61:212-7.
69. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
70. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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. *Circulation* 2014;129:e521-643.
71. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Peri-procedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. *Circulation* 2012;126:1630-9.
72. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
73. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-42.
74. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2008;118:1894-909.

75. Timothy SK, Hicks TC, Opelka FG, et al. Colonoscopy in the patient requiring anticoagulation. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1845-8; discussion, 1848-9.
76. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, et al. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008;40:115-9.
77. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, et al. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:489-95.
78. Hashash JG, Shamseddeen W, Skoury A, et al. Gross lower gastrointestinal bleeding in patients on anticoagulant and/or antiplatelet therapy: endoscopic findings, management, and clinical outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:36-42.
79. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2008;58:369-73.
80. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994;35:464-6.
81. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on re-bleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6.
82. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, et al. Systematic review: the presenting international normalized ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1010-8.
83. Kuwada SK, Balm R, Gostout CJ. The role of withdrawing chronic antithrombotic because of acute GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1116-9.
84. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, et al. How safely and how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001;119:478-84.
85. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-84S.
86. Sarode R, Matevosyan K, Bhagat R, et al. Rapid warfarin reversal: a 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2012;116:491-7.
87. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(Suppl 1):S141-5.
88. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;102:290-6.
89. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.
90. Sung JY, Lau JW, Ching JYL, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
91. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
92. Moscucci M, Fox KA, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes; the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
93. Al-Mallah M, Bazari RN, Jankowski M, et al. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombo* 2007;23:51-5.
94. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, et al. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:173-6.
95. Lin S, Konstance R, Jollis J, et al. The utility of upper endoscopy in patients with concomitant upper gastrointestinal bleeding and acute myocardial infarction. *Dig Dis Sci* 2006;51:2377-83.
96. Shalev A, Zahger D, Novack V, et al. Incidence, predictors, and outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2012;157:386-90.
97. Yachimski P, Hur C. Upper endoscopy in patients with acute myocardial infarction and upper gastrointestinal bleeding: results of a decision analysis. *Dig Dis Sci* 2009;54:701-11.
98. Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:44-8.
99. Heidbuechel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
100. Gerson LB, Gage BF, Owens DK, et al. Effect and outcomes of the ASGE guidelines on the periendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1717-24.
101. Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc* 2006;64:98-100.
102. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2010;20:659-71.
103. Howell DA, Eswaran SL, Lowe BJ, et al. Use of hemostatic clips in patients undergoing colonoscopy in setting of Coumadin antithrombotic therapy [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB98.
104. Sobrino-Faya M, Martinez S, Gomez Balado M, et al. Clips for the prevention and treatment of postpolypectomy bleeding (hemoclips in polypectomy). *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:457-62.
105. Friedland S, Sedehi D, Soetikno R, et al. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World J of Gastroenterol* 2009;15:1973-6.
106. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013;77:401-7.
107. Parikh ND, Zanicco K, Keswani RN, et al. A cost-efficacy analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1319-24.
108. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012;44:137-47.
109. Kouklakis G, Mpoumponaris A, Gatopoulou A, et al. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2009;23:2732-7.
110. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:579-84.
111. Kien-Fong V, Chang F, Doig I, et al. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006;63:808-13.
112. Singh M, Mehta N, Murthy UK, et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:998-1005.
113. Feagins LA, Iqbal R, Harford WV, et al. Low rate of postpolypectomy bleeding among patients who continue thienopyridine therapy during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1325-32.
114. Richter JA, Patrie JT, Richter RP, et al. Bleeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is linked to serotonin reuptake inhibitors, not aspirin or clopidogrel. *Gastrointest Endosc* 2011;74:22-34.
115. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994;40:458-62.
116. Tsuji Y, Ohata K, Ito T, et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2010;16:2913-7.