

Anticoagulación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: ¿Por qué, cuándo, a quién y con qué?

Dra. Beatriz Pernaletе P¹

Resumen

La Enfermedad inflamatoria intestinal es una patología crónica del tracto gastrointestinal que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, de mediación autoinmune. En esta condición ha sido reconocido que el incremento de riesgo de presentar fenómenos tromboticos venosos o arteriales es de 2 a 3 veces mayor que el de la población general y pueden estar en relación con la actividad de la enfermedad, inmovilización, hospitalización, algunos medicamentos como los esteroides, cirugía, sobre todo la practicada de urgencia y la relacionada con la enfermedad, entre otros. La eficacia de la farmacoprofilaxis ha demostrado beneficios en diferentes cohortes de pacientes, incluyendo los portadores de enfermedad inflamatoria. A pesar de ello, hay estudios que evidencian la baja adherencia a las guías de tromboprofilaxis. El objetivo de la presente revisión es examinar los factores de riesgo para trombosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria, cómo prevenirla y mostrar la baja relación de la anticoagulación con sangrado intestinal.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, tromboembolismo, tromboprofilaxis, anticoagulación.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por presentar inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Presentan sintomatología muy variada como dolor abdominal, diarrea, náuseas, evacuaciones con moco y sangre, anemia, fatiga, pérdida de peso y múltiples manifestaciones extraintestinales en piel, ojos, articulaciones, sistema hepatobiliar e hipercoagulabilidad.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic pathology of the gastrointestinal tract that includes Crohn's disease and ulcerative colitis, which is autoimmune-mediated. In this condition, it has been recognized that the increased risk of presenting venous or arterial thrombotic phenomena is 2 to 3 times greater than that of the general population and may be related to the activity of the disease, immobilization, hospitalization, some medications such as steroids, surgery, especially emergency and disease-related surgery, among others. The efficacy of chemoprophylaxis has demonstrated benefits in different cohorts of patients, including those with inflammatory disease. Despite this, there are studies that show low adherence to thromboprophylaxis guidelines. The aim of the present review is to examine the risk factors for thrombosis in patients with inflammatory disease, how to prevent it and to show the low relationship of anticoagulation with intestinal bleeding.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, thromboembolism, thromboprophylaxis, anticoagulation.

Los eventos tromboembólicos sistémicos son la tercera causa de mortalidad vascular en el mundo, entre ellos el tromboembolismo venoso (TEV), que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)¹. La trombosis venosa profunda (TVP) es de las complicaciones más letales y se caracteriza por la formación inapropiada de coágulos en sangre a predominio de extremidades inferiores, ocasionando TEP, aunque también puede ocurrir trombosis en vena porta, mesentérica, esplénica, yugular interna, senos cavernosos cerebrales y retinianas entre otras.

¹Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas.
Correspondencia: Dr. Beatriz Pernaletе. Correo: beatrizpernalete@gmail.com

Los pacientes con EII son más propensos a presentar manifestaciones tromboembólicas que la población general y se ha considerado que es un factor de riesgo para esta complicación. Los datos sugieren que la trombosis es un hallazgo específico de la EII y que puede involucrar tanto los eventos tromboembólicos como la patogénesis de la enfermedad².

Epidemiología

Se reporta que los pacientes con EII tienen un incremento de presentar TEV, ocurriendo en 1-7,7%² de casos en los estudios clínicos, mientras que en reportes post mortem mencionan una incidencia del 39 al 41%³, desconociéndose si estas cifras tan elevadas se relacionan con haber sido asintomáticos o no haberse identificado su existencia. Los portadores de EII tienen una frecuencia 2-3 veces mayor que la población general de presentar TVP, expresado en varios metaanálisis como el de Fumery *et al.*⁴ donde reportan un riesgo relativo (RR) de 1,96 (IC 95% 1,67-2,30), sin diferencia entre EC y CU.

En el “Consenso de la Asociación Canadiense de Gastroenterología sobre riesgos, prevención y tratamiento de TEV en pacientes con EII”⁵ se extrapolaron datos de los 3 estudios que mejor reflejaron los riesgos de TEV con el mejor riesgo de desviación en la selección⁶⁻⁸. Estos estudios encontraron un incremento de 2,85 veces del riesgo en pacientes con EII en comparación con no EII (IC 95%, 1,86-4,34). Es de hacer notar que en estos pacientes los episodios ocurren en edades menores que en la población general, usualmente en relación con brotes de actividad, diagnóstico de CU más que EC, pancolitis, EC con estenosis, abscesos, fístulas o lesión limitada a colon, episodios previos de TEV, cirugías anteriores, obesidad, hábitos tabáquicos, uso crónico de esteroides, edad avanzada, intervenciones quirúrgicas en general, hospitalización, inmovilización, uso de esteroides, anticonceptivos orales y catéteres de vía venosa central⁸⁻¹⁴. La hipercoagulabilidad es un hallazgo específico de la EII no observada en otras condiciones de inflamación crónica como artritis reumatoidea o enfermedad celíaca.

El 80% de TEV ocurre en pacientes con EII activa

y en hospitalizados, con un incremento de la mortalidad comparado con los EII hospitalizados sin TEV (odds ratio (OR), 2,5; con IC,95% 1,83 - 3,43) e incluso en comparación con pacientes no-EII con TEV (OR, 2,1; IC, 1,6-2,9)¹⁵.

Después del primer episodio de TEV la probabilidad de recurrencia después de descontinuar la anticoagulación fue mayor entre pacientes con EII que en no portadores de la patología, reportándose que esto ocurre en un 33,4%; IC 95%, 21,8 – 45,0 en pacientes con EII vs pacientes sin EII 21,7%; IC 95%: 18,8 –24,6; $P < :0.0116$.

Los eventos de trombosis arterial también son más frecuentes en pacientes con EII, en particular en hospitalizados¹⁷ (Figura 1). La actividad de la enfermedad amplifica el riesgo de trombosis arterial, así como la TVP. En metaanálisis realizados sugieren que los pacientes con EII pueden tener riesgo incrementado de presentar enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (18%) con mayor riesgo en mujeres^{6,18,19}. Esta tendencia de incremento de enfermedad cerebrovascular no se encontró en un metaanálisis realizado en estudio francés de pacientes hospitalizados con EII y controles, pero si el incremento de riesgo de enfermedad coronaria e isquemia mesentérica. El riesgo de enfermedad arterial también requiere establecer la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipidemia⁴.

Fisiopatología

La patogenia del TEV es multifactorial y no del todo comprendida. La trombosis se origina del

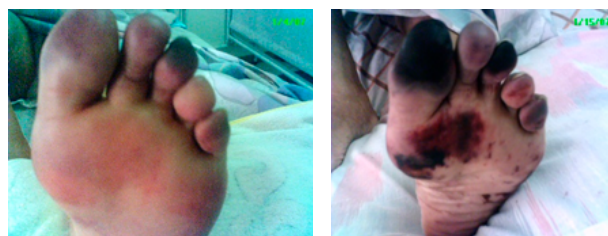


Figura 1: paciente de 53 años, quien debutó con enfermedad de Crohn ileal y trombosis arterial. Fuente: foto de paciente de la autora, Servicio Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas.

desbalance entre los sistemas protrombóticos y antitrombóticos como consecuencia de procesos aislados o múltiples descrito en 1856 por Rudolf Virchow, con la triada que lleva su nombre, (figura 2) siendo los más comunes: estasis vascular, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Múltiples factores ambientales y genéticos han sido involucrados en el desarrollo de trombosis: cirugía, inmovilización prolongada, inflamación, edad avanzada, deshidratación, esteroides, anticonceptivos orales, vía venosa central. Además, se añade la trombofilia asociada a EII.

Se considera que la inflamación tiene un papel importante en el desarrollo de trombosis. Los factores protrombóticos, que incluyen reactantes de fase aguda están elevados en el plasma, con disminución de la actividad fibrinolítica, segundo factor riesgoso de la inflamación²⁰. El tercero, los marcadores sanguíneos de daño endotelial, (factor de Von Willebrand, receptor de proteína C endotelial y trombomodulina) están aumentados en esta patología²¹. El resultado es que los factores protrombóticos prevalecen en el medio. Está en discusión si la vasculopatía en EII es causa o resultado de la inflamación intestinal^{20,21}. Finalmente, la inflamación produce disfunción plaquetaria cuantitativa y cualitativa que contribuye al estado trombofílico. Durante la actividad de la enfermedad hay tendencia a formar aglomerado de plaquetas, aumentando el riesgo

de trombosis²². Han sido reportadas trombofilias hereditarias hasta en 1/3 de pacientes con EII, con mutaciones en Factor V Leiden y G20210A^{23,24}. Sin embargo, ha habido diferencias significativas en la presencia de estas mutaciones entre los estudios, ya sea por variaciones geográficas o por muestras pequeñas^{23,24}. Siendo así, por ahora no están recomendadas en las guías actuales hacer estas pruebas de rutina en pacientes con EII.

Factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en EII

Actividad de la enfermedad

El riesgo de TEV se incrementa con la gravedad de la enfermedad, siendo en EC la lesión limitada a colon y la extensión del 79% de la superficie intestinal; en CU la lesión extensa (pancolitis)¹⁵ y los brotes de actividad graves⁸. Estos conllevan más probabilidad, aún sin evidencia de factores desencadenantes^{8,15}. En embarazadas que tuvieron brotes de actividad se observó mayor oportunidad de desarrollar TEV²⁵.

Medicación

Los aminosalicilatos (mesalazina y sulfasalazina) utilizados en CU han mostrado inhibir la activación plaquetaria espontánea e inducida por trombina²⁶. Los inmunomoduladores como la azatioprina y 6-mercaptopurina reducen la agregación plaquetaria *in vitro*, aunque se necesitan más estudios en población con EII²⁷.

El uso de esteroides para inducir la remisión de la EII incrementa el fibrinógeno plasmático, disminuye la actividad del plasminógeno y produce menos prostaciclina, lo cual aumenta el riesgo de trombosis²⁸. El recibirlos previo a la hospitalización ha sido identificado como predictor independiente de TEV tanto en EC como en CU, aumentando su incidencia¹³. En el metaanálisis de Sarlos *et al*,²⁹ compararon el riesgo de TEV durante tratamiento con esteroides y anti-TNF. En 8 publicaciones que agruparon 58.518 pacientes, hubo 3.260 eventos de tromboembolismo, en los cuales los

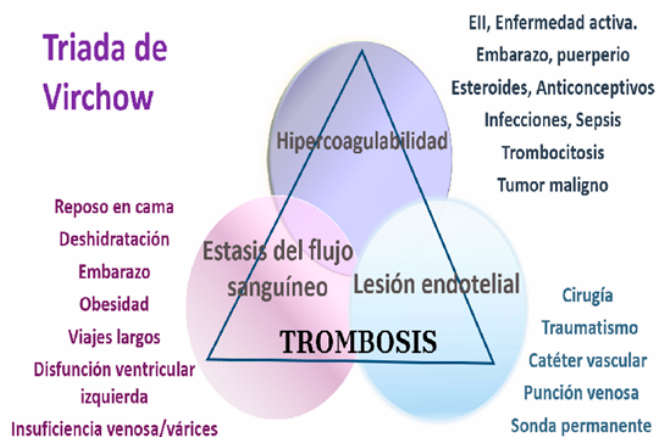


Figura 2: Triada de Virchow. Fuente: <https://www.emergency-live.com/>. Modificado por la autora.



esteroides sistémicos se asociaron con una tasa significativamente mayor de TEV en comparación con los pacientes con EII que no los recibieron (OR: 2.202, IC: 1.698-2.856, $p < 0,001$). En contraste, en un estudio retrospectivo que incluyó 15.100 pacientes con EII, Higinis *et al.*³⁰ identificaron 335 casos de TEV en el lapso de 2003-2009. Las tasas absolutas en 12 meses fueron de 2,25% (296 de 13.165), 0,44% (2 de 452) y 2,49% (3 de 1.483) para pacientes expuestos sólo a esteroides, sólo a biológicos y a combinación de esteroides y biológicos, respectivamente³⁰. Los pacientes tratados con agentes anti-TNF mostraron una disminución del riesgo de TEV de 5 veces comparada con tratamiento con esteroides³¹. En estudio de casos y controles anidados (*nested case-control study*)³² se reporta que los pacientes con EC y enfermedad cerebrovascular arterial habían recibido esteroides en los 3 meses precedentes a diferencia de los pacientes que quienes no lo habían presentado (OR ajustada 1,71, IC 95% 1,34 - 2,19). Es de notar que los esteroides son usados en relación con la actividad de la enfermedad y es sabido que este factor es considerado de riesgo para eventos arteriales. Así que la relación causal no puede ser completamente establecida.

Recientemente, los inhibidores de pequeñas moléculas se han establecido como tratamiento en EII. Tofacitinib, inhibidor JAK 1 y 3 es usado en el tratamiento de CU moderada a severa³³.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América (USA) y la agencia reguladora de Medicinas y Salud de Gran Bretaña, emitieron una alerta sobre las dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con CU, que puede incrementar el riesgo de TEV^{34,35}. Análisis post hoc mostraron que los pacientes que presentaron esta complicación mientras consumieron el medicamento tenían riesgos adicionales para TEV³⁶. Posteriormente se han publicado artículos con resultados que contradicen estos datos, por lo que se necesitan nuevos estudios para definir esta controversia³⁷. La recomendación actual es la de mantener dosis de 10 mg dos veces al día por un máximo de tres meses (para inducción o remisión) con disminución a 5 mg dos veces al día tan pronto como sea posible³⁸.

Hospitalización

Grainge *et al.*⁸ presentan en un estudio que la hospitalización, independiente de la extensión de la enfermedad, ocasiona mayor riesgo de TEV, similar a lo publicado por Nguyen *et al.*¹³ en revisión nacional en USA donde pacientes con EII hospitalizados tuvieron mayor tasa de TEV y de mortalidad⁸ asociada a esta complicación en comparación con pacientes hospitalizadas sin EII. El riesgo se mantiene alto incluso si el paciente está en remisión⁸. La inmovilidad, colocación de catéter para alimentación parenteral, pérdida de fluidos por diarrea, hipoalbuminemia, comorbilidades, cirugías, hospitalización prolongada, entre otras variables, pueden incrementar el riesgo de TEV durante la hospitalización²².

Egreso de hospitalización

Datos sobre la etiología del TEV además de las causas quirúrgicas es limitado. Faye *et al.*³⁹ realizaron una revisión en *Nationwide Readmissions Database* en USA del 2010 al 2014 identificando factores de riesgo asociado con readmisiones al hospital por TEV en pacientes con EII. Analizaron 872.122 admisiones reportando 1160 reingresos por TEV, siendo más del 90% de ellos en los 60 días posteriores al egreso, encontrando como factores asociados: TEV previo, hospitalización prolongada, comorbilidades, haber sido sometido a sigmoidoscopia flexible o colonoscopia al ingreso, ser mayores de 18 años, infección por *Clostridium difficile* en la admisión y egreso a una casa de cuidados. Se requieren más estudios para evaluar el beneficio potencial de extender la anticoagulación profiláctica al egreso para minimizar los riesgos. También en 2020, Cohen *et al.*⁴⁰ publicaron un análisis retrospectivo de 5 años (2009-2014) usando los datos de egreso del *National Inpatient Sample*, (USA) identificando los pacientes con y sin EII. Reportan que la prevalencia de trombosis fue significativamente mayor en EII (1,52 vs 4,54% $p < 0,0001$). Los pacientes con EII y trombosis eran de mayor edad, caucásicos con más frecuencia que los EII sin trombosis ($p < 0,001$ en cada renglón). La trombosis se presentó 2 veces más frecuente en la vena



mesentérica. Los factores de riesgo de trombosis incluyeron cirugía, puertos venosos o vía venosa central, malignidad, deshidratación, desnutrición y uso de esteroides. Quienes presentaron trombosis tenían enfermedad más grave, (1,42 vs 0,96; mortalidad 3,8 vs 1,5%, todos con una $p < 0,0001$)⁴⁰. La raza asiática fue un factor de protección ($p < 0,0001$). En un artículo más reciente, Harvey *et al.*⁴⁰ revisaron los datos de 201.779 admisiones en 101.966 pacientes con EII para cirugía electiva o de emergencia y chequearon los reingresos por TEV en los 90 días subsiguientes al egreso. La tasa de TEV fue de 17,2 por 1.000 pacientes/año y de 36,9 en los ingresados para cirugía de emergencia⁴¹. El TEV se asoció con sexo masculino, edad entre 49-60 años, hospitalización prolongada mayor de 10 días, más de 2 ingresos en los 3 meses previos, colitis ulcerosa e ingreso de emergencia incluyendo cirugía, comparado con cirugía electiva.

Embarazo y post parto

TEV es una causa importante de mortalidad materna en países desarrollados⁴² con incremento de 4-6 veces el riesgo de presentarlo en comparación con mujeres no embarazadas. Los cambios fisiológicos durante el embarazo incluyen alteraciones del flujo sanguíneo venoso, obstrucción mecánica por el útero grávido y lesiones vasculares que persisten hasta posterior a 12 semanas de postparto⁴³. Las embarazadas con EII están aún en mayor riesgo de TEV en esos mismos lapsos, como muestra un estudio danés⁴⁴ donde incluyeron aproximadamente 2 millones de partos desde 1980 al 2013, mostrando un riesgo relativo de estas pacientes de presentar dicha complicación durante el embarazo, siendo casi el doble en comparación con embarazadas sin EII. En un subgrupo de análisis, el riesgo de TEV fue mayor en CU comparado con EC tanto en el embarazo como en el post parto (RR = 2,13; IC 95%: 1,66-2,73 and RR= 2,61; IC: 1,84-3,69, respectivamente)⁴⁴.

En cohorte de embarazadas portadoras de EII en Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Dinamarca y Suecia²⁵, reportan que el riesgo de desarrollar TEV es 4 o 5 veces más frecuente que en las no embarazadas. Además, EII es considerado como factor de riesgo independiente para TEV. Dado

que el embarazo en sí mismo es un estado de hipercoagulabilidad, la combinación de EII y embarazo intensifica los riesgos para TEV, y concluyen que el TEV se observa en la embarazada con EII 10 veces más que en la no embarazada sin EII²⁵.

Cirugía

La cirugía es una condición reconocida como factor de riesgo para TEV, presentando la colorrectal incidencia particularmente elevada⁴⁵. Incluso recibiendo tromboprolifaxis, hay reportes del 9% de los pacientes con TEV⁴⁶. En los pacientes con EII, la cirugía colorrectal muestra un mayor riesgo de TEV, como señala Kim *et al.*⁴⁷ quien comparó este procedimiento de cualquier tipo contra cirugía relacionada con EII y diferentes fases de la enfermedad, hospitalización y cirugía. El riesgo general de pacientes con EII comparado con la población general fue mayor (HR 2,10; IC 95% 1,70- 2,61). El riesgo de TEV durante brotes en no hospitalizados fue también elevado (HR 2,86; IC 95% 1,70- 4,80)⁴⁷. El riesgo fue significativamente elevado durante la hospitalización sin actividad de la enfermedad (HR 12,97; IC 8,68-19,39) y con actividad de la enfermedad mayor aún (HR: 19,36; IC: 9,59-30,07). Los niveles de riesgo mayores se presentaron en pacientes sometidos a cirugía, sobre todo en la relacionada con la EII (HR: 40,81; IC 95% 10,16- 163,92).

Cuando se compara cirugía en pacientes con EII y pacientes con cirugía por malignidad colorrectal⁴⁸ se observó que los pacientes con EII tuvieron más riesgo de presentar TEV durante la hospitalización y en el post operatorio después del egreso que los pacientes con enfermedades malignas, razón por la cual se pudiera proponer tromboprolifaxis extendida.

Comparando los pacientes con EII, los portadores de CU son los de mayor riesgo de TEV. Alatri *et al.* reportaron que en ellos la cirugía relacionada con EII, la CU era un factor independiente predictor de TEV, no así para pacientes con EC⁴⁹. Igual conclusión presenta un metaanálisis presentado por McKechnie *et al.*⁵⁰.



En relación con el TEV posterior al egreso de hospitalización, estudios retrospectivos con pacientes con EII sometidos a cirugía abdominal mostraron que el mayor riesgo de TEV se presentó las dos primeras semanas posteriores al alta, tiempo en el que ocurrieron el 61% de los eventos⁵¹. Al igual que durante la hospitalización, la tendencia sigue siendo mayor en pacientes con CU mas no en EC^{52,53}.

Recurrencia de TEV

EII representa un factor de riesgo independiente para la recurrencia de TEV^{9,16,31,40}. Después de presentar el primer episodio de TEV no provocado tienen el 33% de probabilidades de presentar un segundo episodio en los 5 años siguientes, comparado con el 21% en pacientes sin EII¹⁶. Datos similares han sido reportados por Bollen *et al*,⁹ mostrando, además, que la recurrencia de trombosis arterial se observa en un número también alto (17%)^{31,40}.

Infección por *Clostridioides difficile*

EII es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por esta bacteria. En estudio retrospectivo nacional de pacientes hospitalizados en USA reportaron que la tasa de TEV fue dos veces mayor en pacientes hospitalizados con EII e infección por *C. difficile* con los que no la habían presentado. (OR ajustada: 1,7)⁵⁴ y Faye *et al*.³⁹ encontraron que esta infección era un factor de riesgo independiente para la recurrencia de TEV en pacientes con EII en un lapso de 2 meses posterior a su egreso hospitalario.

Factores no específicos

Las comorbilidades asociadas a EII son protrombóticas por sí mismas y son factores independientes para TEV, como son: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, obesidad, enfermedad de Behçet, cirrosis o diabetes mellitus⁵⁵. Los niveles bajos de albúmina pueden reflejar gran pérdida de proteínas por el intestino, y particularmente proteínas antitrombóticas, como la antitrombina.

Niveles altos de lipoproteínas, factor independiente de riesgo para tromboembolismo, se han encontrado en pacientes con EC⁵⁵. Los anticuerpos anticardiolipinas están incrementados en pacientes con EII y se han relacionado con trombosis arterial y venosa.

Los viajes largos con permanencia sentado son factor de riesgo para TEV. Como fue resumido por Byard⁵⁶: los viajes en avión de más de 8 horas se asocian con incremento de 2-4 veces el riesgo de TEV en individuos que tienen factores de riesgo subyacentes. Es importante recalcar que el impacto letal de tromboembolismo pulmonar se incrementa con vuelos de más de 16 horas de duración⁵⁶.

TEV y trombosis arterial provocada puede ocurrir por hiperhomocisteinemia por déficit de vitaminas B12, B6, folato o por anomalías genéticas hereditarias⁵⁷. En un metaanálisis, los niveles de homocisteína plasmáticas fueron mayores en pacientes con EII comparados con los controles. Sin embargo, en este estudio el riesgo de hiperhomocisteinemia no fue mayor en pacientes con EII con tromboembolismo⁵⁷.

Profilaxis de TEV en EII

Controlar la actividad de la enfermedad es el primer objetivo para prevenir eventos tromboembólicos en EII y reducir la recurrencia de TEV⁵⁸. En prevención primaria hay que mencionar la educación del paciente sobre los riesgos de presentar síntomas de complicaciones tromboembólicas, como manifestación extraintestinal de la enfermedad; modificar o minimizar factores de riesgo (tabaquismo, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, uso de esteroides, viajes prolongados⁵⁶, establecer factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad, historia familiar positiva).

Son importantes medidas como mantener una hidratación adecuada, suplementar vitamina B6 y B12 para disminuir niveles de homocisteína y movilización temprana post cirugía, reducir las cirugías de emergencia, usar anestesia por períodos lo más breve posible, corregir coagulopatías y/o



anemia previos a cirugía, mejorar condiciones nutricionales y evitar esteroides previos al acto quirúrgico⁵⁸. Presencia de catéteres venosos centrales, inactividad, causas hereditarias de trombofilia son factores de riesgo a considerar⁵⁸.

Utilizar medias compresivas o dispositivos neumáticos con compresión intermitente han sido incluidos como práctica para prevención de TEV a pesar de que no hay investigaciones demostradas que utilizándolos disminuye su riesgo²². Esta herramienta puede ser utilizada en pacientes con sangrado profuso vía rectal en los que la anticoagulación esté contraindicada.

Tromboprofilaxis intrahospitalaria

A pesar de la creciente evidencia sobre el riesgo de TEV en pacientes con EII, aún hay reservas para el inicio de tromboprofilaxis sobre todo en pacientes con enfermedad quiescente o cuando hay sangrado rectal. Entender claramente los factores de riesgo para TEV es básico para identificar los pacientes que están en riesgo que se beneficiarán de tromboprofilaxis⁵⁹. El riesgo individual para ello depende de factores intrínsecos, específicos para cada paciente (no provocados: factores genéticos, edad, índice de masa corporal) o adquiridos por su contexto o situación (provocados: hospitalización, cáncer, embarazo, cirugía)⁶⁰. De manera adicional, estos factores pueden ser transitorios (ejemplo: cirugía) o persistentes (síndromes antifosfolípidos), lo cual puede ser factor importante para tratamiento y decisiones. Si el evento trombótico fue provocado por un factor transitorio (cirugía) el riesgo de recurrencia del TEV es bajo después de culminar la terapia y no es aconsejable la anticoagulación a largo plazo⁶¹. Si el riesgo es persistente, como cáncer, el riesgo de recurrencia es alto mientras persista, debiendo mantenerse la anticoagulación⁶².

La profilaxis con anticoagulantes durante la hospitalización disminuye del 50-70% la rata de TEV en pacientes no portadores de EII, comparado con grupo placebo^{63,64}. El objetivo primario de la profilaxis farmacológica es prevenir el TEP lo que, en la unidad de terapia intensiva y pacientes quirúrgicos, se asocia con reducción de la

mortalidad^{65,66}. De acuerdo con las guías actuales en la prevención de TEV en la hospitalización, los pacientes con EII deben recibir tromboprofilaxis farmacológica durante el lapso que permanezcan ingresados, independientemente de la causa, incluso cuando la enfermedad intestinal se encuentre en remisión⁸. Además, ha sido reportado que si esto se cumple, la TVP ocurre menos frecuente posterior al egreso^{5,67-69}.

A pesar del reconocimiento de lo necesario de la tromboprofilaxis farmacológica, estudios recientes evidencian que el riesgo de sangrado con anticoagulantes para tromboprofilaxis ocasiona que se les niegue este beneficio a algunos grupos de pacientes⁷⁰.

En ausencia de contraindicaciones, la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM- mayor inhibición selectiva del factor Xa en comparación con la trombina), heparina no fraccionada (inhibidor de trombina y factor Xa) o fondaparinux (inhibidor específico del factor Xa) en los pacientes hospitalizados son el cuidado estándar en el mundo⁷¹. Los estudios realizados han indicado que la HBPM y fondaparinux son más efectivas que la heparina no fraccionada. La trombocitopenia inducida por heparina no fraccionada, el TEP y los sangrados severos se han reducido con la HBPM siendo otra ventaja que se administra una sola dosis al día⁷¹. Fondaparinux se ha encontrado asociada a menor mortalidad, TEP, TEV y ratas de sangrado severo en los estudios de comparación indirecta con HBPM⁷². Para prevención de TEV en pacientes hospitalizados, los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) no han probado beneficio terapéutico sobre la HBPM⁷³⁻⁷⁵. Las guías de recomendación⁶⁷ en pacientes ambulatorios, no sugieren la tromboprofilaxis en el paciente con brote de actividad moderada a severa, excepto cuando haya tenido previamente episodio de TEV.

La duración de la anticoagulación es otro punto importante por la alta frecuencia de recurrencia de TEV en pacientes con EII. El tiempo de tratamiento posterior al inicio está entre los 3 meses y extendida a veces de por vida, según sea el caso individual. En el caso que el evento trombótico se haya presentado durante un período de actividad de la



enfermedad, la anticoagulación se debe mantener al menos hasta que haya una remisión clínica comprobada⁷⁶.

Los datos no están claros en relación con la trombotoprolifaxis extendida⁷⁷. El riesgo está explicado en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, no así con otros factores. Tampoco hay estudios controlados aleatorizados analizando la evolución y beneficios de trombotoprolifaxis prolongada. Se ha reportado que pacientes con EII y cirugía pélvica o abdominal tienen más probabilidades de tener TEV. Sin embargo, después de evaluar 37 estudios retrospectivos y uno con casos-control, concluyeron que falta evidencia para indicar trombotoprolifaxis extendida en pacientes con EII sometidos a cirugía colorrectal⁵⁰.

Las guías actuales de manejo de TEV en el embarazo usualmente identifican historia previa de TEV y/o trombofilia como factor de riesgo independiente y recomiendan anticoagulación profiláctica^{78,79}. Sin embargo, la inclusión de EII como factor de riesgo no es consistente. Las guías del *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁸⁰ y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos,⁸¹ EII no es considerado factor de riesgo para TEV. En la guía del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*⁸², EII es considerado como factor de riesgo intermedio e indican profilaxis prenatal con HBPM y para el post parto al menos 10 días de profilaxis con igual medicamento^{83,84}.

En la guía de la Sociedad de obstetras y ginecólogos de Canadá, la trombotoprolifaxis para TEV durante el embarazo es determinada por la presencia de múltiples factores clínicos o relacionadas con predisponentes con un riesgo absoluto de 1%⁸³, siendo específicamente el de EII de 0,3 a 0,5%, y es uno de los muchos factores a considerar trombotoprolifaxis preparto en una mujer admitida para permanecer en reposo. Si hay algún otro riesgo en el post parto en la paciente con EII también se indica trombotoprolifaxis, en ambas circunstancias con HBPM⁸². Igualmente se indica si está planificada una cesárea⁵.

Riesgo de sangrado en pacientes con EII

La anticoagulación ha sido usada como tratamiento de la CU con la heparina jugando papel predominante para revertir la disfunción endotelial⁸⁵. La explicación a esta indicación se basa en la asociación entre la EII y vasculitis como proceso inicial de la ulceración mucosa, la presencia de anticuerpos contra células endoteliales que sugieren alteración vascular, la disminución de la fibrinólisis e infarto del tejido. La heparina interfiere con el reclutamiento de leucocitos a las células endoteliales y su migración a la mucosa colónica. Además, antagoniza con el factor activador de plaquetas, mediador de prostaglandinas, que está elevado en la EII⁸⁵.

Gaffney *et al.*⁸⁶ identificaron en un paciente que no había respondido a tratamiento con esteroides y sulfasalazina y a quien debieron indicar heparina por TEV que dejó de sangrar por vía rectal posterior a la anticoagulación, por lo que repitieron la experiencia posteriormente y 16 de 17 pacientes respondieron al tratamiento, sin presentar complicaciones de sangrado, dadas sus propiedades antiinflamatorias, como fue mencionado en párrafo anterior⁸⁵. Otros autores reprodujeron la prueba con resultados similares⁸⁶⁻⁹⁰. En relación al sangrado como complicación de la anticoagulación, ha sido revisada^{12,91} mostrando que la trombotoprolifaxis farmacológica en pacientes con EII, aún en quienes ingresaron con sangrado rectal, no exacerbó la rectorragia. La profilaxis fue segura y la caída de las cifras de hemoglobina durante la hospitalización no fue diferente a la que se observó en pacientes sin anticoagulación.

La mayoría de los gastroenterólogos que tienen a su cuidado pacientes con EII se sienten cómodos ofreciendo anticoagulación preventiva durante hospitalización, incluso en presencia de sangrado rectal, pero el 15% de los que tienen menos experiencia consideran que el sangrado rectal es una contraindicación para la profilaxis farmacológica⁹²⁻⁹⁴. En un metaanálisis realizado por Ra *et al.* en pacientes hospitalizados con EII en actividad, la presencia de sangrado rectal en la admisión se asoció con cerca de 50%



menos probabilidad de recibir profilaxis para TEV⁹¹. Tromboprofilaxis durante la hospitalización y en el post operatorio se vio que era segura pues el riesgo de sangrado no fue mayor que en no anticoagulados. Resultado similar comunican Kaddourah *et al.*¹² en un estudio más reciente, mostrando que los niveles de hemoglobina en el período de hospitalización no fueron diferentes de la disminución que presentaron los pacientes sin tromboprofilaxis.

Se ha reportado gran variabilidad en la profilaxis de TEV según el Departamento que admita al paciente en hospitalización, siendo más frecuente en los de Cirugía⁹⁵. Gastroenterólogos y no gastroenterólogos de los Departamentos de medicina se sienten menos confortables indicado farmacoprofilaxis para TEV en pacientes con sangrado, incluso en los que no presentan repercusión hemodinámica⁸⁵.

Conclusiones:

El riesgo de TEV en pacientes con EII es mayor que en la población general, siendo mayor en crisis de actividad, hospitalización y cirugía. La tromboprofilaxis farmacológica se recomienda en todo paciente hospitalizado, independiente de la causa y de la actividad de la enfermedad, y debe ser instaurada de manera rutinaria y considerarla en las normas de mejores prácticas.

Abreviaturas

CU: Colitis Ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. TEP: embolismo pulmonar. HR: Hazard ratio. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. IC: intervalo de confianza. RR: riesgo relativo. TEV: Tromboembolismo venoso. TVP: trombosis venosa profunda. USA: Estados Unidos de América.

Referencias:

1. Ortel T, Neumann I, Ajeno W, Beyth R, Clark N, Cuker A, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *blood advances*. 2020; 4(19): 4693-4738.
2. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14; 20(38): 13863-13878.
3. Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG, Spittel JA Jr. Venous thrombosis in non-specific ulcerative colitis. A necropsy study. *Arch Intern Med* 1965; 117(3): 377-382
4. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A metanalysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):469-479.
5. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GR *et al.* Consensus Statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146(3):835-848.e6.
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85(3):430 - 434. 6
7. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin D, Ullman TA, Pedersen L *et al.* Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011; 60 (7):937-943.
8. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375(9715):657-663.
9. Bollen L, Vande Casteele N, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28 (1): 1-7
10. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26(12): 1231-1241
11. Fornaro R, Caristo G, Stratta E, Caratto M, Caratto E, Giovinazzo D, *et al.* Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. *G Chir* 2019; 40 (1): 14-19.



12. Kaddouraha O, Numanb L, Jeepalyamb S, Abughanimehb O, Abu Ghanimehc M, Abuamra K. Venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease flare-ups. *Annals of Gastroenterology* 2019; 32(6): 578-583
13. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(9):2272–2280.
14. Purnak T, Yuksel O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(5):1195–1
15. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (1):97–1
16. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139(3):779–787, 787.e1
17. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzinger M et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut* 2018; 67(7):1261–1268
18. Lin TY, Chen YG, Lin CL, Huang WS, Kao CH. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(52): e2381
19. Xiao Z, Pei Z, Yuan M, Li X, Chen S, Xu L. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(12):2774–2780
20. Boehme MW, Autschbach F, Zuna I, Scherbaum WA, Stange E, Raeth U, et al. Elevated serum levels and reduced immunohistochemical expression of thrombomodulin in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;113(1):107–117.
21. Meucci G, Pareti F, Vecchi M, Saibeni S, Bressi C, de Franchis R. Serum von Willebrand factor levels in patients with inflammatory bowel disease are related to systemic inflammation. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(3):287–290.
22. Harindranath S, Varghese J, Afzalpurkar S, Giri S. Standard and Extended Thromboprophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 2023;13(2):133-141
23. Turri D, Rosselli M, Simioni P, Tormene D, Grimaudo S, Martorana G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease in a Mediterranean area. *Dig Liver Dis* 2001; 33(7):559–562.
24. Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, Brandslund I, Munkholm P, Hey H. Hyperhomocysteinemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):62–67.
25. Kim YH, Pfaller B, Marson A, Yim HW, Huang V, Ito S. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17309.
26. Carty E, MacEy M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(9): 1169-1179
27. Thomas G, Skrinska VA, Lucas FV. The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thromb Res* 1986; 44 (6): 859-866
28. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;70(830):863–870.
29. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12(4): 489-498
30. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 316–321.
31. deFonseka AM, Tuskey A, Conaway MR, Behm BW. Antitumor Necrosis Factor- Therapy Is Associated with Reduced Risk of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(7): 578-583
32. Andersohn F, Waring M, Garbe, E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16(8): 1387–1392.
33. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1723-1736.
34. Communication, FDS FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR); FDA Drug Safety Communication 2019. [cited 20 February 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/>
35. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Tofacitinib (Xeljanz): new measures to minimize risk of venous thromboembolism and of serious and fatal infections. [Accessed November 3, 2021]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/>



- tofacitinib-xeljanz-new-measures-to-minimise-risk-of-venous-thromboembolism-and-of-serious-and-fatal-infections
36. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, *et al.* Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50 (10):1068–1076
 37. Prasanna Misra D, Pande G, Agarwal V, Cardiovascular risks associated with Janus kinase inhibitors: peering outside the black box. *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):621-632.
 38. Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, *et al.* Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19 (8): 1592-1601.e3
 39. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN, Lichtiger S, Gilaad GK, Friedman AM *et al.* Acute venous thromboembolism risk highest within 60 days after discharge from the hospital in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(5):1133–1141.e3.
 40. Cohen J, Comer DM, Yabes J, Ragnil M. Inflammatory Bowel Disease and Thrombosis: A National Inpatient Sample Study. *TH Open* 2020;4 (1): e51–e58.
 41. Harvey P, Coupland B, Mytton J, De Silva S Trudgill N. Venous Thromboembolism Following Discharge from Hospital in Patients Admitted for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2022;17(2):103-110.
 42. Farmakis IT, Barco S, Hobohm L, Braekkan SK, Connor JM, Giannakoulas G *et al.* Maternal mortality related to pulmonary embolism in the United States, 2003–2020. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5(1):100754
 43. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3): 691-703
 44. Hansen AT, Erichsen R, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017; 15(4): 702-708
 45. Fleming F, Gaertner W, Ternent CA, Finlayson E, Herzig D, Paquette IM, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (1): 14-20
 46. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, *et al.* Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233(3): 438-444
 47. Kim TJ, Kong SM, Shin JB, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Risk of venous thromboembolism according to disease activity, hospitalization, or surgery in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 13: S189-S190
 48. Alhassan N, Trepanier M, Sabapathy C, Chaudhury P, Liberman AS, Charlebois P, *et al.* Risk factors for post-discharge venous thromboembolism in patients undergoing colorectal resection: a NSQIP analysis. *Tech Coloproctol* 2018; 22(12):955-964
 49. Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, *et al.* Swiss IBD Cohort Study Group. Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51 (10): 1200- 1205
 50. McKechnie T, Wang J, Springer JE, Gross PL, Forbes S, Eskicioglu C. Extended thromboprophylaxis following colorectal surgery in patients with inflammatory bowel disease: a comprehensive systematic clinical review. *Colorectal Dis* 2020; 22(6): 663–678.
 51. Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, Stocchi L, Lipman JM, Kalady MF, *et al.* Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients: Nomogram Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (10): 1170-1179
 52. Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, Hollenbeak CS, Koltun WA, Messaris E. Ulcerative Colitis Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism in the Postoperative Period: The Results of a Matched Cohort Analysis. *Ann Surg* 2015; 261 (6): 1160-1166
 53. McCurdy JD, Kuenzig ME, Smith G, Spruin S, Murthy SK, Carrier M, *et al.* Risk of Venous Thromboembolism After Hospital Discharge in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26 (11): 1761-1768
 54. Anderson A, Click B, Ramos-Rivers C, Cheng D, Babichenko D, Koutroubakis IE, *et al.* Lasting Impact of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Propensity Score Matched Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23 (12): 2180-2188
 55. Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2021; 27(40): 6757-6774.
 56. Byard RW. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and long-distance flights. *Forensic Sci Med Pathol* 2019; 15 (1): 122-124

57. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1173-1184
58. Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SRG, Murray JJ *et al*. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: Are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012;55(11):1138-1144.
59. Ghadeer K, Dawwas GK, Cuker A, Schaubel DE, Lewis JD. Effectiveness and safety of prophylactic anticoagulation among hospitalized patients with inflammatory bowel Disease. *Bloodadvances* 2024;8(5):1272-1280
60. Kearon C, Ageno W, Cannegieter S, Cosmi B, Geersing G, Kyrle P. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (7): 1480-1483
61. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci A, Macura A, Pengo V, *et al*. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (19): 1710-1716.
62. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98(6): 1247-1251
63. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110 (7); 874-879.
64. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, *et al*. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (11): 793-800
65. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988;318 (18):1162-1173
66. Lilly CM, Liu X, Badawi O, Franey CS, Zuckerman IH. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest* 2014, 146 (1); 51-57
67. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Khan S, Beyer-Westendorf J, Spencer FA *et al*. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3198-3225
68. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P *et al*. international consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(12):857-873.
69. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng S, Cai T, Scoville E, *et al*. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(11):1905-1910.
70. Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Costa-Grille A, Suárez-Dono J, Ferrón-Vidan F, Pose-Reino A. Compliance with current VTE prophylaxis guidelines and risk factors linked to complications of VTE prophylaxis in medical inpatients: A prospective cohort study in a Spanish internal medicine department. *BMJ Open* 2018, 8 (5):e21288
71. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low-molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4 (4): CD007557.
72. Kumar A, Talwar A, Farley JF, Muzumdar J, Schommer JC, Balkrishnan R *et al*. Fondaparinux sodium compared with low-molecular-weight heparins for perioperative surgical thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(10): e012184.
73. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, *et al*. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365(23): 2167-2177.
74. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (2) :265-277.
75. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F *et al*. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4(7):1512-1517.
76. Nguyen GC, Bernstein CN. Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1486-1495
77. Harindranath S, Varghese J, Afzalpurkar S, Giri S. Standard and Extended Thromboprophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2023;13(2):133-141
78. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Green-Top Guideline N° 37a. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> Updated April 2015. Assessed November 10, 2017.
79. Abbasi N, Balayla J, Laporta DP, *et al*. Trends, risk



- factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:275–84
80. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e691S–736S
81. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844s–86s.
82. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, GreenTop Guideline No. 37a. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Updated April 2015. Assessed November 10, 2017.
83. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ *et al*. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (6) :527–53
84. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96 (11): 879–82
85. Korzenik JR. IBD: A Vascular Disorder? The Case for Heparin Therapy. 1997; 3(2): 87-94
86. Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Hayes DP, Annis P. Paradoxical response to heparin in 10 patients with 8 ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (2) :220–3
87. Evans RC, Wong VS, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin—a report 9 of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (6) :1037–40
88. Folwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6): 1551–5
89. Folwaczny C, Fricke H, Endres S, Hartmann G, Jochum M, Loeschke K. Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (5): 911–2
90. Shen, J.; Ran, Z.H.; Tong, J.L.; Xiao, S.D. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 26 (5), 653–663
91. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, Nguyen G. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):e479–e485.
92. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013 Jan;47(1):e1–6.)
93. Sam JJ, Bernstein CN, Razik R, Thanabalan R, Nguyen GC. Physicians' perceptions of risks and practices in venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013 Jan;58(1):46–52
94. Bafford AC, Cross RK. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease Extends beyond Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(11) 1769–1770
95. Papa A, Papa V, Marzo M, Scaldaferri F, Sofo L, Rapaccini GL *et al*. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with IBD: A Trail Still Climbing. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1204–1213.