

Hemorragia en pacientes con síndromes coronarios agudos: de un hallazgo molesto a un reto importante

Sunil V. Rao

Director. Cardiac Catheterization Laboratories. Durham VA Medical Center. Assistant Professor of Medicine. Duke University Medical Center. The Duke Clinical Research Institute. Durham. North Carolina. Estados Unidos.

Las estrategias de tratamiento para el síndrome coronario agudo (SCA) se basan en el empleo de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y una estratificación invasiva del riesgo en los pacientes con alto riesgo¹. Aunque esta combinación de métodos ha llevado a la continua disminución de los resultados adversos, las complicaciones hemorrágicas siguen siendo un problema importante². La hemorragia en pacientes con SCA o en los pacientes a los que se practica una intervención coronaria percutánea (ICP) ha adquirido una gran importancia tras los estudios que indican que hay relación entre las complicaciones hemorrágicas y la falta de cumplimiento de la medicación, los episodios isquémicos recurrentes y la mortalidad³. El objetivo de este artículo es revisar la incidencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes con SCA y en los tratados con una ICP, revisar la relación entre la hemorragia y la evolución adversa, resumir los posibles mecanismos que subyacen a esta relación y presentar recomendaciones para la reducción del riesgo de hemorragia.

Definiciones e incidencia de la hemorragia

Dado que las estrategias de tratamiento para el SCA incluyen un inicio temprano del tratamiento antitrombótico y antiagregante plaquetario, seguido de un uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico y tienopiridinas¹, las complicaciones hemorrágicas pueden darse de forma aguda o crónica. La cuantificación del riesgo de hemorragia resulta difícil, ya que la definición de ésta puede influir en la incidencia finalmente descrita. Por ejemplo, en el ensayo

Superior Yield of the new Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY), en el que se comparó enoxaparina frente a heparina no fraccionada (HNF) en pacientes con SCA, el riesgo de hemorragia observado con los dos fármacos difería según la definición utilizada. La incidencia de hemorragia mayor según los criterios del Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) fue de un 9,1% en el grupo de enoxaparina y un 7,6% en el grupo de HNF, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,008$). Sin embargo, la tasa de hemorragias graves según los criterios del Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) fue del 2,7% en el grupo de enoxaparina y del 2,2% en el grupo de HNF (diferencia no significativa)⁴. Otros ensayos han puesto de manifiesto discrepancias similares en la incidencia de hemorragias según la definición⁵. Además de las diferencias en las definiciones de la hemorragia, las tasas descritas pueden estar influidas por el origen de los datos (ensayos clínicos frente a registros) y por el uso de otros tratamientos concomitantes (incluida la tasa de uso de intervenciones invasivas). Dados estos posibles factores de confusión, los datos existentes indican que la tasa de hemorragias «mayores» o «graves» es de un 1-10% durante el tratamiento del SCA³.

La determinación de la incidencia de hemorragias con el tratamiento antitrombótico a largo plazo resulta difícil, ya que las complicaciones hemorrágicas suelen darse durante el primer periodo de dosis de carga inicial o concentrarse en la fase temprana del tratamiento. Con el paso del tiempo, el abandono de pacientes que no toleran las hemorragias asociadas al tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante lleva a una cohorte con un riesgo de hemorragia a largo plazo comparativamente inferior. Sin embargo, es importante señalar que los pacientes a los que se prescribe un tratamiento antiagregante plaquetario crónico combinado de dos fármacos, con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, también pueden presentar un grado de hemorragia de carácter menor. Roy et al⁶ examinaron a 2.360 pacientes no seleccionados a los que se implantó un *stent* coronario liberador de fár-

Declaración de conflictos de intereses: el Dr. Rao es consultor de Sanofi-Aventis, Bristol Myers Squibb y Medicines Company y ha recibido financiación para investigación de Cordis, Momenta Pharmaceuticals y Portola Pharmaceuticals. Este artículo se elaboró sin financiación externa.

Correspondencia: Dr. Sunil V. Rao.
508 Fulton Street (111A). Durham, NC 27705. Estados Unidos.
Correo electrónico: sunil.rao@duke.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

macos, y observaron que la incidencia de hemorragias durante un seguimiento prolongado era del 32,7%; aproximadamente un 85,7% de estos episodios hemorrágicos fueron considerados «una simple molestia» (y definidos como hematomas cutáneos, petequias o equimosis).

Asociación entre hemorragias y evolución adversa

Varios estudios han puesto de manifiesto una asociación entre las hemorragias y la evoluciones adversas como el infarto de miocardio (IM), el ictus, la trombosis del *stent* y la muerte^{2,3,7}. Este riesgo parece estar «relacionado con la dosis», con un aumento escalonado del riesgo de morbilidad y mortalidad a medida que aumenta la gravedad de la hemorragia. Por ejemplo, en un estudio en el que se examinaron 4 grandes ensayos en el SCA, se demostró que, en comparación con la ausencia de hemorragia, las razones de riesgos para la probabilidad de mortalidad a 30 días asociada a las hemorragias, clasificadas según el GUSTO como leves, moderadas y graves, era de 1,6, 2,7 y 10,6, respectivamente⁸. Además de con la mortalidad, Eikelboom et al observaron una asociación entre las hemorragias mayores y el aumento de riesgo de ictus a los 30 días². Esta relación entre las complicaciones hemorrágicas y la evolución adversa ha sido puesta de manifiesto con diversas definiciones de la hemorragia, incluidas las del TIMI, el GUSTO, el ensayo Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) y el ensayo Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS)³.

Posibles mecanismos subyacentes a la relación entre hemorragia y evolución clínica

Las relaciones descritas en los estudios citados son asociaciones y no se ha demostrado que haya causalidad. En los extremos de las hemorragias (p. ej., la hemorragia que motiva deterioro hemodinámico o la hemorragia intracraneal), el episodio puede llevar a la muerte del paciente; sin embargo, es menos probable que los episodios hemorrágicos más leves estén directamente relacionados con la mortalidad. Los posibles mecanismos que subyacen a la relación entre las hemorragias menos graves y la evolución clínica adversa son la interrupción del tratamiento antitrombótico basado en la evidencia y la transfusión de hematíes.

Spencer et al⁹ examinaron a los 40.087 pacientes con SCA del Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) para determinar la incidencia y la evolución clínica relacionada con las hemorragias mayores intrahospitalarias y los patrones de medi-

cación tras un episodio hemorrágico. La incidencia de hemorragias mayores intrahospitalarias (definidas según los criterios del GRACE) fue del 2,8%, y los pacientes que presentaron un episodio hemorrágico supusieron un 10% del total de muertes en el hospital. Además, la suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, tienopiridinas y heparinas de bajo peso molecular fue mayor en estos pacientes y se asoció también a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Estos datos fueron corroborados por un estudio de Wang et al¹⁰, que examinaron a 2.498 pacientes con SCA incluidos en el Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myocardial Infarction: Events and Recovery Quality Improvement (PREMIER), y observaron que el uso de ácido acetilsalicílico y tienopiridinas en el momento del alta hospitalaria y a los 6 meses de seguimiento era menor en los pacientes que sufrían una hemorragia mayor en el hospital. Las hemorragias relativamente menores se asocian también a la suspensión del tratamiento basado en la evidencia. En el estudio de Roy et al⁶, el 11,1% de los pacientes a los que se implantaron *stents* liberadores de fármacos y que presentaron hemorragias molestas suspendieron el tratamiento con tienopiridinas durante el seguimiento. Esto puede explicar la asociación entre las hemorragias mayores y el aumento de las trombosis en el *stent*⁷.

Aparte de suspender el tratamiento, lo cual puede ser apropiado en el contexto de una hemorragia aguda, los pacientes que sufren complicaciones hemorrágicas también reciben a menudo transfusiones de sangre. En el contexto de una hemorragia menor o leve, esto produce un aumento manifiesto del aporte de oxígeno gracias a la elevación de la hemoglobina. Aunque no hay ensayos aleatorizados y prospectivos en los que se haya evaluado la estrategia de transfusión adecuada en los pacientes con cardiopatía isquémica, en todos los estudios observacionales se ha observado una asociación entre una estrategia agresiva de indicación de transfusión y un aumento de la mortalidad³. No está claro el motivo por el que se produce esa paradoja (aumento de la hemoglobina con disminución de la supervivencia), pero es posible que se deba a las propiedades de los hematíes almacenados, en los que se produce una depleción de óxido nítrico y, por lo tanto, no aportan una vasodilatación suficiente para mejorar la oxigenación tisular¹¹.

Estrategias para reducir el riesgo de hemorragia

Dado que la hemorragia es frecuente y se asocia a una peor evolución clínica a corto y largo plazo, está justificada la aplicación de estrategias para reducir el riesgo hemorrágico. Además, la transfusión

de hematíes debe utilizarse de manera juiciosa mientras no se disponga de más datos de estudios aleatorizados. El empleo de una posología adecuada de los fármacos antitrombóticos, el uso de antitrombinas asociadas a un menor riesgo de hemorragia y la realización de la ICP a través de la vía transradial, en vez de la transfemoral, son estrategias que pueden reducir al mínimo las complicaciones hemorrágicas.

Los datos del registro CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC and AHA Guidelines) han puesto de relieve que los fármacos antitrombóticos y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se administran con frecuencia a dosis excesivas en los pacientes ancianos y en las mujeres con SCA¹². Estas sobredosis se asocian, a su vez, a un aumento de las hemorragias. Bivalirudina y fondaparinux son anticoagulantes que se asocian a un menor riesgo de hemorragia que la heparina no fraccionada y la enoxaparina con o sin inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, y son no inferiores en cuanto a los resultados de episodios isquémicos, cuando se emplean en el tratamiento de los SCA¹. Fondaparinux se asocia a una mejora de la supervivencia en los SCA sin elevación del segmento ST¹³, y bivalirudina se asocia a una mejora de la supervivencia cuando se emplea en la ICP primaria¹⁴. Por lo que respecta al tratamiento antiagregante plaquetario, el empleo de dosis más altas de ácido acetilsalicílico (325 mg) no parece asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia a corto plazo¹⁵; sin embargo, para el tratamiento a largo plazo, las dosis < 100 mg se asocian a un menor riesgo hemorrágico, sin que ello comprometa la eficacia¹⁶. Además, la suspensión del tratamiento con clopidogrel 5 días antes de la operación de *bypass* arterial coronario también puede reducir las hemorragias relacionadas con la cirugía¹; sin embargo, puede que el lapso entre la suspensión de prasugrel y la intervención quirúrgica deba ser superior, dado que su efecto es más potente¹⁷. En los pacientes con SCA a los que se practica una ICP como método de revascularización, una proporción considerable de los episodios hemorrágicos están relacionados con la zona de acceso vascular. El empleo de la arteria radial en vez de la femoral para la ICP se asocia a una reducción de las complicaciones hemorrágicas de un 50-60%, sin comprometer de manera significativa el éxito de la intervención¹⁸. No está claro si esto conduce a una mejora de la supervivencia o no.

Resumen

La reducción temporal de la mortalidad por SCA se ha alcanzado mediante la aplicación de un trata-

miento antitrombótico basado en la evidencia y mediante una estratificación invasiva del riesgo en los pacientes con alto riesgo. No obstante, esto se ha conseguido a costa de un aumento del riesgo de hemorragia. Los estudios realizados indican que las complicaciones hemorrágicas se asocian a una peor evolución en cuanto a infarto de miocardio, ictus, trombosis del *stent* y muerte. Además, en los pacientes que sufren complicaciones hemorrágicas existe el riesgo de que se suspenda el tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario, lo que explicaría, en parte, su peor evolución clínica. La prevención de la hemorragia constituye una prioridad clínica y existen varias estrategias terapéuticas para ello. Una atención cuidadosa a la posología, el uso de bivalirudina o fondaparinux y la realización de las intervenciones percutáneas por vía transradial son factores que se asocian a una reducción del riesgo de hemorragia. Aunque con alguna de estas estrategias se ha demostrado una mejora de la supervivencia, otras requieren estudio en ensayos prospectivos y aleatorizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116:e148-304.
2. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
3. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193-204.
4. Investigators TST. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
5. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:809-16.
6. Roy P, Bonello L, Torguson R, De Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, et al. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008;102:1614-7.
7. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary

- syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1362-8.
8. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van De Werf FJ, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200-6.
 9. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793-801.
 10. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation*. 2008;118:2139-45.
 11. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. The relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
 12. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108-16.
 13. Investigators TO-. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
 14. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
 15. Mehta SR. Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (CURRENT OASIS-7) [citado 14 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/706003-706004-mehta-vandewerf.aspx>
 16. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018-24.
 17. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
 18. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157:132-40.