

## Editorial

## Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos

## Assessing Bleeding Risk in Acute Coronary Syndromes

Guliz Erdem y Marcus Flather\*

Clinical Trials and Evaluation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, y National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, Reino Unido

Historia del artículo:

On-line el 5 de noviembre de 2011

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (SCA) suelen deberse a la rotura de una placa, la activación plaquetaria y la formación de un trombo que conducen a oclusión coronaria y lesión miocárdica<sup>1</sup>. El conocimiento de la fisiopatología de los SCA ha llevado al desarrollo de estrategias antitrombóticas de gran eficacia, como el uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y heparina de bajo peso molecular, que han reducido el riesgo de muerte, infarto de miocardio (IM) y recurrencia de la isquemia<sup>2</sup>. La revascularización coronaria temprana mediante intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de *stents* ha mejorado también el pronóstico de los pacientes con SCA de mayor riesgo<sup>3</sup>. Sin embargo, el tratamiento antitrombótico y la ICP aumentan el riesgo de hemorragia y hay cada vez más evidencia de que la hemorragia mayor se asocia de manera independiente a un riesgo más elevado de resultados clínicos adversos, entre ellos la muerte<sup>4</sup>. Estas observaciones exigen una revisión de las estrategias destinadas a prevenir la hemorragia al tiempo que se utilizan las pautas de tratamiento más eficaces.

## IMPORTANCIA DE LA HEMORRAGIA

El aumento relativo de un 20 a un 30% en el riesgo de hemorragia que se observa con los tratamientos antitrombóticos más eficaces se considera aceptable si hay reducciones similares de las tasas de IM o muerte totales<sup>5</sup>. Los test clínicos y los estudios de registros indican que las tasas de hemorragia en los primeros 30 días tras un SCA oscilan entre el 4 y el 9%, según el tipo de pacientes, los tratamientos y las definiciones de hemorragia utilizadas<sup>6-10</sup>. El estudio OASIS-5 puso de manifiesto que el fondaparinux, un inhibidor del factor Xa, era no inferior a una heparina de bajo peso molecular, la enoxaparina, por lo que respecta a la variable de valoración combinada de muerte, ictus e IM en pacientes con SCA sin elevación del ST (SCASEST), pero se asociaba a una tasa de hemorragias mayores significativamente inferior y a una reducción de la mortalidad por todas las causas<sup>11</sup>. Se observó una intensa relación independiente entre las hemorragias mayores y el aumento de la mortalidad, y esta asociación se

ha confirmado en estudios de registros amplios, como el CRUSADE y el GRACE<sup>6,10</sup>. De forma análoga, el test ACUITY, en el que se evaluó el papel de un inhibidor directo de la trombina, la bivalirudina, en comparación con heparina y abciximab, puso de manifiesto que la hemorragia mayor era un factor independiente predictivo de mortalidad a 30 días, con una razón de riesgos significativamente elevada (3,5) respecto a los pacientes sin hemorragias mayores<sup>7</sup>. En un análisis multivariable del test ACUITY, la hemorragia mayor y la recurrencia del IM en un plazo de 30 días mostraron una influencia adversa similar en cuanto a la mortalidad durante los primeros 12 meses siguientes al SCA, pero el IM se asoció a un aumento del riesgo de muerte temprana, mientras que la hemorragia mayor se asoció a un riesgo más prolongado<sup>7</sup>. Estos datos indican que, en pacientes con SCA, la hemorragia, sea cual sea el factor causal, es un indicador independiente de una evolución clínica adversa.

## ¿POR QUÉ LA HEMORRAGIA AUMENTA EL RIESGO DE MUERTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO?

Los mecanismos que relacionan la hemorragia con un aumento de la mortalidad en el SCA no están claros, pero se ha propuesto que intervienen la hipotensión, el aumento de la estimulación adrenérgica, la anemia, la reducción del aporte de oxígeno, la disfunción plaquetaria, la vasoconstricción y la interrupción del tratamiento antitrombótico<sup>4,7</sup>. Las transfusiones de sangre, aun cuando tienen efectos hemodinámicos beneficiosos y aumentan la hemoglobina, también pueden tener efectos adversos. En el estudio CRUSADE, la tasa de transfusiones fue de alrededor del 10% en los pacientes a los que no se practicó cirugía de revascularización coronaria (CBAC)<sup>12</sup>, con unas tasas más altas en los ancianos y en los pacientes con disfunción renal, sobre todo cuando recibían tratamiento con múltiples fármacos antitrombóticos. La mortalidad fue mayor en los pacientes transfundidos que en los que no recibieron transfusiones, incluso después de aplicar un ajuste respecto a las características del paciente y del hospital (razón de riesgos = 1,67; intervalo de confianza del 95%, 1,48-1,88). Nuevamente, los mecanismos de los efectos adversos de las transfusiones de sangre no están claros, pero pueden incluir la activación plaquetaria, la depleción de 2,3-difosfoglicerato durante el almacenamiento de la sangre, la reducción de la actividad de óxido nítrico, el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y la activación inmunitaria debida a la infusión de un tejido no propio<sup>4,13</sup>.

\* Autor para correspondencia: Clinical Trials and Evaluation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Londres SW3 6NP, Reino Unido.

Correo electrónico: M.Flather@rbht.nhs.uk (M. Flather).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## FACTORES ASOCIADOS AL AUMENTO DE LA HEMORRAGIA

Las principales causas del aumento de la hemorragia son las características de los pacientes, los tratamientos farmacológicos y las intervenciones mecánicas aplicadas. Las características de los pacientes que se asocian a complicaciones hemorrágicas son la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes mellitus, la hipertensión, el peso corporal bajo, el deterioro de la función renal, la enfermedad vascular previa y el ictus previo<sup>5-7,10</sup>. Teniendo en cuenta los efectos adversos de la hemorragia, es importante utilizar pautas de tratamiento antitrombótico que tengan el perfil de eficacia y seguridad más favorable posible. Por ejemplo, el fondaparinux es igual de eficaz que la enoxaparina para reducir las complicaciones tromboticas del SCA, con un riesgo muy inferior de hemorragia y transfusión<sup>11</sup>. En el estudio AUCITY, la bivalirudina en monoterapia se asoció a unas tasas de hemorragia inferiores a las observadas con heparina más un inhibidor de glucoproteína (el 3 frente al 5,7%;  $p = 0,001$ ), con una eficacia similar<sup>14</sup>, y el ticagrelor es más eficaz que el clopidogrel, con una tasa de hemorragias similar<sup>15</sup>. El proceso de toma de decisiones es más complejo cuando se tiene en cuenta los tratamientos más eficaces con mayor riesgo de hemorragia, como prasugrel, en comparación con clopidogrel, sobre todo en los pacientes con un riesgo basal de hemorragia elevado<sup>16</sup>. Aunque las intervenciones de ICP, CBAC y otras técnicas invasivas aumentan el riesgo de hemorragia, el empleo de la vía radial para la ICP y de técnicas sin *bypass* cardiopulmonar, preservación celular y hemostasia escrupulosa en la CBAC serán útiles para evitar las hemorragias<sup>17</sup>.

## PREDICCIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA

La puntuación de riesgo de hemorragia del estudio CRUSADE, basada en más de 70.000 pacientes con SCASEST, identificó ocho características basales asociadas al riesgo de hemorragia mayor: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, hematocrito, aclaramiento de creatinina, sexo femenino, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular previa<sup>6</sup>. La puntuación de riesgo de hemorragia de AUCITY-HORIZONS-AMI incluye seis variables basales —sexo femenino, anemia, edad, recuento leucocitario elevado, creatinina sérica, tipo de SCA (IM sin elevación del segmento ST o IM con elevación del segmento ST)— y una variable de tratamiento (heparina más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa o bivalirudina)<sup>7,18</sup>. La puntuación de riesgo del estudio GRACE, desarrollada para predecir la muerte, predice también el riesgo de hemorragia, y los investigadores del GRACE han desarrollado otras puntuaciones para predecir la ausencia de acontecimientos adversos mayores como la hemorragia<sup>10,19</sup>.

## ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA REDUCIR EL RIESGO DE HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO?

Las guías actuales recomiendan una estratificación formal del riesgo en el SCA. El modelo de riesgo del GRACE permite predecir el riesgo de muerte y hemorragia, y pueden utilizarse puntuaciones más específicas para la hemorragia procedentes de los estudios CRUSADE o AUCITY-HORIZONS. Los pacientes con más alto riesgo de hemorragia presentan también el máximo riesgo de complicaciones isquémicas y tromboticas. Por consiguiente, los pacientes de mayor riesgo requieren un enfoque terapéutico más cuidadoso para maximizar la eficacia del tratamiento en cuanto a la disminución del riesgo trombotico, al tiempo que se

reduce el riesgo de hemorragia<sup>5,20</sup>. El uso de tratamientos eficaces con menor riesgo de hemorragia (p. ej., las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, fondaparinux, bivalirudina y ticagrelor) pueden ser las opciones preferibles. El uso de protección gastrointestinal como la que aportan los inhibidores de la bomba de protones puede ser útil, aunque actualmente no hay evidencia al respecto. La reducción del riesgo de hemorragia también es esencial cuando se llevan a cabo intervenciones invasivas como la ICP y la estimulación, y las transfusiones de sangre deben reservarse para la hipotensión significativa o la hemorragia con peligro para la vida, y no se debe usarlas para tratar una reducción de la hemoglobina. La prevención de la hemorragia mayor asociada a las intervenciones de CBAC requiere el empleo de técnicas menos invasivas, fármacos antitrombóticos de acción más corta y una hemostasia cuidadosa. En conclusión, evitar las hemorragias mayores al tiempo que se aplica un tratamiento eficaz es un nuevo objetivo clave en el tratamiento de los SCA, sobre todo en los pacientes ancianos y los que sufren disfunción renal, ya que son indicadores específicos de mala tolerancia a la hemorragia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25:1197-207.
- Erdem G, Geisler T, Flather MD. What goes into a major acute coronary syndrome trial and what will future trials look like? *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:348-55.
- Giugliano RP, Pollack Jr CV, Brogan Jr GX, Cohen M, Diercks DB, Grines CL, et al. Acute coronary syndromes: from the emergency department to the catheterization laboratory-integrating evidence from recent ACS/NSTEMI trials into clinical practice: an evidence-based review of recent clinical trial results and report on a roundtable discussion. *J Interv Cardiol*. 2011;24:119-36.
- Bassand JP. Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Interventions: impact of bleeding and blood transfusion. *Hamostaseologie*. 2009;29:381-7.
- Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-64.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-8.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the AUCITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-66.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al.; OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:655-61.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, 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.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al.; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparinux in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
- Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, et al.; CRUSADE Investigators. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1490-5.

13. Silvain J, Pena A, Cayla G, Brieger D, Bellemain-Appaix A, Chastre T, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur Heart J*. 2010;31:2816-21.
14. 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.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
17. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004;350:21-8.
18. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-66.
19. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum A, et al.; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-94.
20. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007;23:663-71.