

Optimización del tratamiento antiagregante del paciente tras un infarto agudo de miocardio

Novedades en la evaluación del riesgo hemorrágico del paciente con cardiopatía isquémica

Sergio Raposeiras Roubín^{a,*} y Albert Ariza Solé^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica
Riesgo hemorrágico
Escala de riesgo

RESUMEN

La estratificación del riesgo hemorrágico es la pieza limitante del equilibrio isquémico-hemorrágico que permite seleccionar el tipo y la duración del tratamiento antitrombótico. La mayor evidencia en cuanto a la estimación del riesgo hemorrágico reside en la fase hospitalaria, donde se han desarrollado diversas escalas de riesgo con múltiples validaciones y comparaciones, de las cuales la CRUSADE parece la herramienta más útil. Para la estratificación del riesgo hemorrágico a medio-largo plazo tras el alta o tras la revascularización coronaria, han surgido recientemente diversas escalas de riesgo, como la PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*), la PARIS (*Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients*), la DAPT (*Dual AntiPlatelet Therapy*) o la TRILOGY-ACS (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*). Todas ellas muestran aceptables capacidades predictivas, pero también importantes limitaciones que hacen que surja la necesidad de realizar validaciones comparativas que extiendan su utilidad a los pacientes tratados con los nuevos antiagregantes (ticagrelor y prasugrel) o con anticoagulantes orales, tanto antagonistas de la vitamina K como anticoagulantes de acción directa.

Update on Hemorrhagic Risk Assessment in Patients With Ischemic Heart Disease

ABSTRACT

The assessment of bleeding risk is the limiting factor in determining the balance between the risk of ischemia and hemorrhage, which must be determined before the type and duration of antithrombotic therapy can be selected. The best data for estimating bleeding risk are available during hospitalization and several suitable risk scores have been developed and have undergone extensive validation and comparison. The CRUSADE bleeding score appears to be the most useful. In addition, several risk scores for assessing bleeding risk over the medium to long term after hospital discharge or after coronary artery revascularization have recently appeared, such as the PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*), the PARIS (*Patterns of non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients*), the DAPT (*Dual AntiPlatelet Therapy*) and the TRILOGY-ACS (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) risk scores. All have demonstrated reasonably good predictive power but they have some important limitations, which mean that they will have to undergo comparative validation studies before their usefulness can be extended to patients treated with new antiplatelet agents (e.g. ticagrelor and prasugrel) and oral anticoagulants, including both vitamin K antagonists and direct-acting oral anticoagulants.

Keywords:

Ischemic heart disease
Bleeding risk
Risk scores

INTRODUCCIÓN

Los eventos hemorrágicos relacionados con los antitrombóticos en la enfermedad coronaria son la principal complicación extrínseca de la cardiopatía isquémica¹. Su importancia, en cuanto a incidencia e impacto pronóstico, alcanza su punto álgido en el síndrome coronario

agudo (SCA). En estos pacientes, el éxito del tratamiento antitrombótico se basa en un buen equilibrio isquémico-hemorrágico.

En las últimas 2 décadas, la tasa de eventos isquémicos asociados con el SCA se ha reducido llamativamente. La revascularización percutánea y la doble antiagregación, junto con el uso de fármacos antitrombóticos cada vez más potentes, han supuesto una reducción progresiva de la tasa de reinfarto². Esto ha condicionado un aumento en la tasa de eventos hemorrágicos, que alcanzó su clímax a mediados de la década pasada, coincidiendo con la utilización generalizada de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Desde entonces, ha aumentado la conciencia del impacto pronóstico de los eventos hemorrá-

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España.
Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras Roubín).

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo

cos³, que ha supuesto la disminución y la estabilización de la tasa de sangrado (figura 1). Sin embargo, con la generalización del uso de ticagrelor y prasugrel surge la necesidad de reevaluar la estratificación del riesgo hemorrágico y, sobre todo, equilibrar el perfil isquémico-hemorrágico para seleccionar la mejor estrategia en cuanto a tipo y duración del tratamiento antitrombótico.

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

Diversos estudios han correlacionado los sangrados con la mortalidad; su pronóstico se equipara al de los reinfartos. Esta cuestión se analizó inicialmente en la fase hospitalaria. Mehran et al.⁴ demost

ron que el riesgo de muerte a medio plazo de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) podría llegar a ser hasta el 50% más alto en aquellos con sangrados mayores en comparación con los que presentaban reinfarto, y el riesgo se incrementaba aún más en caso de que coincidieran ambos eventos. Recientemente se ha demostrado algo similar tras el alta, en la fase extrahospitalaria. Los pacientes que sufrieron eventos hemorrágicos mayores en el seguimiento tenían un pronóstico —en cuanto a mortalidad total— similar al de los pacientes con eventos isquémicos del tipo del reinfarto. Así, Valgimigli et al.⁵ han demostrado recientemente que, en eventos hemorrágicos de gravedad > 3B del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC), el impacto pronóstico de los eventos hemorrágicos es mayor que el de los isquémicos.

En este sentido, conviene destacar la existencia de múltiples definiciones de sangrado, lo cual hace que la incidencia de eventos hemorrágicos en una misma serie pueda variar en función de la definición empleada. Actualmente la definición más aceptada es la procedente de la clasificación BARC⁶ (figura 2).

FACTORES DE RIESGO HEMORRÁGICO

La prevención de las hemorragias es la base racional para la evaluación del riesgo de sangrado. Para ello, se debe analizar en cada paciente una serie de factores relacionados intrínseca o extrínsecamente (figura 3) con un mayor riesgo de sangrado⁷.

Los factores de riesgo hemorrágico intrínsecos son los secundarios a las características de los pacientes. Algunos son invariables (edad,

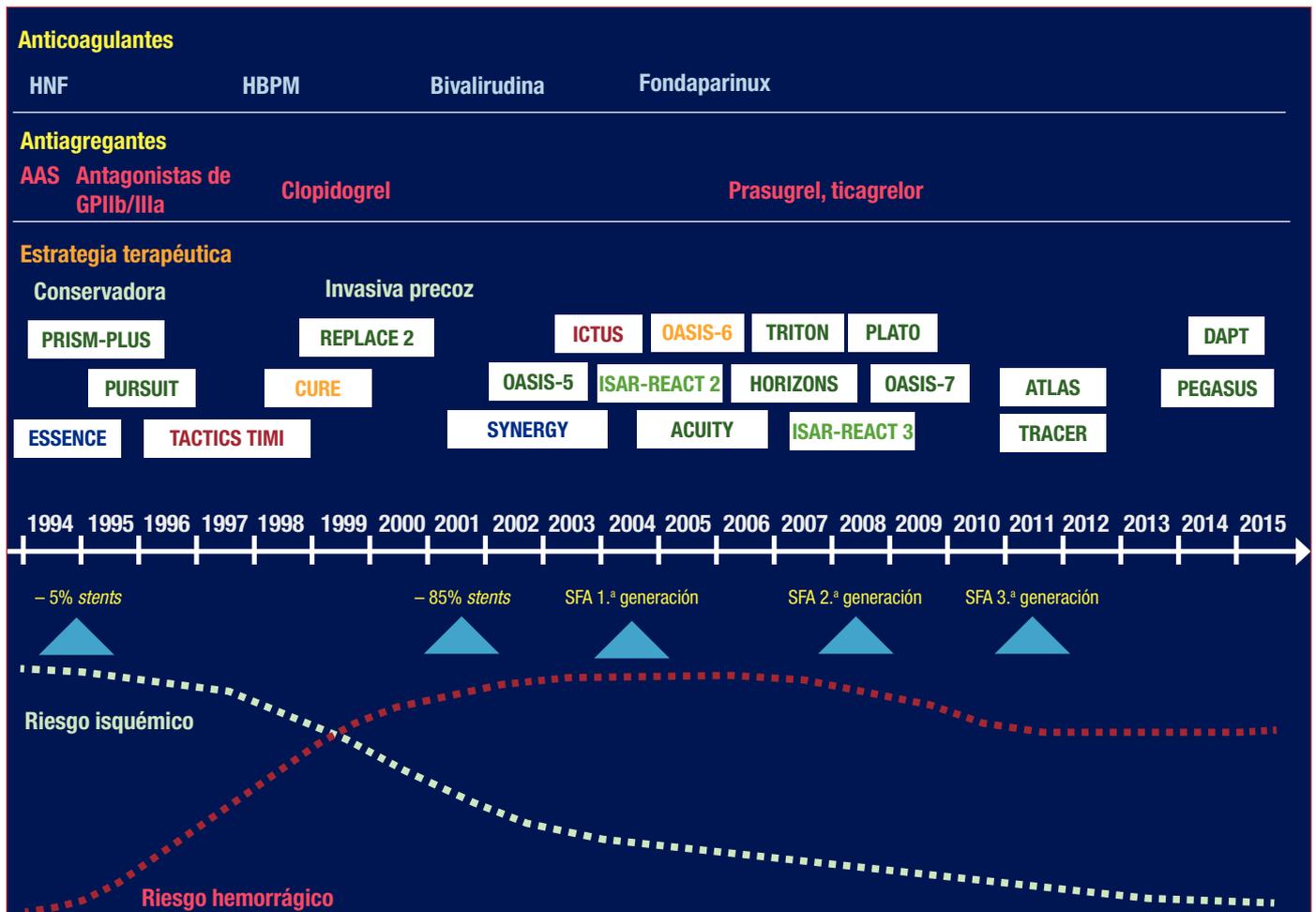


Figura 1. Evolución temporal del equilibrio isquémico-hemorrágico en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. AAS: ácido acetilsalicílico; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; SFA: stent farmacológico.

Escala BARC: grados de sangrado

Tipo 0: sin sangrado.

Tipo 1: sangrado no significativo, no requiere estudios o consulta a un servicio médico, hospitalización o manejo por un profesional de salud. Puede incluir la suspensión voluntaria de la medicación antitrombótica por parte del paciente. Ejemplo: sangrado nasal, moretones, sangrado hemorroidal; en general, no se busca atención médica.

Tipo 2: Cualquier signo de hemorragia (cualquier sangrado que sea más de lo esperado, incluyendo sangrado solo identificado por un estudio de imagen), que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 pero que requiera al menos uno de los siguientes puntos:

- Intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de salud (p.ej., suspender la medicación antiagregante plaquetaria, antitrombótica, compresión en el sitio de sangrado, uso de medicamentos para revertir el efecto como la protamina y la vitamina K).
- Requiere hospitalización o aumento del nivel de cuidado.
- Requiere evaluación pronta con exámenes como: hemograma, uranálisis, pruebas de coagulación, endoscopia y tomografía.

Tipo 3

• Tipo 3a:

- Sangrado con descenso de la hemoglobina de ≥ 3 a < 5 g/dl (relacionado con el sangrado).
- Cualquier necesidad de transfusión por sangrado evidente.

• Tipo 3b:

- Descenso en la hemoglobina ≥ 5 g/dl (relacionado con el sangrado).
- Taponamiento cardiaco.
- Sangrado que requiera intervención quirúrgica para su control (excluyendo nasal, dental, piel, hemorroides).
- Sangrado que requiera el uso de agentes vasoactivos.

• Tipo 3c:

- Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica. Incluye sangrado intraespinal).
- Subcategorías confirmadas por autopsias o imágenes o punción lumbar.
- Sangrado intraocular que afecta a la visión.

Tipo 4: sangrado asociado a revascularización miocárdica.

- Sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas.
- Reoperación luego de cierre de esternotomía con propósito de controlar sangrado.
- Transfusión ≥ 5 unidades de glóbulos rojos, dentro de un período de 48 h.
- Gasto de tubo a tórax ≥ 2 l en 24 h.

Tipo 5: sangrado fatal

- Tipo 5a: Sangrado fatal probable: con sospecha clínica pero no comprobado por autopsia o imagen.
- Tipo 5b: Sangrado fatal definitivo: confirmado por imagen o autopsia. El sangrado se especifica como: intracraneal, gastrointestinal, pulmonar, pericárdico, genitourinario u otro.

Figura 2. Definición de sangrado según la escala BARC⁶.

sexo femenino, diabetes, arteriopatía periférica, antecedentes de sangrado, ictus, etc.), por lo que hay poca capacidad de actuación sobre ellos a la hora de mitigar el riesgo de sangrado. Sin embargo, hay otros que sí son modificables (hipertensión, insuficiencia renal, estado

inflamatorio...) y tienen un ligero margen de actuación para optimizar el riesgo hemorrágico¹.

Pero, sin duda, los factores de riesgo hemorrágico más relevantes para la prevención son los extrínsecos, con los que sí hay un notable

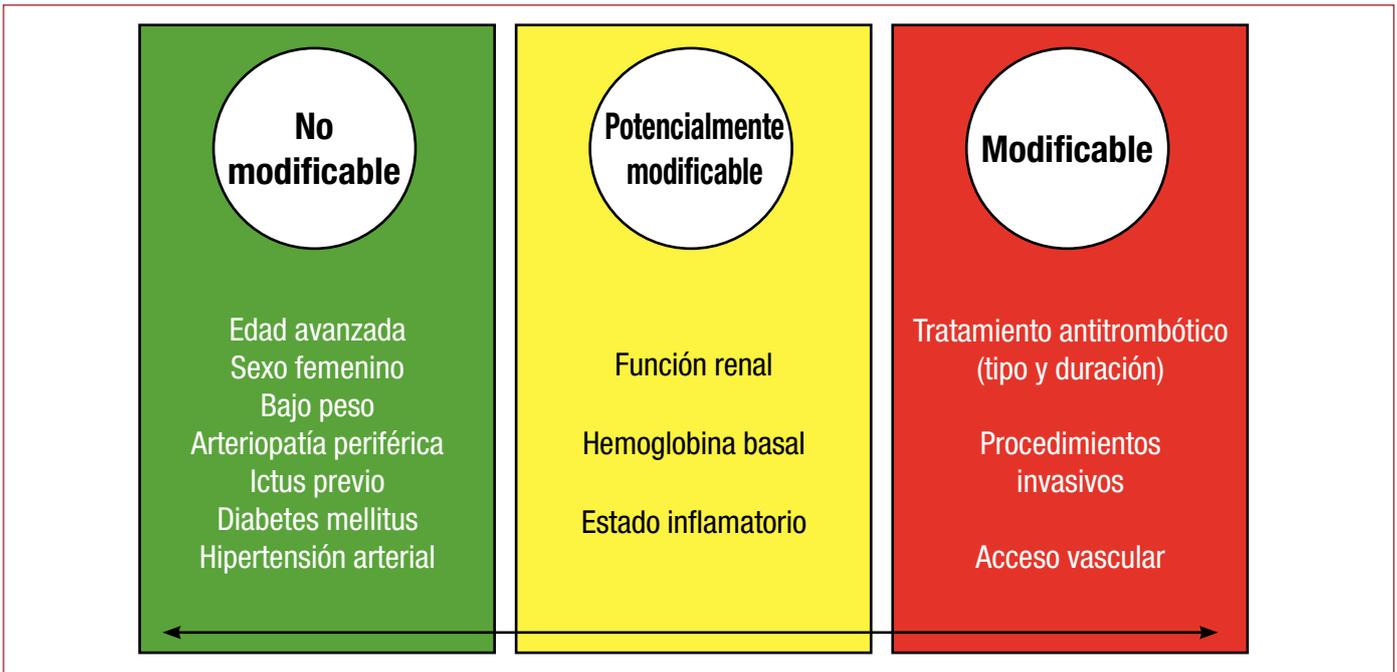


Figura 3. Factores de riesgo de sangrado.

margen de actuación. La elección de uno u otro fármaco antiagregante plaquetario, el tratamiento coadyuvante añadido, la protección gástrica o el abordaje radial o femoral son ejemplos de factores extrínsecos modificables¹.

RIESGO HEMORRÁGICO ASOCIADO CON LOS TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

La estratificación de riesgo hemorrágico debe realizarse en el momento basal, pues será dicho riesgo el que condicione el tratamiento antitrombótico, y no al revés. Cuanto mayor sea la potencia de los fármacos antitrombóticos, mayor es la protección isquémica, pero también el riesgo hemorrágico, por lo que debe buscarse un equilibrio que condicione el mayor beneficio clínico para el paciente. Un aspecto que hay que tener en cuenta es la sobredosificación del tratamiento antitrombótico, directamente relacionada con la predisposición al sangrado. El registro CRUSADE⁸ demostró que más del 42% de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST recibían al menos 1 fármaco antitrombótico por encima de las dosis recomendadas. Para minimizar este riesgo, se debería utilizar los antitrombóticos con perfil de eficacia y seguridad más favorable, acortar su duración y establecer las dosis más adecuadas ajustándolas a edad, peso corporal y función renal.

El ácido acetilsalicílico ha supuesto un aumento del riesgo hemorrágico, sobre todo gastrointestinal (un 40% de más riesgo por año en comparación con placebo; $p < 0,01$)⁹, con un aumento absoluto del riesgo de sangrado entre el 0,8 y el 1,1%¹⁰, aspecto que se contrapone al beneficio pronóstico en mortalidad. Dosis más altas de ácido acetilsalicílico (300-325 mg/día) no aportan mayor beneficio y sí un ligero incremento de la tasa de hemorragias menores (el 5,0 frente al 4,4%; $p = 0,04$)⁹.

El clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico se asoció con un aumento de la tasa de hemorragia mayor según la definición del estudio CURE¹ (el 3,7 frente al 2,7%; $p = 0,001$), aunque sin incrementar el riesgo de sangrado mortal. La dosis de carga como pretratamiento para los pacientes que van a someterse a ICP no supuso un incremento significativo de la tasa de sangrado mayor (el 1,4% con placebo y el 1,6% con clopidogrel; $p = 0,69$), pero sí de sangrado menor con clopidogrel en comparación con placebo en el seguimiento a largo plazo (el 2,1 frente al 3,5%; $p = 0,03$)¹². El estudio ARMYDA-6¹³ no encontró diferencias entre las dosis de carga de 300 y de 600 mg de clopidogrel en cuanto al sangrado mayor según la definición de *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (el 1,9% con la dosis alta y el 2,0% con la dosis baja). La dosis de carga de clopidogrel (600 mg) seguida de dosis más altas durante la primera semana (150 mg diarios durante 1 semana y 75 mg/día después) se asoció con una mayor tasa de hemorragia mayor TIMI (el 1,7 frente al 1,3%; $p = 0,03$), sin diferencias en mortalidad y eventos isquémicos¹⁴.

El prasugrel ha mostrado una mayor potencia antitrombótica que el clopidogrel, pero con un aumento significativo del sangrado mayor TIMI no quirúrgico (el 2,4 frente al 1,8%; $p = 0,03$), incluida una mayor tasa de sangrado mortal¹⁵. Estos datos, derivados del estudio TRITON-TIMI¹⁵, permitieron identificar subgrupos de pacientes con un beneficio clínico no favorable, entendido como la combinación de muerte, eventos isquémicos y eventos hemorrágicos. Se trataba de los pacientes mayores de 75 años, de peso < 60 kg y con ictus previo. Además, el pretratamiento con prasugrel entre los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) sometidos a ICP supuso un aumento de la tasa de sangrado mayor TIMI (el 1,3 frente al 0,5%; $p = 0,003$)¹⁶, sin diferencias en el objetivo primario de eficacia antitrombótica. Entre los pacientes con SCA tratados de manera conservadora, el prasugrel más ácido acetilsalicílico comparado con clopidogrel más ácido acetilsalicílico supuso un aumento del riesgo de sangrado, sin diferencias en el objetivo primario de protección antitrombótica¹⁷.

El ticagrelor mostró una mejora en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus en

comparación con el clopidogrel (el 9,8 y el 11,7% respectivamente; $p < 0,001$), además de una notable reducción en la mortalidad (el 4,5 frente al 5,9%; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en sangrados mayores según la definición del estudio (el 11,6 frente al 11,2%; $p = 0,43$) y sangrados mayores TIMI (el 7,9 frente a 7,7%; $p = 0,57$)¹⁸. De todas formas, conviene aclarar que el ticagrelor sí mostró una mayor tasa de eventos hemorrágicos mayores no relacionados con la cirugía (el 4,5 frente al 3,8%; $p = 0,03$). Asimismo se demostró que el ticagrelor tiene beneficios en la reducción a largo plazo de las muertes cardiovasculares, el IAM y los ictus en pacientes con IAM previo tras un seguimiento de 3 años, aunque con un aumento de las tasas de sangrado mayor TIMI, tanto con la dosis habitual (el 2,6 frente al 1,0%; $p < 0,001$) como con las dosis más bajas (el 2,3 frente al 1,0%; $p < 0,001$)¹⁹.

En relación con los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, su evidencia en la era actual del ticagrelor y el prasugrel es pobre. Se demostró que reducen la tasa de muerte y reinfarto entre los pacientes con IAM sometidos a ICP, a costa de un aumento significativo del riesgo de sangrado, como se demostró en diferentes estudios como el ESPRIT²⁰ o el EARLY-ACS²¹. Por ello, ahora sus indicaciones se restringen a los casos en que haya alta carga trombótica documentada en la coronariografía.

En los últimos años se han probado otros fármacos. El cangrelor es un antagonista del receptor de la adenosina difosfato, intravenoso y con inicio y reversibilidad rápidos (vida media, aproximadamente 3-5 min), lo que lo convierte en una opción terapéutica atractiva para uso hospitalario en pacientes que no pueden tomar medicamentos orales o necesitan una inhibición plaquetaria periprocedimiento. El uso del cangrelor en el SCA se ha asociado con una reducción de eventos isquémicos y de mortalidad a las 48 h en comparación con el clopidogrel (el 4,7 y el 5,9% respectivamente; $p = 0,005$)²². No hubo diferencias en la tasa de sangrado grave según la definición *Global Utilization of Strategies To open Occluded arteries* (GUSTO) (el 0,16 frente al 0,11%; $p = 0,44$). Sin embargo, en un análisis combinado de la serie de ensayos clínicos CHAMPION, sí hubo un aumento en el riesgo de hemorragia mayor según la definición *Acute Catheterization and Urgent Intervention triage strategy* (ACUITY)²³ (el 4,2 frente al 2,8%; $p < 0,0001$).

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se demostró que el fondaparinux es el fármaco de elección para el tratamiento hospitalario del IAMSEST. En el estudio OASIS-5²⁴, que comparó fondaparinux 2,5 mg/24 h con enoxaparina 1 mg/kg/h, el primero cumplió el criterio de no inferioridad en cuanto a protección isquémica en el IAMSEST y aportó una reducción significativa de la incidencia de hemorragias mayores (el 2,2 frente al 4,1%; *hazard ratio* [HR] = 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,44-0,61). En el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), las heparinas son de elección, en especial la enoxaparina, con los datos del estudio SINERGY²⁵, que demostró que esta es superior a la heparina no fraccionada intravenosa en cuanto a reducción de reinfarto (riesgo relativo [RR] = 0,83; IC95%, 0,70-0,99), con tasas similares de sangrado (RR = 1,00; IC95%, 0,80-1,24). La bivalirudina puede ser una alternativa a la combinación de heparina no fraccionada más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, frente a la cual la bivalirudina sola redujo tanto los eventos isquémicos como los hemorrágicos²⁶⁻²⁸. Sin embargo, con la llegada de los nuevos antiagregantes y con el menor uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la bivalirudina ha perdido potencia, debido a que su comparación con la heparina sódica sola no la ha demostrado superior. El estudio MATRIX²⁹, que comparó la bivalirudina y la heparina sódica con o sin inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, demostró una reducción del sangrado mayor mortal y no mortal (el 2,3 frente al 3,7%; $p = 0,04$), aunque con tasas más altas de trombosis del *stent*.

En los últimos años también ha aparecido evidencia sobre el uso de anticoagulantes añadidos a la doble antiagregación tras el alta por un SCA. En el estudio TRACER³⁰, en pacientes con SCACEST tratados con doble antiagregación, el vorapaxar en comparación con placebo disminuyó la tasa de muerte cardiovascular, IAM e ictus (HR = 0,89;

IC95%, 0,81-0,98; $p = 0,02$), a costa de aumentar las tasas de sangrado moderado y grave (HR = 1,35; IC95%, 1,16-1,58; $p < 0,001$), así como aumentar marcadamente la tasa de hemorragia intracraneal (del 0,2 al 1,1%). En el estudio APPRAISE-II³¹, el apixabán no mostró mayor protección isquémica, con un aumento considerable del riesgo de sangrado mayor TIMI (HR = 2,59; IC95%, 1,50-4,46; $p = 0,001$), y en el estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51³², el rivaroxabán a dosis bajas sí mostró una reducción del objetivo primario de muerte cardiovascular, IAM e ictus, a costa de un aumento de la tasa de sangrado no mortal (el 2,1 frente al 0,6%; $p < 0,001$), incluidos los sangrados intracraneales (el 0,6 frente al 0,2%; $p = 0,009$).

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO HOSPITALARIO

El riesgo de sangrado mayor hospitalario según las diferentes definiciones oscila entre el 2 y el 6%. El más predominante es el sangrado relacionado con el acceso vascular, seguido del sangrado digestivo¹. Predecirlo es importante, porque la mortalidad puede llegar a triplicarse con los sangrados mayores². Hay una serie de factores de riesgo de sangrado hospitalario comunes a todos los estudios (edad avanzada, sexo femenino, antecedente de sangrado, función renal y empleo de trombolíticos o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). Estos factores se han integrado en diferentes escalas para la predicción del sangrado, de las cuales las más difundidas son la CRUSADE *Bleeding Risk Score*⁸ y la ACUITY *Bleeding Risk Score*³³. La primera incluye 8 variables (sexo, frecuencia cardiaca al ingreso, presión arterial sistólica al ingreso, signos de insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, hematocrito basal y creatinina sérica). Se ha demostrado una buena capacidad predictiva, con discriminación y calibración aceptables. Aunque se desarrolló inicialmente para el SCASEST, también se demostró su capacidad predictiva en el SCACEST³⁴. La escala ACUITY incluye 7 variables: sexo, edad, tipo de SCA, anemia, uso de bivalirudina, leucocitos y creatinina sérica³³. Su capacidad predictiva también fue adecuada en términos de discriminación y calibración. Se han comparado ambas escalas, con resultados muy similares, aunque la capacidad discriminativa de la CRUSADE resultó ligeramente superior^{35,36}.

Otra escala de riesgo también muy difundida es la *Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION)*³⁷, que incluye 7 variables (sexo, edad, peso, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, hemoglobina, creatinina, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, anticoagulación oral previa y cambios electrocardiográficos), pero se demostró inferior a las escalas CRUSADE y ACUITY en la calibración^{35,36}.

Hay que destacar que estas escalas no se han validado específicamente en pacientes tratados con ticagrelor o prasugrel, por lo que surge la necesidad de reevaluar la predicción del riesgo hemorrágico hospitalario en los próximos años según el abordaje actual del SCA, con predominio de la vía radial, baja tasa de uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, alta tasa de uso de fondaparinux e insistencia en evitar la sobredosificación de antitrombóticos.

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO TRAS EL ALTA

Hasta hace 2 o 3 años, se había prestado escasa atención a los eventos hemorrágicos tras el alta. Sin embargo, desde 2015 han surgido numerosos estudios que insisten en su importancia pronóstica, así como en sus variables predictoras, como es el caso del proyecto *Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome*²⁸ (BleeMACS), centrado en estudiar las complicaciones hemorrágicas tras un SCA. Las tasas de sangrado significativo que requiere ingreso hospitalario tras un SCA oscilan entre el 1 y el 4% y, a diferencia de los sangrados hospitalarios, en los que predomina el sangrado relacionado con el acceso vascular, entre los posteriores al alta predomina el sangrado digestivo. De los diferentes predictores de riesgo hemorrágico, el más consistente es la edad avanzada. Es interesante considerar el comportamiento de

la edad en el equilibrio isquémico-hemorrágico tras un SCA. La edad es factor de riesgo de ambos eventos (reinfarto y sangrado en el seguimiento), aunque el valor predictivo de cada uno es diferente. Para el riesgo isquémico, hay un incremento gradual con la edad, especialmente a partir de los 75 años. Sin embargo, para el riesgo hemorrágico, el comportamiento es en meseta hasta la séptima década, a partir de la cual el riesgo hemorrágico se incrementa exponencialmente³⁹. La predicción del riesgo hemorrágico a medio-largo plazo tras un SCA es clave a la hora de elegir el tratamiento antitrombótico tras el alta y la duración del régimen terapéutico antitrombótico. Entre las variables que predicen el sangrado tras el SCA, además de la edad, se han descrito tabaquismo, antecedente de sangrado, antecedente de cáncer, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica o hemoglobina basal, entre otras. Las escalas clásicas, como CRUSADE⁸, ACUITY³³ y ACTION³⁷, han mostrado escasa capacidad discriminativa para predecir eventos hemorrágicos tras el alta⁴⁰. Recientemente, han surgido modelos predictivos que trataban de equilibrar los riesgos isquémico y hemorrágico en el seguimiento, como es el caso de las escalas *Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients (PARIS)*⁴¹ y *Dual AntiPlatelet Therapy (DAPT)*⁴². La escala PARIS se desarrolló para predecir eventos hemorrágicos e isquémicos durante 2 años tras el alta; en su modelo hemorrágico incluye 6 variables: edad, índice de masa corporal, tabaquismo, anemia, disfunción renal y empleo de triple tratamiento (doble antiagregación más anticoagulación) al alta. Se establecían 3 categorías de riesgo hemorrágico: bajo, intermedio y moderado, que se enfrentaban con las 3 categorías de riesgo isquémico para establecer el perfil de riesgo isquémico-hemorrágico del paciente⁴¹. La escala DAPT establece también un modelo isquémico y otro hemorrágico, pero lo hace para pacientes entre los meses 12 y 30 tras el ICP. El modelo hemorrágico incluye 5 variables: edad, hipertensión, arteriopatía periférica, insuficiencia renal y prolongación de la doble antiagregación más allá del primer año⁴². Aunque ambas escalas (PARIS y DAPT) comparten una idea común (analizar el perfil isquémico-hemorrágico), tienen diferencias destacables: aunque las 2 surgen de registros de pacientes sometidos a ICP (con menos del 55% de pacientes con SCA), en la escala PARIS se analizan eventos justo desde el alta, lo que permite determinar el mejor tipo de tratamiento antitrombótico adaptado a cada paciente, mientras que la DAPT tiene en cuenta los eventos desde el primer año, lo que solo le permite considerar qué pacientes se beneficiarían de prolongar la doble antiagregación más allá del primer año.

Más recientemente ha surgido una nueva escala, la *PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT)*⁴³, para facilitar la elección del tipo y la duración de la doble antiagregación no solo en cuanto a prolongar más allá del primer año, sino también en cuanto a seleccionar pautas de tratamiento más cortas (3-6 meses). La escala PRECISE-DAPT estratifica el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con doble antiagregación según 5 variables: edad, antecedente de sangrado, hemoglobina, creatinina y leucocitos. En la cohorte de validación del estudio PLATO¹⁸ para sangrado mayor TIMI, se ha mostrado superior al modelo PARIS, aunque no en la cohorte de derivación del registro de Berna⁴⁴.

Finalmente, para pacientes con IAMSEST tratados sin ICP, se ha derivado recientemente una puntuación de riesgo hemorrágico procedente del ensayo TRILOGY⁴⁵, con una aceptable capacidad predictiva. Esta escala se centra en la predicción del riesgo hemorrágico de los pacientes tratados de manera conservadora frente a los otros modelos (DAPT, PARIS y PRECISE-DAPT)⁴¹⁻⁴³, que se centran únicamente en pacientes sometidos a ICP (figura 4).

Para los próximos años, queda pendiente aclarar varias cuestiones. No hay información sólida sobre la estimación del riesgo hemorrágico con los nuevos antiagregantes (ticagrelor y prasugrel), ya que las escalas PARIS⁴¹ y PRECISE-DAPT⁴³ derivan de poblaciones en tratamiento solo con clopidogrel (aunque el PRECISE-DAPT se validó en

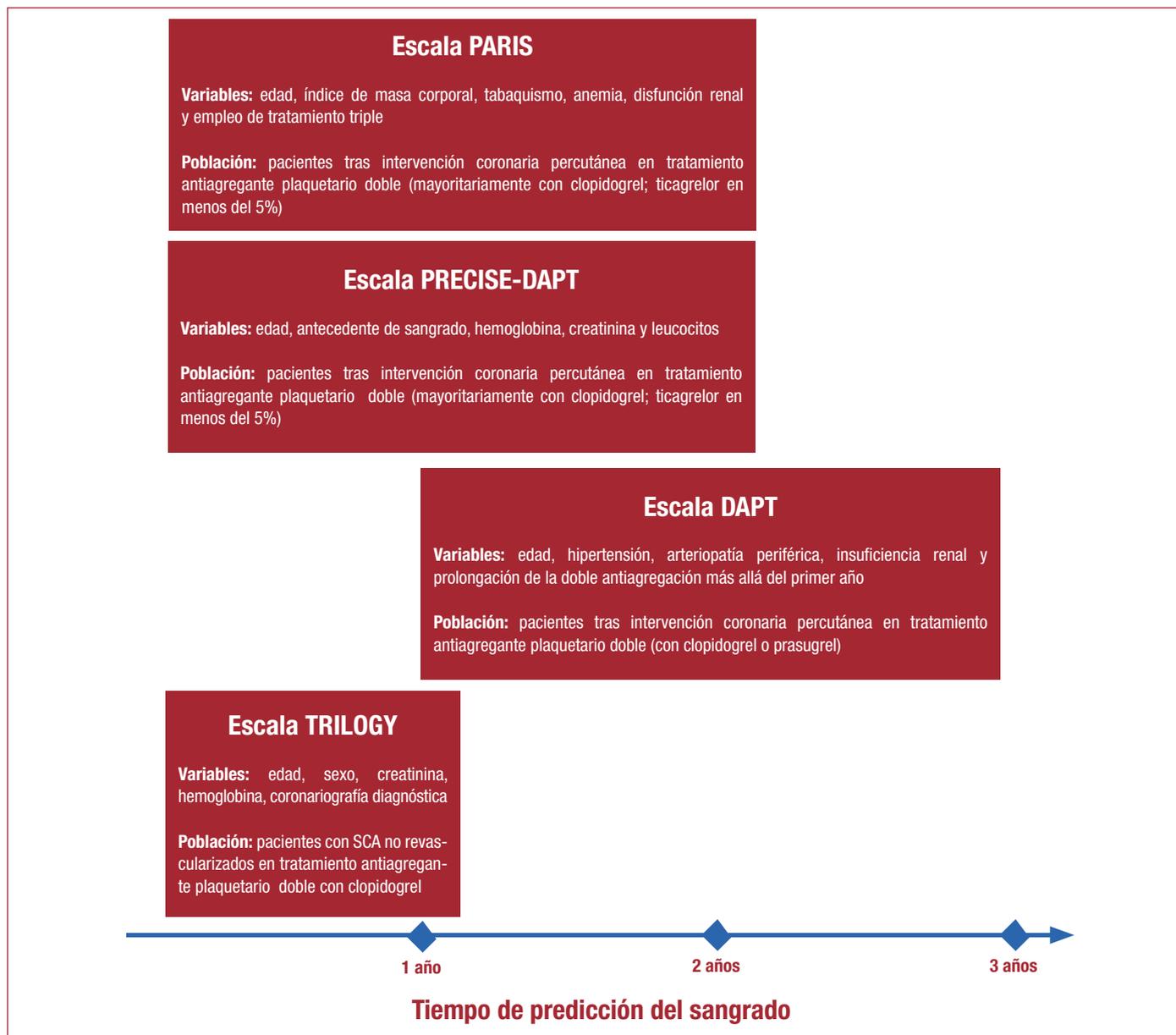


Figura 4. Escalas de riesgo para la predicción de sangrado a medio-largo plazo en pacientes con doble antiagregación.

pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario doble con ticagrelor), y DAPT⁴² y TRILOGY⁴⁵ no analizaron a pacientes con ticagrelor. Por otro lado, sería interesante generalizar los resultados de las escalas PRECISE-DAPT⁴³, PARIS⁴¹ y DAPT⁴² a poblaciones específicas, como es el caso de los pacientes de edad avanzada. Tampoco se dispone de comparaciones directas de la capacidad predictiva de todas estas escalas que permitan simplificar la estimación del riesgo hemorrágico en una única herramienta para todos los pacientes con cardiopatía isquémica.

RIESGO HEMORRÁGICO DEL PACIENTE ANCIANO

La incidencia de infarto de miocardio es especialmente alta entre los pacientes ancianos. Estos, además, tienen mayor riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos. Por otro lado, los ancianos están claramente infrarrepresentados en los ensayos clínicos y en las series a partir de las cuales se derivaron las principales escalas de riesgo hemorrágico. Se ha descrito una peor capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes de edad avanzada. En una

serie de 2.036 pacientes consecutivos con SCA⁴⁶, de los que 369 (18,1%) tenían 75 años o más, se apreció un constante peor rendimiento de las escalas CRUSADE⁸, ACUITY³³ y ACTION³⁷ en los ancianos (CRUSADE: ancianos, área bajo la curva ROC [AUC] = 0,63; jóvenes, AUC = 0,81; p = 0,027; Mehran: ancianos, AUC = 0,67; jóvenes, AUC = 0,73; p = 0,340; ACTION: ancianos, AUC = 0,58; jóvenes, AUC = 0,75; p = 0,041). Una de las hipótesis generadas por este trabajo es que las variables frecuentemente vinculadas al envejecimiento (fragilidad, discapacidad, comorbilidades) podrían contribuir en parte a este peor rendimiento predictivo en pacientes de edad avanzada. En un trabajo posterior, Alonso-Salinas et al.⁴⁷ describieron un papel predictivo de la fragilidad independiente de la edad cronológica en pacientes ancianos con SCA. De la misma manera, un análisis de la cohorte BleeMACS³⁸ mostró un peor rendimiento de la escala BleeMACS para la predicción de eventos hemorrágicos significativos 1 año tras el alta en pacientes de edad avanzada (datos aún no publicados). A pesar de la consistencia de estos datos, se necesitan más estudios destinados a clarificar el papel de la valoración geriátrica integral en la estratificación del riesgo hemorrágico del anciano con SCA.

TRATAMIENTO TRIPLE

La tasa media de sangrado de los pacientes con tratamiento triple (anticoagulación oral en combinación con doble antiagregación) oscila entre el 5 y el 15%⁴⁸. Aunque las guías de práctica clínica recomiendan la escala HAS-BLED para la estratificación del riesgo hemorrágico en estos pacientes, su capacidad predictiva es subóptima⁴⁹. La proporción de pacientes con tratamiento triple en las escalas anteriormente descritas es baja, y hasta se ha excluido a estos pacientes de la PRECISE-DAPT o la DAPT. Recientemente se ha descrito la escala DAIGA⁵⁰, constituida por 5 variables, que podría ser de utilidad para predecir eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular sometidos a ICP y dados de alta con tratamiento triple. Esta escala muestra una capacidad predictiva (en la población de desarrollo) superior a la de la HAS-BLED.

En los próximos años posiblemente haya más información sobre la utilidad de las diferentes escalas de riesgo en pacientes tributarios de anticoagulación, con implicaciones clínicas si se tiene en cuenta que estudios como el WOEST⁵¹ o el PIONEER⁵² potencian evitar el tratamiento triple y favorecen la combinación de la anticoagulación oral con la antiagregación simple. También va a surgir la necesidad de estimar el riesgo hemorrágico no solo con los antagonistas de la vitamina K, sino con los anticoagulantes de acción directa en combinación con los diferentes antiagregantes.

CONCLUSIONES

La estimación del riesgo hemorrágico es el principal factor limitante del tratamiento antitrombótico, ya que condiciona tanto el tipo como la duración. Existen diversos factores de riesgo hemorrágico hospitalario ampliamente conocidos y que se han integrado en escalas de riesgo, de las cuales la más precisa es la CRUSADE⁸, cuya utilidad ha quedado sobradamente contrastada en pacientes que reciben doble antiagregación con clopidogrel. Por otro lado, en los últimos 2 años han surgido numerosos estudios que analizan los predictores de sangrado tras el alta por un SCA, y han aparecido escalas de riesgo como PARIS⁴¹, PRECISE-DAPT⁴³, DAPT⁴² o TRILOGY⁴⁵, cuya utilidad se debe valorar comparativamente. A pesar de ello, quedan cuestiones por aclarar, como el análisis de la capacidad predictiva de estas escalas en pacientes que reciben ticagrelor o prasugrel, los ancianos o los tributarios de anticoagulación oral. Dados la amplia gama de fármacos antitrombóticos disponibles y sus múltiples combinaciones posibles, surge la necesidad de mejorar la estratificación del riesgo hemorrágico y, sobre todo, su contraposición con el riesgo isquémico en la era actual.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*. 2014;6:1140-1148.
- Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11-18.
- De Lorenzo-Pinto A, Herranz-Alonso A, Cuéllar-Basterrechea B, Bellón-Cano JM, Sanjurjo-Sáez M, Bueno H. Clinical and economic impact of a multidisciplinary intervention to reduce bleeding risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.043>. Consultado 2 jun 2017.
- Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:654-664.
- Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the TRACER randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804-810.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747.
- Sánchez-Martínez M, Manzano-Fernández S, Valdés M, Marín F. ¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2014;14 Supl A:10-17.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-1187.
- Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 2002;162:2197-2202.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet*. 2001;358:527-533.
- Patti G, Bárzci G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1592-1599.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Lancet*. 2010;376:1233-1243.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
- Blankenship JC, Tassisa G, O'Shea JC, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:653-658.
- Wang TY, White JA, Tricoci P, et al. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatid treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS) trial. *Circulation*. 2011;123:722-730.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303-1313.
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382:1981-1992.
- The OASIS-5 Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:464-476.
- Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002132.
- Bittl JA, Ahmed WH. Relation between abrupt vessel closure and the anticoagulant response to heparin or bivalirudin during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998;82:50P-56P.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med*. 1995;333:764-769.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-2230.
- Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al., MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20-33.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-2566.
- Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2013;132:652-658.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:222-231.
- Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J, et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:19-26.

37. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry-GWTG. *Am J Cardiol.* 2011;107:1136-1143.
38. D'Ascenzo F, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, et al. BleMACS: rationale and design of the study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17:744-749.
39. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation.* 2013;128:823-833.
40. Garay A, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Cequier Á. Mid term bleeding risk prediction after an acute coronary syndrome: an unsolved question. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:527-529.
41. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2224-2234.
42. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016;315:1735-1749.
43. Costa F, Van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score. *Lancet.* 2017;389:1025-1034.
44. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8. pii: e002053.
45. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart.* 2017;103:1168-1176.
46. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:463-470.
47. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;222:590-593.
48. Choi HI, Ahn JM, Kang SH, et al. Prevalence, management, and long-term outcomes of atrial fibrillation among patients receiving drug-eluting coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1075-1085.
49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
50. Kobayashi N, Yamawaki M, Nakano M, et al. A new scoring system (DAIGA) for predicting bleeding complications in atrial fibrillation patients after drug-eluting stent implantation with triple antithrombotic therapy. *Int J Cardiol.* 2016;223:985-991.
51. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet.* 2013;381:1107-1115.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423-2434.