Rev Esp Cardiol Supl. 2014;**14(A)**:10-17

Toma de decisiones sobre antiagregación en el síndrome coronario agudo

¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en el síndrome coronario agudo?

Marianela Sánchez-Martínez [a], Sergio Manzano-Fernández [a,b], Mariano Valdés [a,b] y Francisco Marín [a,b,*]

[a]*Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB- Arrixaca), El Palmar, Murcia, España*
[b]*Universidad de Murcia, Murcia, España*

Palabras clave:
Síndrome coronario agudo
Riesgo hemorrágico
Estratificación del riesgo

RESUMEN

Actualmente, se considera al sangrado un evento pronóstico importante en el manejo del síndrome coronario agudo, relativamente frecuente comparado con los eventos isquémicos, y que tiene implicaciones importantes para el pronóstico, los resultados y los costes. Hay evidencia de que los pacientes que sufren un sangrado mayor en la fase aguda tienen mayor riesgo de muerte en los meses siguientes, aunque la naturaleza causal de esta relación todavía está en discusión. El objetivo de esta revisión es resumir el conocimiento actual sobre la importancia de la estratificación del riesgo de sangrado en el síndrome coronario agudo, así como proporcionar una perspectiva personal sobre las estrategias necesarias para minimizar la incidencia, la extensión y las consecuencias de la hemorragia.

Why do we take into account the risk of both bleeding and ischemia in acute coronary syndrome?

Keywords:
Acute coronary syndrome
Bleeding risk
Risk stratification

ABSTRACT

Bleeding is now regarded as a key event in the management of acute coronary syndrome. It occurs relatively frequently compared with ischemic events and has important implications for prognosis, treatment outcomes and cost. There is evidence that patients who experience a major bleeding event in the acute phase are at higher risk of death in subsequent months, though the causal nature of the relationship has still to be established. The aims of this review were to summarize what is currently known about the importance of bleeding risk stratification in acute coronary syndrome and to provide a personal perspective on therapeutic strategies for minimizing the incidence, extent and consequences of bleeding.

INTRODUCCIÓN

La rotura de una placa arteriosclerótica vulnerable, con la consiguiente formación de un trombo intravascular, es el mecanismo fisiopatológico que subyace al síndrome coronario agudo (SCA)[1]. Como consecuencia de la lesión endotelial, se favorece la activación de las plaquetas y de los mecanismos de la coagulación; es necesaria la interacción entre ambos sistemas para la formación del trombo en el árbol coronario[2]. Los diferentes fármacos empleados actualmente en el SCA actúan a diferentes niveles de la activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas, pero por otro lado se aumenta irremediablemente el riesgo hemorrágico[3]. Debido a la evidencia creciente de que el sangrado mayor se asocia a eventos adversos, es fundamental revisar las estrategias para prevenir el sangrado que ayuden a hallar los regímenes terapéuticos más efectivos para los pacientes con SCA.

RELEVANCIA CLÍNICA DEL SANGRADO

El sangrado es la complicación no isquémica más frecuente tras un SCA. Según los diferentes registros publicados[4,5], las tasas de hemorragia mayor en los primeros 30 días tras un SCA oscilan entre el 2,3 y el 9,6%, dependiendo del perfil clínico de los pacientes incluidos en el estudio, los tratamientos y las definiciones de sangrado empleadas. La mayoría de los pacientes lo presentan en una única localización[4]. En general, el sangrado más frecuente es el gastrointestinal, seguido del relacionado con el acceso femoral, el retroperitoneal y el genitourinario[6]. Debido al desarrollo de la técnica por vía radial, actualmente el sangrado gastrointestinal es también el tipo más frecuente en el subgrupo de intervencionismo[6].

Sabemos que las complicaciones hemorrágicas constituyen un importante factor pronóstico adverso para los pacientes con SCA[4,7,8]. Se ha descrito que los pacientes con SCA que sufren una hemorragia mayor tienen un riesgo de hasta un 20% de muerte, infarto de miocardio o ictus durante los primeros 30 días, comparado con el 5% en los que no, y este riesgo se extiende más allá del periodo periprocedimiento y aunque la gravedad de la hemorragia no suponga un peligro para la vida[7].

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.
Correo electrónico: fcomarino@hotmail.com (F. Marín).

1131-3587/ © 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa
ICP: intervencionismo coronario percutáneo
SCA: síndrome coronario agudo
SLF: *stent* liberador de fármaco
SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento

Desde el punto de vista fisiopatológico, el riesgo asociado a la hemorragia es multifactorial. Frecuentemente estos pacientes interrumpen el tratamiento con fármacos antitrombóticos, por lo que se benefician en menor medida de esta terapia farmacológica[9]. Además, la hemorragia puede causar anemia, identificada como predictor de mal pronóstico. También, las transfusiones de repetición son frecuentes en estos pacientes (14,9%) y se relacionan con isquemia recurrente y con un incremento de 3 o 4 veces en el riesgo de muerte a los 30 días[10]. El mecanismo por el cual las transfusiones se asocian a peor pronóstico no está del todo aclarado, y probablemente esté relacionado con diversos factores[3,10]. Por este motivo, las guías actuales no recomiendan las transfusiones sistemáticas para los enfermos estables con hematocrito > 25% o hemoglobina > 7 g/dl[11].

DEFINICIÓN DE SANGRADO

A diferencia de lo que ocurre con las definiciones que hacen referencia a eventos isquémicos (p. ej., muerte cardiaca, infarto de miocardio, trombosis del *stent*), la gran heterogeneidad en las definiciones de sangrado mayor[3,12-19] (tabla 1) a menudo dificulta la comparación de resultados entre diferentes series y la estimación de la incidencia real de este y de sus consecuencias. Las primeras definiciones (TIMI[13] y GUSTO[14]) se diseñaron para cuantificar las complicaciones hemorrágicas a corto plazo en pacientes sometidos a agentes trombolíticos, y aunque se han utilizado ampliamente, probablemente hoy no serían muy adecuadas para valorar algunos tipos de hemorragias relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

Tras la publicación de diversos estudios sobre pacientes con SCA, han ido apareciendo numerosas definiciones[3,12-19] y escalas de riesgo hemorrágico[20,21] (tablas 1 y 2).

Con el objetivo de acercar posturas, el subcomité de control de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* propuso una definición de hemorragia mayor no quirúrgica[16]. Más recientemente, el *Bleeding Academic Research Consortium* desarrolló una nueva definición universal de sangrado[19] que se pueda utilizar de manera estandarizada en futuros estudios clínicos cardiovasculares.

FACTORES PREDICTORES DEL SANGRADO

Dada la estrecha relación entre la aparición de una complicación hemorrágica y la evolución clínica adversa de los pacientes con SCA, parece lógico que identificar los factores predictores del riesgo de sangrado sea un proceso de vital importancia[3,12,22]. Entre los factores que predisponen al sangrado, hay parámetros clínicos, farmacológicos y otros relacionados con los procedimientos invasivos[3,6,7]. Dependiendo de si se puede intervenir en ellos o no, se pueden dividir en factores no modificables, «potencialmente» modificables o modificables[12] (figura 1). Entre todos ellos, los más potentes son la edad, el sexo femenino, el antecedente de sangrado y anemia, la insuficiencia renal, la presentación clínica como *shock* cardiogénico, el uso de procedimientos invasivos y de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa), fármacos que duplican el riesgo de sangrado, particularmente en el SCA con elevación del ST[12].

La mayoría de los predictores de complicaciones hemorrágicas también lo son de eventos isquémicos, por lo que estas variables suelen estar compartidas en ambas escalas de estratificación de riesgo[8]. Los pacientes que han sufrido complicaciones hemorrágicas suelen presentar mayor número de comorbilidades relacionadas con el riesgo de eventos mortales y no mortales[12]. En los estudios, a pesar del ajuste por dichas comorbilidades, los modelos estadísticos probablemente no identifiquen todas las variables clínicas y demográficas que influyen en el riesgo de sangrado[23].

Tabla 1
Heterogeneidad de las definiciones de sangrado mayor según los diferentes estudios

Estudios	Clínica	Necesidad de transfusión	Parámetros de laboratorio
TIMI[13], 1987	Sangrado intracraneal		Caída de hemoglobina > 5 g/dl o del hematocrito ≥ 15%
GUSTO[14], 1993	Sangrado intracraneal, sangrado que produzca deterioro hemodinámico o necesidad de intervención		
CURE[15], 2001	Sangrado mortal, intraocular que produzca pérdida de visión, intracraneal sintomático o sangrado que requiera inotrópicos o intervención quirúrgica	≥ 2 CH	Caída de hemoglobina > 5 g/dl
GRACE[4], 2003	Sangrado mortal, hemorragia subdural, ictus hemorrágico		Caída del hematocrito ≥ 10%
ACUITY[17], 2006	Sangrado mortal, intracraneal, retroperitoneal o intraocular, hematoma ≥ 5 cm de diámetro, sangrado del acceso vascular que requiera reintervención por sangrado	Cualquier transfusión	Caída de hemoglobina ≥ 3 g/dl en presencia de sangrado evidente o ≥ 4 g/dl si no hay datos externos de sangrado
PLATO[18], 2009	Sangrado mortal, intracraneal, intraocular con pérdida permanente de visión, intrapericárdico, taponamiento cardiaco, *shock* hipovolémico e hipotensión grave que requiera intervención quirúrgica	≥ 4 CH	Caída de la hemoglobina ≥ 5 g/dl o sangrado asociado a una caída de la hemoglobina de 3-5 g/dl o a necesidad de transfusión de 2-3 CH
CRUSADE[5], 2009	Sangrado intracraneal o retroperitoneal	Cualquier transfusión con hematocrito ≥ 28% o < 28% con hemorragia manifiesta	Caída del hematocrito ≥ 12%
BARC[19], 2010	Sangrado mortal, intracraneal, intraocular que compromete la visión, taponamiento cardiaco; sangrado que requiera intervención quirúrgica o fármacos vasoactivos, drenaje de tubo de tórax ≥ 2 l en 24 h	Cualquier transfusión asociada a hemorragia manifiesta o transfusión ≥ 5 unidades de sangre total o CH en 48 h tras CABG	Hemorragia manifiesta con caída de hemoglobina ≥ 3 g/dl

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CH: concentrado de hematíes.

Tabla 2
Principales escalas de estratificación del riesgo hemorrágico

Escala Mehran[20]	
Parámetro	Puntos
Sexo	
Femenino	+8
Masculino	0
Edad (años)	
< 50	0
50-69	+3
60-69	+6
70-79	+9
≥ 80	+12
Creatinina sérica (mg/dl)	
< 1	0
1,0	+2
1,2	+3
1,4	+5
1,6	+6
1,8	+8
> 2	+10
Recuento de glóbulos blancos (×10³/l)	
< 10	0
10	+2
12	+3
14	+5
16	+6
18	+8
> 20	+10
*Anemia**	
Sí	+6
No	0
Presentación clínica	
SCACEST	+6
SCASEST con aumento de biomarcadores	+2
SCASEST sin aumento de biomarcadores	0
Medicación antitrombótica	
Heparina+IGP	0
Bivalirudina en monoterapia	–5
Categoría de riesgo	
Bajo	< 10
Moderado	10-14
Alto	15-19
Muy alto	≥ 20

Escala CRUSADE[5]	
Parámetro	Puntos
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Frecuencia cardiaca (lpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
Diabetes	
No	0
Sí	8
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	
< 15	39
15-30	35
30-60	28
60-90	17
90-120	7
> 120	0
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5
Insuficiencia cardiaca a la admisión	
No	0
Sí	7
Enfermedad arterial periférica	
No	0
Sí	7
Categoría de riesgo	
Muy bajo	≤ 20
Bajo	21-30
Moderado	31-40
Alto	41-50
Muy alto	> 50

Escala GRACE[4]	
Parámetro	Puntos
Edad (años)	
< 40	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
> 80	91
Presión arterial (mmHg)	
< 80	63
80-99	58
100-119	47
120-139	37
140-159	26
160-199	11
> 200	0
Clase Killip	
I	0
II	21
III	43
IV	64
Frecuencia cardiaca (lpm)	
< 70	0
70-89	7
90-109	13
110-149	23
150-199	36
> 200	46
Creatinina	
0-34	2
35-70	5
71-105	8
106-140	11
141-176	14
177-353	23
≥ 354	31
Otros factores de riesgo	
Parada cardiaca al ingreso	43
Marcadores cardiacos altos	15
Supradesnivel del ST	30
Categoría de riesgo	
Bajo	≤ 108 (< 1%)
Intermedio	109-140 (3%)
Alto	> 140 (> 3%)
Bajo	≤ 88 (< 3%)
Intermedio	89-118 (3-8%)
Alto	> 118 (> 8%)

Escala ACTION-GWTG[21]	
Parámetro	Puntos
Edad (años)	
≤ 40	0
41-50	1
51-60	2
61-70	3
71-80	5
81-90	5
≥ 91	6
Presión arterial (mmHg)	
≤ 90	4
91-100	3
101-120	2
121-140	1
141-170	0
161-200	1
≥ 201	2
Hemoglobina basal (g/dl)	
< 5	17
5-7,9	15
8-9,9	13
10-10,9	12
11-13,9	9
14-15,9	6
≥ 16	2
Peso corporal (kg)	
≤ 50	5
51-70	4
71-100	3
101-120	2
121-140	1
≥ 141	0
Frecuencia cardiaca (lpm)	
≤ 40	0
41-60	2
61-70	3
71-80	5
81-100	6
101-110	8
111-120	9
121-130	11
131-150	12
≥ 151	14
Creatinina basal (mg/dl)	
< 0,8	0
0,8-1,59	1
1,6-1,99	2
2,00-2,99	4
3,00-3,99	6
4-4,99	8
5,00-5,99	10
≥ 6,00	11
Diálisis	11
Sexo	
Mujer	4
Varón	0
Diabetes mellitus	
No	0
Sí	3
Enfermedad arterial periférica previa	
No	0
Sí	3
Uso de warfarina en casa	
No	0
Sí	2
Cambios en ECG	
Sin cambios en el ST	0
Descenso del ST o ascenso transitorio	3
Ascenso del ST	7
Insuficiencia cardiaca ± shock al ingreso	
Ninguno	0
Solo insuficiencia cardiaca	3
Insuficiencia cardiaca con *shock*	15
Categoría de riesgo	
Muy bajo	≤ 20
Bajo	21-30
Moderado	31-40
Alto	41-50
Muy alto	> 50

CABG: cirugía de revascularización coronaria; IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
*Varones: hemoglobina 13 g/dl; mujeres: 12 g/dl.

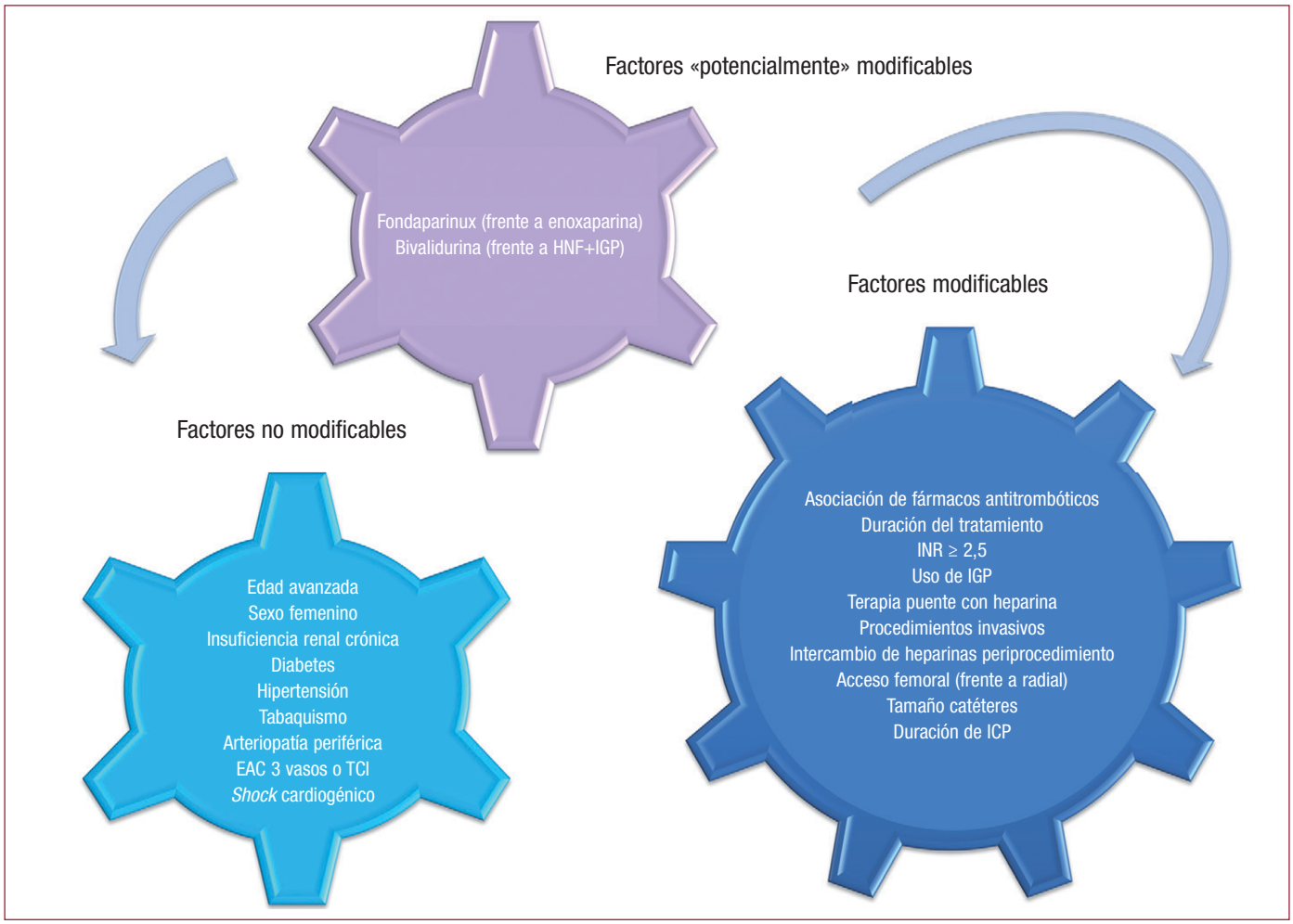

Figura 1. Factores predisponentes al sangrado en el síndrome coronario agudo. Modificado con permiso de Phuong-Anh Pham et al[12] (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) EAC: enfermedad arterial coronaria; HNF: heparina no fraccionada sódica; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; INR: razón internacional normalizada.

Actualmente existe una serie de escalas diseñadas para predecir las complicaciones hemorrágicas y estratificar el riesgo de hemorragia mayor de los pacientes con SCA, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica actuales (recomendación IB)[11]. Entre las existentes, destacan la escala GRACE[4] y las tres más recientemente validadas en nuestro medio: CRUSADE[5], Mehran[20] y ACTION[21] (tabla 2). En un estudio retrospectivo, Abu-Assi et al[24] compararon la validez de estas tres escalas en el SCA, y observaron mejor capacidad del CRUSADE[5] para predecir riesgo de hemorragia según la definición específica de cada estudio y según los criterios TIMI.

Hay que destacar las limitaciones de estas escalas para predecir sangrado en algunos grupos especiales de población, como son los ancianos y los jóvenes. Frecuentemente, estos subgrupos se encuentran escasamente representados en los estudios, por lo que la generalización de dichos resultados debe hacerse con cautela. Recientemente, un estudio ha mostrado peor capacidad discriminativa de estas escalas de riesgo hemorrágico (algo menos evidente con la escala GRACE) en ancianos con SCA[23]. Los autores postulan que la coexistencia de comorbilidades y la mayor fragilidad son factores que contribuyen a dificultar la predicción del riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos en estos pacientes.

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR EL SANGRADO

Para prevenir la hemorragia mayor, se debe incidir en todos los factores de riesgo modificables o «potencialmente» modificables.

Fármacos

La sobredosificación y la combinación de estos fármacos están directamente relacionadas con la predisposición al sangrado[25]. El registro CRUSADE[5] reveló que más del 42% de los pacientes con SCA sin elevación del ST recibían al menos un fármaco antitrombótico por encima de las dosis recomendadas. Para minimizar este riesgo, se debería utilizar las pautas de tratamiento antitrombótico que tengan el perfil de eficacia y seguridad más favorable, minimizar su duración y establecer las dosis de fármacos más adecuadas ajustándolas a edad, peso corporal y función renal.

Las guías de práctica clínica actuales[11,26,27] recomiendan el doble tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 75-100 mg/día y un inhibidor de $P2Y_{12}$ durante 12 meses como tratamiento de primera línea tras un SCA, con independencia de que se realicen o no ICP e implante de *stents*. Dos nuevos fármacos antiagregantes, el prasugrel[28] y el ticagrelor[18], se han demostrado más efectivos que el clopidogrel en la reducción de eventos cardiovasculares tras un SCA, aunque ambos condicionan un incremento del riesgo hemorrágico. Por este motivo, se debe identificar a los subgrupos que más se beneficien de estos nuevos agentes farmacológicos para minimizar las complicaciones hemorrágicas y garantizar la mayor eficiencia posible.

En la fase aguda del SCA, se recomienda la anticoagulación combinada con el tratamiento antiplaquetario para todos los pacientes, ya que la combinación de ambas estrategias es más efectiva que cual-

quiera de ellas por separado[29]. La elección del anticoagulante debe hacerse atendiendo al contexto clínico y la estratificación del riesgo isquémico y hemorrágico, y se debe evitar el intercambio entre heparinas (enoxaparina o heparina no fraccionada)[11].

En el SCA sin elevación del ST, se prefiere el uso de fondaparinux sobre enoxaparina o heparina no fraccionada, por ser el fármaco con el mejor perfil de eficacia y seguridad (recomendación IA)[11]. En el SCA con elevación del ST, la bivalirudina tiene una recomendación IB en las guías[26], frente a IC o IIbB de la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular respectivamente, ya que se demostró una reducción de las tasas de hemorragia y mortalidad en angioplastia primaria. Por el contrario, en este contexto no se recomienda el fondaparinaux debido a una mayor tasa de complicaciones trombóticas periprocedimiento[30].

Según la evidencia disponible actualmente, el uso de anti-GPIIb/IIIa está restringido al ámbito de la angioplastia; en procedimientos de alto riesgo trombótico con bajo riesgo de sangrado, no se recomienda su administración sistemática antes de la angiografía en una estrategia terapéutica invasiva[26,31].

Un 5-7% de los pacientes sometidos a ICP y hasta un 10% de los pacientes con SCA tienen indicación de anticoagulación oral (ACO) a largo plazo por diversas causas (principalmente fibrilación auricular con CHA_2DS_2-VASc ≥ 1 [salvo la asignación de 1 punto por sexo femenino], válvulas cardiacas mecánicas o tromboembolia venosa)[32]. Estudios previos han demostrado que la doble antiagregación ofrece una protección contra el ictus menos eficaz que los ACO en monoterapia[32]; por otro lado, los ACO parecen insuficientes para evitar la trombosis del *stent*[33]. Por este motivo, en la práctica clínica diaria no es infrecuente que haya que emplear doble (es decir, AAS o clopidogrel más ACO) o incluso triple terapia (doble antiagregación plaquetaria más un ACO), a pesar de que esta combinación de fármacos se asocia a un riesgo elevado (4-16%) de eventos hemorrágicos mortales y no mortales[25,32].

Hasta la fecha hay pocos datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados que guíen la actuación que se debe seguir con estos pacientes con indicación de doble o triple terapia, y la mayoría de ellos se han diseñado con AAS, clopidogrel y antagonistas de la vitamina K. Con el objetivo de unificar criterios, se han elaborado dos documentos de consenso que proponen una duración de la triple terapia adaptada al riesgo hemorrágico y trombótico de cada paciente, pero siempre «lo más corta posible», para minimizar las complicaciones hemorrágicas[34]. El primero fue el del Grupo de Trabajo sobre Trombosis de la Sociedad Europea de Cardiología[35], respaldado por la *European Heart Rhythm Association* y la *European Association of Percutaneus Cardiovascular Intervention.* Posteriormente surgió en esta misma línea de recomendaciones otro ensayo norteamericano[36]. Además, un ensayo reciente[37] incluyó a 573 pacientes sometidos a angioplastia que tomaban crónicamente antagonistas de la vitamina K y los aleatorizó a recibir doble terapia con clopidogrel o triple terapia. Al año de seguimiento, el grupo de doble terapia mostró una menor incidencia de episodios de sangrado (el 19,4 frente al 44,4%) en todas las localizaciones (excepto la intracerebral, que fue baja en los dos grupos), sobre todo por la reducción de hemorragias menores, así como menor necesidad de transfusión (el 3,9 frente al 9,5%), sin que se observaran diferencias en cuanto a la tasa de eventos trombóticos. Aunque este estudio tiene algunas limitaciones, de confirmarse estos hallazgos con estudios de mayor tamaño muestral y seguimiento más largo, las recomendaciones actuales que aplicamos a estos pacientes podrían verse modificadas.

Además, en pacientes tratados con doble y triple terapia la dosificación de los antagonistas de la vitamina K debe vigilarse estrechamente con un objetivo de razón internacional normalizada (INR) 2-2,5 la mayor parte del tiempo. Valores de INR > 2,5 se han relacionado con aumento de sangrado en estos pacientes[34-36].

Por otra parte, los nuevos ACO se postulan como tratamiento de primera línea en pacientes con fibrilación auricular no valvular debido a su perfil de efectos secundarios más favorable[32], pero la experiencia con ellos en el ámbito de la triple terapia es escasa. Los ensayos clínicos que han evaluado la utilidad de estos nuevos agentes en pacientes con SCA sin indicación de ACO a largo plazo[38-40] mostraron un exceso de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con triple terapia, comparados con el grupo que recibió AAS y clopidogrel. A día de hoy, no existen estudios que comparen la eficacia de la triple o la doble terapia con los nuevos ACO frente a la habitual con los antagonistas de la vitamina K en pacientes con SCA e indicación de ACO. En cuanto a los nuevos antiagregantes, el único estudio disponible hasta la fecha que evalúa el uso de prasugrel[41] (comparado con clopidogrel) en la triple terapia mostró un aumento importante de la tasa de hemorragias mayores, por lo que actualmente no se recomienda. Con respecto al ticagrelor, aún se desconoce su papel en este contexto.

Gastroprotección

Se ha descrito que, durante la fase inicial de los SCA, las hemorragias gastrointestinales suponen hasta un 50% de todos los episodios hemorrágicos espontáneos[11]. De ahí la importancia de realizar una adecuada gastroprotección tratando con inhibidores de la bomba de protones a los pacientes con factores que predisponen a hemorragia digestiva alta (antecedentes de sangrado digestivo, tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, corticoides o ACO e infección por *Helicobacter pylori*) tratados con más de un fármaco antitrombótico. La interacción farmacocinética descrita entre el omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones y el clopidogrel no se ha corroborado clínicamente en los estudios desarrollados posteriormente[42].

Elección del *stent*

Fuera del ámbito del SCA, las actuales guías de práctica clínica sobre revascularización[27] recomiendan mantener la doble antiagregacion durante 6-12 meses tras el implante de un *stent* liberador de fármaco (SLF) y 4 semanas para los *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR). Tras un SCA, la recomendación actual es mantener la doble antiagregación durante 1 año independientemente de la estrategia de revascularización.

Hay que evitar los SLF en pacientes con alto riesgo hemorrágico y limitarlos a las situaciones clínicas o anatómicas en que se ha demostrado mayor beneficio, es decir, las relacionadas con mayor tasa de reestenosis (lesiones largas y múltiples, vasos pequeños, diabetes mellitus)[34-36]. En caso de que sea necesario un SLF, se recomienda emplear los de segunda y tercera generación, que al parecer requieren un periodo de doble antiagregación más corto.

Elección de la vía de acceso

Siempre que la situación hemodinámica del paciente y la experiencia del operador lo permitan, se debe escoger la vía de acceso radial, ya que se asocia a una reducción significativa de la tasa de sangrados relacionados con el acceso vascular[11,34-36].

Cirugía de revascularización coronaria

En pacientes derivados a cirugía de revascularización coronaria (CABG), la administración perioperatoria de AAS disminuye la tasa de eventos cardiovasculares y de fracaso del injerto. Sin embargo, estudios clásicos como el CURE[15] mostraron que mantener la doble antiagregación suponía mayor riesgo hemorrágico. Aunque más recientemente otros estudios como el ACUITY[17] no han identificado al clopidogrel como predictor independiente de sangrado tras tener en cuenta otros factores, se sigue recomendando suspender el clopidogrel 5 días antes de la CABG en ausencia de isquemia activa o de anatomía coronaria de alto riesgo[11].

En cuanto a los nuevos antiagregantes, el prasugrel mostró 4 veces más riesgo de sangrado asociado a CABG que el clopidogrel[28], por lo que en casos de cirugía no urgente se recomienda suspenderlo 7 días antes[11]. En el estudio PLATO[18], tras suspender el ticagrelor entre 1 y 3 días antes de la CABG, no se encontraron diferencias en las tasas de sangrado con respecto al clopidogrel.

Aún se desconoce cuál es el momento óptimo para reiniciar el clopidogrel o el ticagrelor después de la CABG, por lo que se recomienda reanudarlo con cautela «en cuanto se considere seguro»[11].

Cirugía no cardiaca

Aproximadamente un 5% de los pacientes con *stent* se someterán a cirugía no cardiaca durante el primer año tras el implante[43]. Esta es una situación especial de riesgo debido a que la cirugía condiciona un estado protrombótico, a lo que hay que añadir la interrupción de la terapia antiagregante. Este riesgo está condicionado principalmente por la aparición de una trombosis del *stent*, complicación con alta mortalidad, sobre todo en el perioperatorio (hasta el 85%), y estrechamente relacionada con la interrupción de la antiagregación[43]. Por otro lado, el riesgo hemorrágico asociado al mantenimiento de la terapia antiagregante puede ser inasumible en algunos tipos de cirugía (intracraneal, canal espinal, etc.).

En situaciones que conllevan alto riesgo trombótico y hemorrágico, se ha planteado el uso de terapia puente con fármacos antiagregantes de vida media corta y efecto rápidamente reversible, como los anti-GPIIb/IIIa o el cangrelor[11,43], pero no se dispone aún de evidencia científica sólida, ya que la mayor parte de la información disponible procede de pequeños estudios observacionales.

La terapia puente con heparina de bajo peso molecular no se ha demostrado eficaz para evitar la trombosis del *stent;* además, se asocia con una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas, por lo que no se recomienda en este contexto[44].

Dado que esta va a ser una situación compleja y relativamente frecuente en la práctica clínica habitual, se debe realizar un abordaje multidisciplinario, individualizando el riesgo de cada paciente, para consensuar una estrategia que sea al mismo tiempo segura y eficaz (figura 2).

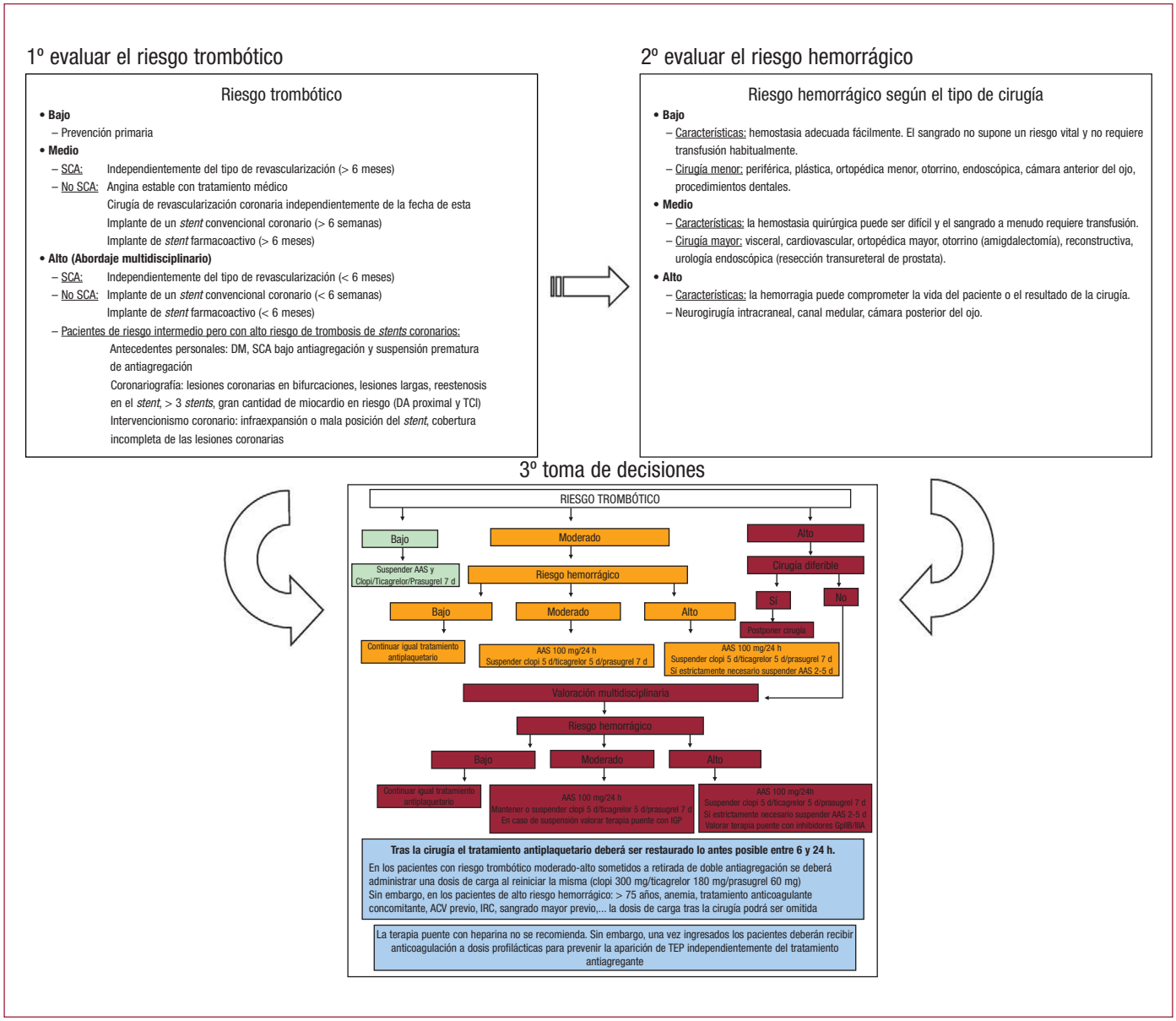

Figura 2. Algoritmo de manejo perioperatorio de los antiagregantes en cirugía no cardiaca. AAS: ácido acetilsalicílico; DA: arteria descendente anterior; Clopi.: clopidogrel; DM: diabetes mellitus; IGP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: tronco común izquierdo; TEP: tromboembolia pulmonar.

CONCLUSIONES

Las complicaciones hemorrágicas son un problema frecuente y un claro predictor de eventos adversos en la evolución clínica de los pacientes con SCA. Por este motivo, es importante identificar todos los factores que predisponen al sangrado e instaurar las medidas preventivas necesarias para evitarlo. La estratificación del riesgo hemorrágico en el SCA debe considerarse parte de la evaluación inicial del paciente, con el fin de guiar las estrategias diagnósticas y terapéuticas durante el ingreso, y después se deberá seguir revaluándolo periódicamente. Para ello es fundamental que se acepte una definición de sangrado estandarizada y que se desarrollen escalas de riesgo hemorrágico con capacidad predictiva y utilidad clínica demostrada, con el fin de mejorar el proceso de estratificación.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92:657-71.
2. Brummel KE, Pradis SG, Butenas S, Mann KG. Trombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. Blood. 2002;100:148-52.
3. Mateo-Martínez A, Marín F, Roldán V, Hernández-Romero D, Hurtado JA, Valdés M. Estratificación del riesgo hemorrágico en el síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol Supl. 2010;10:49D-58D.
4. 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.
5. 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; 119:1873-82.
6. Barthélémy O, Silvain J, Brieger D, Mercadier A, Lancar R, Bellemain-Appaix A, et al. Bleeding complications in primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction in a radial center. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;79:104-12.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA. 2004;292:1555-62.
11. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
12. Pham PA, Pham PT, Pham PC, Miller JM, Pham PM, Pham SV. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Vascular Health and Risk Management. 2011;7:551-67.
13. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987;76:142-54.
14. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329:673-82.
15. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation. 2004;110:1202-8.
16. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3:692-4.
17. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1965-72.
18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123:2736-47.
20. 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.
21. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, 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 W-GWTGTM. Am J Cardiol. 2011;107:1136-43.
22. Guliz Erdem, Marcus Flather. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos. Rev Esp Cardiol. 2012;65:4-6.
23. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G, et al. Eficacia de los *scores* de riesgo hemorrágico en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol. 2014;67:463-70.
24. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Girondo M, Rodriguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012;1:222-31.
25. 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.
26. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2012;33:2569-619.
27. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T. et al. Guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization of The European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010;31:2501-55.
28. 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.
29. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:S670-707.
30. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295:1519-30.
31. Manzano-Fernández S, Pastor FJ, Marín F, Cambronero F, Caro C, Pascual-Figal DA, et al. Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. Chest. 2008;134:559-67.
32. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
33. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting, the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. Circulation. 1998;98:1597-603.
34. Ruíz-Nodar JM, Marín F, Lip GYH. Tratamiento antitrombótico y tipo de *stent* en pacientes con fibrilación auricular a los que se practica una intervención coronaria percutánea. Rev Esp Cardiol. 2013;66:12-6.
35. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. Thromb Haemost. 2010;103:13-28.
36. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. Thromb Haemost. 2011;106:572-84.
37. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013;381:1107-15.
38. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet. 2009;374:29-38.
39. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2011;365:699-708.

40. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J. 2011;32:2781-9.
41. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2013;61:2060-6.
42. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17.
43. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2145-50.
44. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006;27:2667-74.