

## Cartas científicas

### Hemorragias mortales relacionadas con un tratamiento antitrombótico triple que incluye prasugrel

#### *Fatal Bleedings With Prasugrel as Part of Triple Antithrombotic Therapy*

Sra. Editora:

El tratamiento antitrombótico triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y warfarina se emplea en alrededor del 5% de los pacientes tras la implantación de un *stent* coronario, principalmente por fibrilación auricular y trombosis ventricular izquierda<sup>1</sup>. Esta combinación antitrombótica tiene un riesgo de hemorragia superior al que comporta el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble o el uso de warfarina. Se ha demostrado que el prasugrel, un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> de tercera generación, es más eficaz que el clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos a los que se practica una angioplastia; sin embargo, este fármaco produce mayor sangrado<sup>2</sup>. Recientemente se ha descrito un aumento del riesgo de hemorragia cuando se emplea prasugrel en vez de clopidogrel en pacientes con *stents* coronarios e indicación de warfarina<sup>3</sup>, aunque sin casos mortales. Presentamos 2 casos de hemorragia mortal en pacientes a los que se practicó una angioplastia primaria debida a un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, con posterior inicio de tratamiento con warfarina.

El primer caso es el de un varón de 58 años, fumador, de 85 kg de peso, con hipertensión y dislipemia, que sufrió un infarto de miocardio de cara anterior con elevación del segmento ST y disfunción ventricular izquierda grave. Los valores de creatinina, hemoglobina y recuento de plaquetas al ingreso fueron normales. Se inició un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble con ácido acetilsalicílico y prasugrel al ingreso. Durante la angioplastia se utilizó bivalirudina, tratamiento de rescate con abciximab y balón de contrapulsación debido a la falta de restablecimiento del flujo y de resolución del ST tras la implantación del *stent* en la arteria descendente anterior izquierda. Nueve días después del ingreso, se completó la revascularización mediante la implantación de un *stent* en la arteria circunfleja izquierda, que presentaba una estenosis grave. Durante la rehabilitación, en la ecocardiografía se detectó un trombo ventricular izquierdo y se añadió warfarina al tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Cuatro meses después, el paciente fue hospitalizado a causa de una pérdida de conciencia de instauración progresiva: se detectó una hemorragia intraparenquimatosa temporoparietal izquierda en la tomografía computarizada. La razón internacional normalizada (INR) fue 3,49 (los valores previos habían sido, como máximo, 2,5-3,0). La hemoglobina y el recuento de plaquetas fueron normales. El paciente falleció a pesar de la intervención de neurocirugía inmediata. La autopsia reveló una hemorragia que tenía su origen en una pequeña malformación arteriovenosa.

El segundo caso es el de un varón de 68 años y 96 kg de peso, con hipertensión y diabetes mellitus, sin antecedentes de cardiopatía o hemorragia. Ingresó por un infarto de miocardio de cara anterior con elevación del segmento ST, complicado con disfunción ventricular izquierda grave. La INR al ingreso era 1,15. Se trató la arteria descendente anterior izquierda con la implantación de un *stent* en la parte proximal. Se inició un tratamiento antiagregante

plaquetario doble con ácido acetilsalicílico y prasugrel. En los días siguientes, la hemodinámica del paciente mejoró lentamente, aunque presentó fibrilación auricular con episodios frecuentes de taquicardia ventricular, motivo por el que se inició anticoagulación con enoxaparina, y luego con warfarina. Trece días después del ingreso, el paciente tuvo una hemorragia rectal con caída de la hemoglobina hasta 8,3 g/dl (se transfundió 1 U de plasma fresco congelado). La colonoscopia mostró la presencia de abundante material hemático, sin que fuera posible identificar el origen de la hemorragia a causa de la inestabilidad del paciente. Se suspendió la administración de warfarina y prasugrel y se le administró vitamina K. Al cabo de 24 h, el paciente sufrió un nuevo episodio de melenas con deterioro hemodinámico. La colonoscopia mostró una úlcera sangrante en el colon transversal, que se trató con la aplicación de un clip; 2 h después, el paciente sufrió una parada cardiaca debido a fibrilación ventricular seguida de asistolia, y falleció a pesar de la administración de líquidos y la reanimación cardiopulmonar.

Al ingreso, ambos pacientes presentaban un riesgo estimado de hemorragia bajo: se trataba de varones relativamente jóvenes y con un peso corporal normal, que no habían sufrido hemorragias ni ictus previos. El infarto de miocardio con elevación del segmento ST y la diabetes mellitus fueron indicaciones para preferir prasugrel en vez de clopidogrel<sup>4</sup>. Por último, el riesgo de trombosis del *stent* de estos pacientes era superior a la media debido a la disfunción ventricular izquierda grave. Sin embargo, en una fase posterior del curso clínico, ambos pacientes presentaron una indicación para el uso de warfarina. En el paciente con la hemorragia intracraneal, esta complicación se produjo 3,5 meses después de iniciarse la administración de warfarina y se atribuyó a una malformación arteriovenosa no diagnosticada. Un factor causal adicional del episodio mortal fue un valor de INR superior al óptimo en el momento de la hemorragia, a pesar de que los valores previos habían estado dentro del intervalo recomendado en las guías. En el paciente con la hemorragia entérica, la hipotensión grave tras el sangrado masivo en el contexto de una disfunción ventricular izquierda grave podría ser también un factor causal de la trombosis del *stent*, pero es más probable que el mismo mecanismo causara una isquemia miocárdica grave con fibrilación ventricular.

Por lo que respecta a la anticoagulación, las recomendaciones de los expertos<sup>1</sup> son un objetivo de INR de 2,0-2,5 en el caso del tratamiento antitrombótico triple. Se podría explorar la posibilidad de usar dosis bajas de dabigatrán o rivaroxabán, que se ha demostrado que tienen una eficacia similar a la de warfarina pero con menos riesgo de hemorragia. Por lo que respecta al componente antiagregante plaquetario de la combinación, la exclusión del ácido acetilsalicílico de la terapia triple se ha asociado a menos sangrado<sup>5</sup>, y debería evaluarse la eficacia de esta estrategia en un mayor número de pacientes. En los pacientes tratados ya con warfarina en el momento de implantar el *stent*, el clopidogrel es el único inhibidor de P2Y<sub>12</sub> recomendado empíricamente por las guías actuales. Al iniciar un tratamiento anticoagulante oral en pacientes como los que presentamos, en los que surge la indicación de warfarina después de la implantación del *stent* y el inicio del tratamiento antiagregante doble con prasugrel o con ticagrelor, parece prudente reducir la potencia de la inhibición de P2Y<sub>12</sub> y cambiar a clopidogrel. Se debe investigar específicamente otras estrategias alternativas, como la reducción de la posología de prasugrel a 5 mg una vez al día.

## CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Savonitto declara haber recibido pagos por consultoría o por conferencias de Eli Lilly, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Correvio, The Medicines Company, y subvenciones de investigación de Eli Lilly, Correvio y Novartis. Los Dres. Ferri y Corrada no tienen conflictos de intereses potenciales que declarar.

Stefano Savonitto<sup>a,\*</sup>, Marco Ferri<sup>a</sup> y Elena Corrada<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Cardiology, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia

<sup>b</sup>Cardiovascular Department, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Italia

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: stefano.savonitto@asmn.re.it (S. Savonitto).

On-line el 25 de octubre de 2013

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Sarafoff N, Martischniq 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.
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
5. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. 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.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.06.017>

## Imagen histológica y angiografiada de miocarditis aguda por dengue



### Histologic and Angiographic Imaging of Acute Shock Dengue Myocarditis

#### Sra. Editora:

Una mujer de 65 años de edad, residente en Ciudad de México, empezó a presentar mialgia, cefalea, malestar general y fiebre 3 días después de regresar de una estancia de 5 días en Acapulco. Dos días más tarde sufrió un síncope y fue llevada al hospital. Estaba consciente, con presión arterial de 70/30 mmHg, frecuencia respiratoria de 24/min y temperatura de 38,6 °C; no se observaron lesiones cutáneas ni edema, los ruidos cardíacos eran normales y los campos pulmonares eran claros a la auscultación.

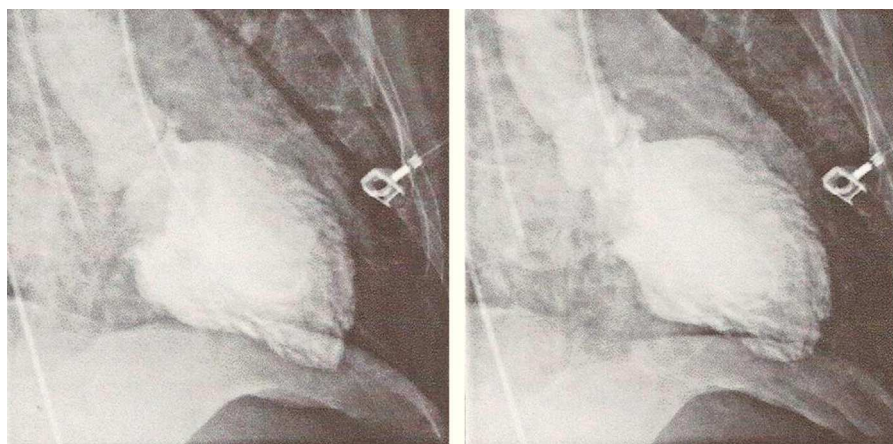
El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal; la radiografía de tórax era normal. El hemograma completo puso de manifiesto hemoglobina normal, recuento y fórmula leucocitarias normales con un 90% de neutrófilos y una leve trombocitopenia. El nitrógeno de urea en sangre y la creatinina eran normales; había también hiponatremia e hipopotasemia (126 y 3,6 mEq/l respectivamente).

Se inició una reposición de volumen con solución salina y fue necesaria también una infusión de noradrenalina. Se instauró un

tratamiento con claritromicina, cefepime y oseltamivir. La paciente continuó teniendo fiebre de 38,7 °C y se observó un aumento de la hemoglobina y el hematocrito (17,9 g/dl y 53%), así como leucocitopenia (3.000/μl, con un 71% de neutrófilos, un 17% de linfocitos y un 12% de monocitos). Todas las muestras de cultivo fueron negativas.

Al sexto día de hospitalización, la paciente presentó súbitamente dolor torácico opresivo con disnea. La auscultación cardíaca evidenció un ritmo de galope S3 y había estertores pulmonares generalizados. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal, con depresión del ST de nueva aparición en V<sub>1</sub> hasta V<sub>3</sub> y elevación del ST en aVR y aVL. En la radiografía de tórax se observó una silueta cardíaca agrandada y edema pulmonar. La isoforma MB de la creatinina estaba elevada (38 mg/dl), mientras que la troponina I era normal (1,6 μg/l).

Se instauró un tratamiento de ventilación no invasiva, digoxina, furosemina e ivabradina; 6 h después, presentó taquicardia ventricular bidireccional, taquicardia ventricular monomorfa sostenida y taquicardia ventricular polimórfica que se atribuyeron a intoxicación digitalica y se resolvieron con difenilhidantoína. Fue necesaria la intubación traqueal y se realizó cateterismo cardíaco. La presión telediastólica ventricular izquierda era de 38 mmHg, la ventriculografía izquierda mostró hipocinesia difusa y grave con fracción de eyección del 14% e insuficiencia mitral de grado II



Diástole

Sístole

**Figura 1.** Aspecto fruncido manifiesto del borde del ventrículo izquierdo, con una estriación peculiar que se denomina *waffling* miocárdico, es más manifiesta en los segmentos anteroapicales y se considera un signo de necrosis miocárdica.