

Editorial

Pacientes con alto riesgo hemorrágico sometidos a intervención coronaria: seguimos teniendo mucho margen de mejora



High bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: still a large margin left for improvement

Juan M. Ruiz-Nodar*

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Historia del artículo:

On-line el 16 de enero de 2020

La publicación de ensayos clínicos en pacientes cardiológicos ha crecido exponencialmente en los últimos años, de tal manera que actualmente es casi imposible conocer con detalle incluso los estudios más relevantes del campo en el que trabajamos.

En cardiología intervencionista concretamente, la información de interés en cardiopatía isquémica, farmacología antitrombótica, *stents*, diagnóstico intracoronario, poblaciones de alto riesgo, lesiones específicas y, por supuesto, el novedoso campo del tratamiento estructural genera la publicación constante de estudios trascendentes que afectan a nuestra práctica clínica y a la modificación de las recomendaciones de tratamiento.

Pero siempre hay estudios que, por su relevancia clínica, su metodología impecable y principalmente por modificar el modo de trabajar hasta ese momento, son conocidos por todos y sus resultados se aplican inmediata y sistemáticamente a nuestro día a día. Sin duda el estudio LEADERS FREE¹ pertenece al olimpo de los estudios señalados. Este estudio terminó con la indicación y uso de los *stents* convencionales tras más de 25 años. Publicado a finales de 2015, el LEADERS-FREE aleatorizó a 2.466 pacientes con alto riesgo hemorrágico a ser revascularizados con el *stent* farmacoadactivo BioFreedom, recubierto de biolimus A9 y libre de polímero (Biosensors Europe, Suiza) o con un *stent* convencional sin fármaco. Los pacientes recibieron solo 1 mes de doble antiagregación plaquetaria. El *stent* farmacoadactivo fue más eficaz en el seguimiento al año, como no podía ser de otra manera, pero lo trascendente fue que mostró más seguridad que el *stent* convencional. El objetivo primario de muerte cardiaca, infarto o trombosis del *stent* se redujo significativamente con el *stent* farmacoadactivo BioFreedom (el 9,4 frente al 12,9%; *hazard ratio* [HR] = 0,71; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,56-0,91; *p* de superioridad = 0,005). El nicho que existía para el *stent* convencional, que era el paciente con alto riesgo hemorrágico y necesidad de acortar el tratamiento antiagregante plaquetario doble, desaparecía en aras del *stent* farmacoadactivo. Y esto se plasmó rápidamente en nuestra práctica diaria y, por ejemplo en España, pasó de un uso de *stent* farmacoadactivo del 79% en 2015 a un 94% en 2018². Tras este estudio aparecen por primera vez varias comunidades

autónomas que utilizan el 100% de *stents* farmacoadactivos, sin duda, donde terminaremos todos en muy poco tiempo.

POBLACIÓN CON ALTO RIESGO HEMORRÁGICO

El LEADERS FREE, además de ser un estudio trascendente, tuvo un diseño muy valiente. Abordó una de las poblaciones más complejas para la intervención coronaria percutánea (ICP) como son los pacientes con alto riesgo hemorrágico, grupo sistemáticamente excluido de la mayoría de los estudios. Esta población se caracteriza por edad avanzada, alta comorbilidad, más enfermedad coronaria y, por ende, ICP más compleja, con la gran limitación de tener que indicar regímenes antitrombóticos menos eficaces, tanto en intensidad de fármacos como en duración de los tratamientos, por el alto riesgo iatrogénico.

El impacto pronóstico de las complicaciones hemorrágicas es bien conocido. Los pacientes revascularizados mediante ICP que sufren hemorragias mayores pueden llegar a tener, a medio plazo, una mortalidad similar a la de los pacientes con reinfartos. Afinando más, datos del estudio TRACER han mostrado, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, que el impacto pronóstico en términos de mortalidad de las hemorragias clasificadas según el *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) como > 3b es mayor que el de los eventos isquémicos³. Esta información se confirma en una gran cohorte española de 4.299 pacientes con todo tipo de síndrome coronario agudo⁴. Además, los autores observan un riesgo de mortalidad tras una complicación hemorrágica en los pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario doble menor que en aquellos sin doble antiagregación.

Este impacto tan negativo de las hemorragias tiene un origen multifactorial en el que, sin duda, la hipovolemia, el cese de la medicación antitrombótica o la necesidad de transfusión son algunos de los aspectos fundamentales (figura 1).

Este interés creciente y más que justificado en el paciente con alto riesgo hemorrágico ha llevado a que la última guía europea de doble antiagregación haga mención específica de este subgrupo y recomiende regímenes de doble antiagregación más cortos en los diferentes tipos de síndrome, si bien con niveles de evidencia B o C⁵. Cabe destacar, además, la publicación reciente de un documento de expertos sobre la población con alto riesgo hemorrágico sometida a ICP⁶. Los autores en primer lugar definen el alto riesgo hemorrágico como el de un paciente con riesgo hemorrágico BARC 3 o 5 \geq 4% al año o un riesgo de hemorragia

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.019>

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital General Universitario de Alicante, Maestro Alonso s/n, 2.ª planta, 03010 Alicante, España.

Correo electrónico: ruiz_jmi@gva.es

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.019>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

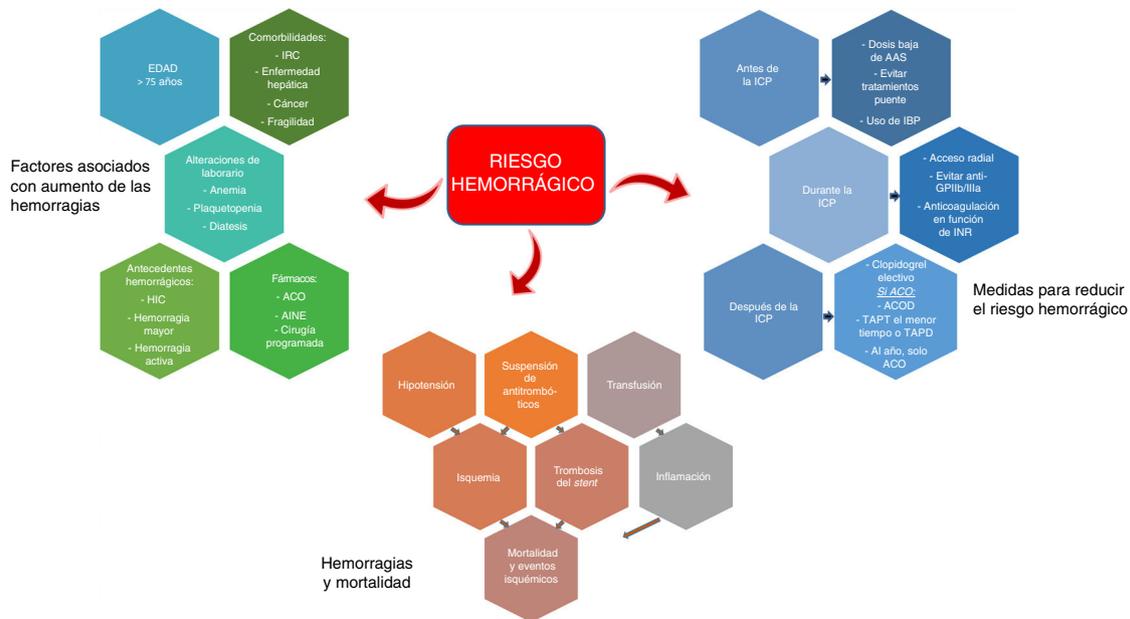


Figura 1. Variables relacionadas con el paciente en alto riesgo hemorrágico sometido a intervención coronaria. En tonos marrones: consecuencias del sangrado. En tonos verdes: factores asociados con el aumento del sangrado. En tonos azules: medidas para reducir el riesgo hemorrágico. AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral crónica; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-GPIIb/IIIa: inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa; HIC: hemorragia intracranial; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; IRC: insuficiencia renal crónica; TAPD: tratamiento doble (ACO y un antiagregante plaquetario); TAPT: tratamiento triple (ACO y 2 antiagregantes plaquetarios). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

intracranial $\geq 1\%$. Y lo que es más interesante, definen hasta 20 criterios mayores y menores de alto riesgo hemorrágico en el momento de la ICP. Los autores consensúan que la presencia de 1 criterio mayor o 2 menores ya determina que el paciente tiene alto riesgo hemorrágico. Entre estos criterios mayores, hay que destacar por su prevalencia la necesidad de anticoagulación oral, la anemia, la insuficiencia renal grave o el antecedente de hemorragia grave. Por desgracia, muchas veces un paciente con alto riesgo hemorrágico acumula varios de estos criterios, lo que genera un aumento gradual del riesgo, por lo que se hace imprescindible extremar todo tipo de medidas dirigidas a mejorar el pronóstico.

MEDIDAS PARA REDUCIR EL RIESGO HEMORRÁGICO

A la hora de tratar al paciente con alto riesgo hemorrágico, en primer lugar se debe tener en cuenta el tipo de factor de riesgo hemorrágico. Algunos de ellos son intrínsecos al paciente y, por lo tanto, no modificables (edad, sexo femenino, bajo peso...), pero sí se puede actuar sobre los factores modificables (tratamiento antitrombótico, acceso vascular) o potencialmente modificables (función renal, hemoglobina basal)⁷.

La realización del cateterismo cardíaco y/o ICP es uno de los aspectos más importantes a la hora de intentar reducir el riesgo hemorrágico (figura 1). Estas recomendaciones se deben aplicar en todo el periprocedimiento⁸ y por esto es fundamental una fluida comunicación entre los cardiólogos clínicos responsables del paciente y los cardiólogos intervencionistas que realizarán el procedimiento. Muchas de estas medidas se iniciarán antes de la realización del cateterismo y son de enorme importancia para reducir el riesgo hemorrágico. Algunas de ellas, como no suspender la anticoagulación oral y, sobre todo, evitar los tratamientos puente con heparina de bajo peso molecular, han generado históricamente conflictos entre clínicos y hemodinamistas, por lo que se deben consensuar para intentar, entre todos, mejorar el pronóstico de estos pacientes siempre complejos.

Estas medidas para reducir el riesgo hemorrágico implican abordar aspectos fundamentales. Se puede destacar las siguientes: a) medidas previas a la realización del cateterismo: evaluación del riesgo, actuar sobre factores modificables como la hipertensión arterial, evitar tratamientos puente en pacientes con anticoagulación oral crónica o indicar inhibidores de la bomba de protones; b) medidas durante el cateterismo y/o la ICP: acceso radial, evitar uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y anticoagular durante la ICP en función del tipo de anticoagulante oral y su actividad⁹, y c) medidas después de la ICP: indicar tratamiento triple el mínimo tiempo posible o incluso tratamiento doble si el riesgo hemorrágico supera al isquémico, usar clopidogrel como antiagregante electivo y priorizar el uso de anticoagulantes de acción directa.

Tras la revascularización percutánea, vuelve a ser fundamental la comunicación entre el hemodinamista y el cardiólogo clínico: a la hora de indicar un régimen antitrombótico u otro, además del riesgo hemorrágico, es de suma importancia la valoración del riesgo isquémico, razón por la que se ha revascularizado al paciente. En la valoración de este riesgo es clave conocer la anatomía coronaria, el número de vasos tratados, el número de stents implantados, su longitud y la complejidad de la técnica (bifurcaciones, oclusiones crónicas, lesiones calcificadas, etc.) y, por supuesto, detectar y conocer los resultados subóptimos tras la ICP. La transmisión escrita de esta información muchas veces es compleja y, seguro que siempre, incompleta. La revisión conjunta entre clínicos e intervencionistas de la anatomía coronaria, el resultado de la revascularización y la complejidad del procedimiento, junto con todas las características clínicas ya conocidas previamente del paciente con alto riesgo hemorrágico, deben llevar a la discusión e indicación del mejor régimen antitrombótico.

LA IMPORTANCIA DEL ACCESO RADIAL

Y si hablamos de alto riesgo hemorrágico, es clave ahondar en la importancia que en estos pacientes tiene la realización del

cateterismo por acceso radial. La reducción de complicaciones hemorrágicas por esta vía en la mayoría de las poblaciones estudiadas y los contextos clínicos analizados ha determinado que este sea el abordaje electivo para la realización de ICP en la mayoría de los pacientes. Y así, la guía europea de revascularización coronaria recomienda el acceso radial, con indicación de clase I y nivel de evidencia A, como técnica de acceso estándar, excepto cuando haya consideraciones que indiquen lo contrario¹⁰. Hay que decir que España fue un país pionero y defensor del uso generalizado de esta vía. Así, recurriendo de nuevo a los datos de actividad del registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, en 2018 se realizó por acceso radial el 87,4% de la actividad diagnóstica y, lo que es más importante, el 89,4% de las intervenciones coronarias².

Por eso es de agradecer la relevante información aportada en el artículo de Jiménez Díaz et al.¹¹, recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, que enfatiza el carácter prioritario del acceso radial en la ICP del paciente con alto riesgo hemorrágico. En un subanálisis predefinido del ensayo clínico LEADERS FREE¹, los autores analizan el impacto del abordaje radial en pacientes de alto riesgo hemorrágico revascularizados percutáneamente en términos de sangrados mayores a los 30 días y en un seguimiento prolongado a los 2 años. Se trata de información importante porque hasta el momento no hay datos sobre el impacto del acceso vascular en esta población. En resumen, los autores describen una reducción de hemorragias mayores con la vía radial a los 30 días (HR = 1,98; IC95%, 1,25–3,11; p = 0,003) y a los 2 años (HR = 1,51; IC95%, 1,14–2,01; p = 0,003), beneficio debido a la reducción de hemorragias tanto relacionadas como no relacionadas con el acceso vascular. Además, Jiménez Díaz et al. muestran que el beneficio del *stent* farmacológico sobre el convencional, en términos de eficacia y seguridad, es independiente del abordaje elegido y se mantiene en magnitud.

La menor incidencia de hemorragias no relacionadas con el acceso que muestra el grupo radial puede deberse a las distintas características basales de los pacientes de ambos grupos (no se aleatorizaba el acceso vascular, sino el implante de *stent* farmacológico: BioFreedom o convencional). Es importante también conocer que en esta población la proporción de hemorragias no relacionadas con el acceso es muy superior a la comunicada hasta ahora, y seguro que se explica por la edad avanzada, las muchas comorbilidades, la fragilidad y la necesidad, en un alto porcentaje, de anticoagulación oral crónica, tal y como hipotetizan los autores.

La causa principal de hemorragias mayores es la gastrointestinal, que supone en este estudio más del 50% de las hemorragias no relacionadas con la vía de acceso. Y este aspecto es de gran interés por ser un tipo de hemorragia muchas veces relacionado con el régimen antitrombótico, una de las variables clave y sobre la que se puede actuar para mejorar el pronóstico.

A la hora de decidir el tratamiento antitrombótico óptimo en esta población con alto riesgo hemorrágico, se parte con la ventaja de la seguridad de los *stents* farmacológicos actuales, que permiten reducir con seguridad el tratamiento antiagregante plaquetario doble. Pero sigue habiendo dudas importantes no resueltas: ¿se debe acortar el régimen antitrombótico sabiendo que se reducen los eventos hemorrágicos, pero quizá a expensas de más eventos isquémicos, o se debe usar regímenes antitrombóticos más prolongados buscando la protección isquémica y asumiendo que se aumentarán las hemorragias iatrogénicas?

Actualmente estamos en este punto, guiándonos por las recomendaciones de expertos, la valoración minuciosa de clínicos y hemodinamistas de todas las variables importantes y, sobre todo,

priorizando el sentido común. Tendremos respuestas más concretas en los próximos años con la presentación de resultados de ensayos clínicos en esta población. Cabe mencionar, por tratarse de un ensayo clínico que va a ser determinante en la decisión del mejor régimen antitrombótico para esta población, el estudio MASTER DAPT¹²: este ensayo clínico aleatoriza a régimen antitrombótico corto o prolongado a 4.300 pacientes con alto riesgo hemorrágico sometidos a ICP, libres de eventos durante los primeros 30 días. El objetivo primario es el beneficio neto: muerte por cualquier causa, infarto, ictus o hemorragia BARC 3 o 5. Sus resultados serán muy bienvenidos.

Como decía Cicerón: «Cuanto mayor es la dificultad, mayor es la gloria». Y es esta población —difícil, compleja y con peores expectativas— a la que sin duda más se puede aportar para modificar su pronóstico.

Extrememos todas las medidas necesarias para reducir las complicaciones hemorrágicas en esta población tan vulnerable. Y esto solo se puede conseguir con el trabajo conjunto de cardiólogos clínicos y hemodinamistas. El objetivo es alcanzable. Se debe mejorar el pronóstico de una de las poblaciones más castigadas: el paciente con alto riesgo hemorrágico sometido a ICP.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Ruiz-Nodar declara haber recibido honorarios por ponencias de AstraZeneca, Biosensor, Boston Scientific, Medtronic y Terumo.

BIBLIOGRAFÍA

- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–2047.
- Cid Álvarez AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A; Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990–2018). *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:1043–1053.
- Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina 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.
- Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Differential prognostic impact on mortality of myocardial infarction compared with bleeding severity in contemporary acute coronary syndrome patients. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:829–836.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
- Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2019;140:240–261.
- Raposeiras Roubin S, Ariza Solé A. Novedades en la evaluación del riesgo hemorrágico del paciente con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2017;17(B):16–23.
- Ruiz-Nodar JM, Ferreiro JL. Antithrombotic therapy after percutaneous revascularization in patients on chronic oral anticoagulation treatment. *REC Interv Cardiol*. 2019;1:41–50.
- SEC., Working Group for the 2018, ESC/EACTS., Guidelines for Myocardial Revascularization, Expert Reviewers for the 2018, ESC/EACTS., Guidelines for Myocardial Revascularization, SEC., Guidelines Committee. Comments on the 2018 ESC/EACTS Guidelines for Myocardial Revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:16–20.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
- Jiménez Díaz VA, Hovasse T, Iñiguez A, et al. ESC Scientific Document Group. Impact of vascular access on outcome after PCI in patients at high bleeding risk: a pre-specified sub-analysis of the LEADERS FREE trial. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:536–545.
- Frigoli E, Smits P, Vranckx P, et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. *Am Heart J*. 2019;209:97–105.