

Estratificación del riesgo hemorrágico en el síndrome coronario agudo

Alicia Mateo-Martínez^a, Francisco Marín^a, Vanessa Roldán^b, Diana Hernández-Romero^a, José A. Hurtado^a y Mariano Valdés^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

^bServicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Universidad de Murcia. Murcia. España.

El síndrome coronario agudo es un proceso con una elevada morbimortalidad cuyo tratamiento está bien establecido en las guías clínicas desde hace años, no así todas las complicaciones que se derivan de él. El sangrado es uno de los principales efectos adversos de los fármacos antitrombóticos empleados en la actualidad y su incidencia real es desconocida. Sin embargo, está bien establecido que se trata de una situación que empeora el pronóstico de los pacientes tanto a corto como a largo plazo, y que es parcialmente evitable si se consigue identificar a los pacientes más vulnerables y se lleva a cabo una serie de medidas preventivas.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Tratamiento antitrombótico. Riesgo hemorrágico.

Stratification of Bleeding Risk in Acute Coronary Syndrome

Acute coronary syndrome is associated with high morbidity and mortality. Its treatment has been clearly defined by clinical practice guidelines for many years, but the various complications resulting from treatment are less well understood. Although bleeding is one of the main side effects of currently used antithrombotic drugs, its actual incidence is unknown. However, it is well recognized that bleeding worsens the patient's prognosis over both the short and long term and that it could be avoided to some extent by identifying the most vulnerable individuals and by fully implementing a range of preventive measures.

Key words: Acute coronary syndrome. Antithrombotic treatment. Bleeding risk.

INTRODUCCIÓN

La trombosis es el componente patogénico principal del síndrome coronario agudo (SCA); por ello, actualmente las piedras angulares del tratamiento son las terapias antiagregantes, anticoagulantes, trombolíticas y de revascularización percutánea. Gracias a su eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes que presentan un SCA son tratados con una combinación de varios fármacos, entre los que se incluyen: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), tienopiridinas, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa), inhibidores de la trombina y fibrinolíticos. Aunque estos fármacos reducen el riesgo de complicaciones trombóticas, todos ellos, en virtud de su mecanismo de acción, aumentan el riesgo de sangrado.

En este artículo se analiza la importancia y el modo de estratificar el riesgo hemorrágico en pacientes con SCA y cómo adecuar el uso de las terapias disponibles en función de las características individuales de los pacientes.

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Cada vez es mayor el número de terapias antitrombóticas disponibles para el tratamiento del SCA, pero en realidad son un arma de doble filo para el clínico, que debe tratar de equilibrar los beneficios de la reducción de eventos trombóticos con el riesgo de sangrado. En el pasado, se consideraba el sangrado como una consecuencia inevitable de la terapia antitrombótica, y evitarlo recibía importancia. Actualmente se estima que una hemorragia grave tiene lugar en un 3-5% de los SCA, siendo las hemorragias leves más frecuentes, un 5-10%^{1,2}. En cuanto a la localización, el sangrado más frecuente es el gastrointestinal (31,5%), seguido del sangrado en la zona de acceso vascular en los pacientes sometidos a revascularización percutánea (23,8%), sangrado retroperitoneal (6%) y genitourinario (4,8%)². Pero, lo que es más importante, los pacientes que

Correspondencia: Dr. F. Marín.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.
Correo electrónico: fcomarino@hotmail.com

ABREVIATURAS

- 2'3 DPG: 2'3 difosfoglicerato.
- AAS: ácido acetilsalicílico.
- ACO: anticoagulación oral.
- AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
- AIT: accidente isquémico transitorio.
- CYP450: citocromo P450.
- FA: fibrilación auricular.
- GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.
- Hb: hemoglobina.
- HBPM: heparina de bajo peso molecular.
- HNF: heparina no fraccionada.
- HTA: hipertensión arterial
- ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
- INR: razón normalizada internacional.
- IRC: insuficiencia renal crónica.
- SCA: síndrome coronario agudo.
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

sufren hemorragias graves durante el ingreso por un SCA tienen 5 veces más riesgo de muerte, infarto de miocardio e ictus en los primeros 30 días, y este riesgo es independiente de si se practica o no revascularización percutánea^{1,3}.

En realidad, el mecanismo por el que las hemorragias empeoran el pronóstico es poco conocido, pero es indudable que la anemia, la hipovolemia, la interrupción del tratamiento antitrombótico y la

transfusión de concentrados de hematíes y otros hemoderivados tienen un impacto negativo en la evolución clínica⁴. Del hecho de presentar un evento hemorrágico en el contexto de un SCA se deriva una serie de consecuencias básicas: por un lado, los efectos adversos de un síndrome anémico agudo *per se* (hipotensión, hipoperfusión de órganos, bajo aporte de oxígeno a los tejidos, taquicardia refleja, etc.), que puede a su vez contribuir a desencadenar un evento isquémico; por otro lado, la necesidad de transfundir hemoderivados para restaurar adecuados hematocritos y aporte tisular de oxígeno y finalmente, la supresión del tratamiento antitrombótico (fig. 1).

Se ha visto que la mortalidad es mayor en pacientes en los que se suspende el tratamiento antitrombótico que en los que se mantiene a pesar del sangrado. Este hecho podría explicarse por un aumento del número de complicaciones trombóticas e isquémicas que, en definitiva, son las causantes del SCA en cuestión⁵. Además, el hecho de transfundir a los pacientes que presentan eventos hemorrágicos y anemia secundaria también se asocia a un aumento de mortalidad tanto a los 30 días como al año^{6,7}, como se demostró en el registro CRUSADE⁸, en el que se analizó a 74.271 pacientes, y se vio que los que recibían una transfusión durante la hospitalización tenían mayor riesgo de muerte en el hospital y muerte por infarto de miocardio.

El mecanismo por el que las transfusiones se asocian a un aumento del riesgo de eventos trombóticos e isquémicos no está esclarecido del todo. En

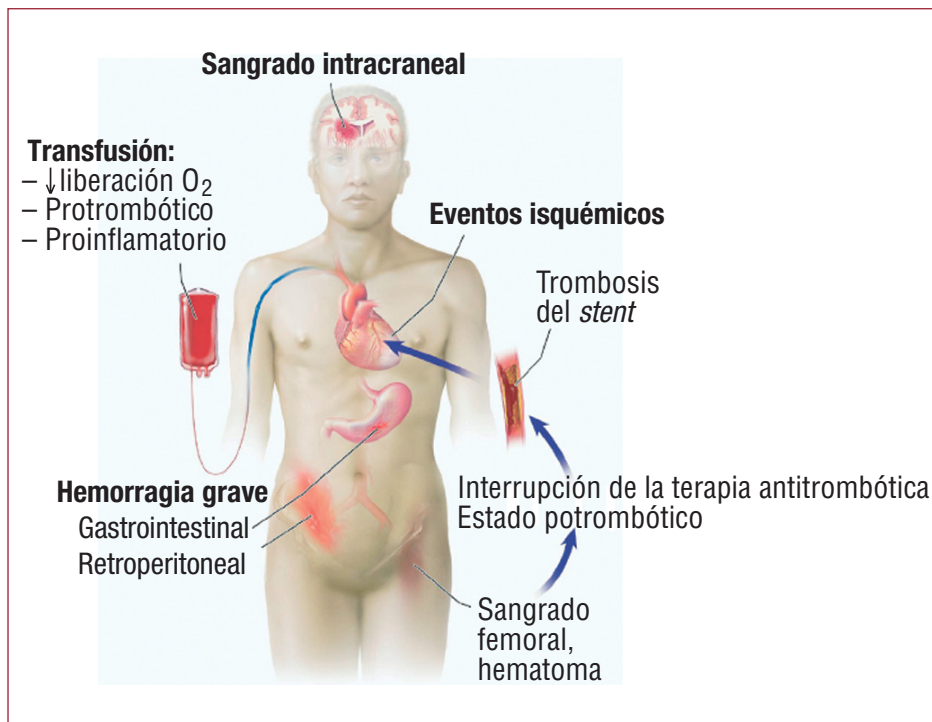


Fig.1. Posibles mecanismos implicados en el incremento de la mortalidad en el sangrado tras intervencionismo coronario.

un principio parece razonable pensar que si se aumenta la hemoglobina (Hb) mediante una transfusión con concentrados de hematíes, aumentará la capacidad para liberar oxígeno a los tejidos; sin embargo, se ha observado que la transfusión no comporta que la oxigenación en los tejidos mejore⁹⁻¹¹. Hasta ahora se había señalado que esto podría deberse a que los hematíes almacenados son deficitarios en 2'3 difosfoglicerato (2'3 DPG), lo que hace que el O₂ tenga una alta afinidad por la Hb y se dificulte así la liberación de O₂ a los tejidos¹². Sin embargo, estudios experimentales indican que las concentraciones de 2'3 DPG se recuperan a las pocas horas de la transfusión y se cree que es posible que otros cambios estructurales y bioquímicos que se producen en las células almacenadas sean la causa de una alteración en su función *in vivo*¹³.

De este modo se cree que una pérdida de la flexibilidad de la membrana eritrocitaria, que haga perder a los hematíes su típica forma bicóncava, dificultaría su deformación al paso por los pequeños vasos, lo que precipitaría su rotura y favorecería la activación de un proceso trombótico en ellos. Del mismo modo, cambios en la forma de los eritrocitos pueden condicionar un descenso de la relación superficie/volumen, con aumento de la concentración de Hb, la fragilidad osmótica y la viscosidad, todos ellos factores que predisponen a la agregación de las células en los pequeños capilares, que produciría su obstrucción y desencadenaría isquemia en el tejido afecto^{14,15}.

Otra de las posibles explicaciones es el déficit microvascular de óxido nítrico, que condicionaría una alteración de la vasodilatación arteriolar¹⁶.

CONCEPTO DE SANGRADO

No existe actualmente una definición universal y aceptada de sangrado. Las disponibles son las que se han empleado en los distintos ensayos clínicos o revisiones, y no siempre bajo una misma denominación (se han empleado diversos conceptos, como sangrado mayor, sangrado amenazante para la vida, sangrado excesivo, clínicamente significativo, menor, trivial, abierto, etc.), lo que dificulta aún más conocer la incidencia real de este problema. Así, por ejemplo, las definiciones usadas más ampliamente corresponden a las aportadas por los estudios TIMI¹⁷ y GUSTO¹⁸ o una combinación de ambas (tabla 1).

Al existir tal diversidad, las tasas de sangrado obtenidas en los diferentes estudios que comparan la eficacia y los efectos adversos de distintos fármacos resultan bastante dispares, lo que ocasiona que la incidencia real de este evento adverso no se conozca con precisión e incluso que no sea la verdaderamente reflejada por los estudios que evalúan dichos

fármacos. Además, hasta ahora tampoco era frecuente evaluar el riesgo de sangrado con los fármacos antiagregantes o anticoagulantes para su aprobación y uso en el SCA, sino que ha sido *a posteriori* cuando, a través de los análisis de grandes registros, se ha conocido la verdadera problemática y ha obligado a hacer revisiones de los datos obtenidos en registros previos.

Por ejemplo, en el estudio SYNERGY¹⁹, en el que se comparaba enoxaparina con HNF en pacientes con SCASEST, la tasa de sangrado empleando la definición TIMI era del 9,7%, mientras que empleando la del estudio GUSTO era del 2,7%, una diferencia significativa. Un ejemplo de la heterogeneidad y la escasa uniformidad en el concepto de sangrado empleado en los distintos estudios lo tenemos en la tabla 1.

Hace unos años, el Subcomité de Control de Anticoagulación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, a la vista del problema surgido, aportó una definición de sangrado mayor en pacientes no quirúrgicos²⁰:

- Sangrado fatal y/o
- Sangrado sintomático en un área y un órgano crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular asociado a síndrome compartimental y/o
- Sangrado que produzca una caída de la hemoglobina ≥ 20 g/l (1,24 mmol/l) o que precise de la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes o sangre total.

PREDICTORES DE EPISODIOS DE SANGRADO MAYOR

Aunque la incidencia de sangrado puede variar en los distintos estudios y registros, parece haber consenso en cuanto a los principales factores relacionados con el aumento del riesgo en pacientes con SCA. Casi todos los estudios coinciden en que los siguientes factores son relevantes a la hora de predecir complicaciones hemorrágicas: edad avanzada, historia previa de sangrado, sexo femenino, bajo peso corporal, anemia, uso de procedimientos invasivos e insuficiencia renal. También se han propuesto factores como ser fumador activo, el uso de balón de contrapulsación, enfermedad arterial periférica, así como la diabetes mellitus^{2,5,21} (tabla 2). De todos ellos, la edad avanzada, los procedimientos invasivos y la función renal parecen ser los más importantes. Es por ello, en definitiva, que las características clínicas basales de los pacientes son de gran interés para poder identificar a aquellos que son más propensos a sufrir un evento hemorrágico.

Pero no sólo son importantes dichas características basales, sino también las estrategias terapéu-

TABLA 1. Definiciones de sangrado según los diferentes estudios

TIMI	<p>Sangrado mayor</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia intracraneal Caída de la Hb ≥ 5 g/dl Caída del hematocrito $\geq 15\%$. <p>Sangrado menor</p> <ul style="list-style-type: none"> Caída de la Hb 3 g/dl Caída del hematocrito 10% <p>Sangrado mínimo</p> <ul style="list-style-type: none"> Cualquier signo clínico (o imagen) de hemorragia asociado a una caída de Hb < 3 g/dl o caída del hematocrito del 9%.
GUSTO	<p>Sangrado mayor</p> <ul style="list-style-type: none"> Cualquier hemorragia intracraneal o sangrado que ocasione deterioro hemodinámico y requiera una intervención <p>Sangrado moderado</p> <ul style="list-style-type: none"> Sangrado que requiere transfusión pero no produce deterioro hemodinámico <p>Sangrado leve</p> <ul style="list-style-type: none"> El que no cumple los criterios ni de mayor ni de moderado
ASSENT-3, 2001	Necesidad de transfusión de hemoderivados o sangrado que produzca deterioro hemodinámico
CURE, 2001	<p>Sangrado fatal</p> <ul style="list-style-type: none"> Sangrado intraocular que produzca pérdida de visión Sangrado intracraneal sintomático Caída de la Hb en 5 g/dl Sangrado que precise la administración de ≥ 2 concentrados de hematíes Sangrado que requiera intervención quirúrgica Hipotensión que requiera el uso de fármacos inotrópicos i.v.
ACUITY, 2004	<p>Sangrado intraocular o intracraneal</p> <ul style="list-style-type: none"> Caída de la Hb ≥ 4 g/dl sin signos externos de sangrado o ≥ 3 g/dl en presencia de un sangrado evidente Empleo de cualquier transfusión de hemoderivados Hematoma ≥ 5 cm de diámetro Reintervención por sangrado Hemorragia en la zona de acceso vascular que requiera intervención
ISTH 2005*	<p>Caída de la Hb de 2 g/dl o transfusión o necesidad de transfundir ≥ 2 concentrados de hematíes</p> <p>Sangrado sintomático en un órgano crítico: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental</p> <p>Sangrado fatal</p>
OASIS-5, 2006	<p>Sangrado fatal</p> <ul style="list-style-type: none"> Sangrado sintomático intracraneal, retroperitoneal o intraocular Caída de la Hb ≥ 3 g/dl Transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes ante sangrado evidente
PLATO, 2009	<p>Sangrado fatal</p> <ul style="list-style-type: none"> Sangrado intracraneal, intraocular con pérdida permanente de visión, intrapericárdico, taponamiento cardiaco, <i>shock</i> hipovolémico e hipotensión severa debida a sangrado que requiera cirugía Caída de la Hb ≥ 5 g/dl o necesidad de transfundir ≥ 4 concentrados de hematíes Sangrado que se asocie a caída de la Hb de 3-5 g/dl o que requiera transfusión de 2 o 3 concentrados de hematíes

Hb: hemoglobina.

*ISTH: definición propuesta por el Subcomité de Control de la Anticoagulación del Comité Científico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (2005).

ticas que llevamos a cabo, como por ejemplo el número y el tipo de fármacos antitrombóticos empleados, la duración de dicha terapia, la vía de acceso en los procedimientos de revascularización percutánea (radial o femoral), etc. Bajo este concepto se han propuesto diferentes escalas que permiten conocer dicho riesgo hemorrágico, como son

las propuestas por CRUSADE²² y GRACE² (tabla 3). El problema del empleo de estas escalas es que requieren el uso de un ordenador para poder introducir los datos y calcular el riesgo; además, en cada una de ellas se tiene en cuenta sólo algunos parámetros, lo que ocasiona que unas escalas difieran de otras y se dejen, probablemente, otras variables

TABLA 2. Factores de riesgo de sangrado en cardiopatía isquémica

Dependientes de las características clínicas del paciente
Edad avanzada
Insuficiencia renal
Historia de sangrado previo
Anemia
Sexo femenino
Mayor número de fármacos antitrombóticos
Duración del tratamiento
Otros: diabetes mellitus, arteriopatía periférica, fumador activo
Relacionadas con el procedimiento invasivo
Terapia puente con heparinas
Acceso vascular femoral
Uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa
Enfermedad de tres vasos/tronco de la coronaria izquierda

no identificadas. Por ello, se proponen nuevas escalas predictivas, aunque aún está pendiente que surja una que presente un elevado valor predictivo y sea de fácil aplicación clínica a la cabecera del paciente.

CÓMO PREVENIR EL SANGRADO

Como ya hemos visto, el sangrado supone un peor pronóstico para los pacientes con SCASEST tanto a corto como a largo plazo, por lo que parece razonable tratar de poner todos los medios a nuestro alcance para tratar de prevenirlo o evitarlo en la medida de lo posible. De forma general, se podría decir que es necesario tratar de ajustar la dosis de los fármacos empleados en función de las características de los pacientes (peso, función renal, edad, sexo, etc.), valorar el riesgo individual de los pacientes a través de las escalas disponibles, tratar de conocer la farmacodinámica para evitar posibles interacciones farmacológicas y emplear los fármacos con menor riesgo de sangrado o mejor perfil de seguridad.

La mayoría de los pacientes con SCA serán dados de alta del ámbito hospitalario con al menos dos fármacos antiagregantes. Las dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) de 75-100 mg/día representan el balance óptimo de riesgo-beneficio, ya que se asocian a un menor riesgo hemorrágico sin alterar su eficacia²³. Dosis más altas de AAS (325 mg) no parecen asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia a corto plazo; sin embargo, a largo plazo, sí. En los casos de doble antiagregación con clopidogrel más AAS, se recomienda mantenerla durante el menor tiempo posible y con la menor dosis eficaz de AAS posible, ya que ambos factores se asocian a un aumento del riesgo de hemorragia. Es importante el manejo de la doble antiagregación, sobre todo en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. En estos pa-

cientes se ha demostrado que la combinación de clopidogrel con AAS se asocia a un 30% más riesgo de sangrado que en aquellos que reciben únicamente AAS. Del mismo modo, hay mayor riesgo de sangrado en los que mantienen la doble antiagregación en los 5 días previos a la cirugía²⁴.

En caso de bajo riesgo trombótico, se debería suspender toda la medicación antitrombótica, de forma óptima en los 5 días previos en el caso de tratamiento con anticoagulantes orales y de 7 a 10 días para los fármacos antiplaquetarios²⁵. En el caso del prasugrel, puede que el lapso entre la suspensión y la intervención quirúrgica deba ser superior, dado que su efecto es más potente. Un hecho interesante previo a la comercialización de prasugrel fue identificar al grupo de pacientes en que se contraindica su uso (antecedentes previos de ictus o AIT) y aquellos que presentan un mayor riesgo hemorrágico con las dosis estándar y, por ello, deben recibir la mitad de dosis (los mayores de 75 años y aquellos con bajo peso corporal, < 60 kg)²⁶.

Debemos saber que tanto los ancianos como las mujeres constituyen grupos poblacionales en los que se ha demostrado que los fármacos antitrombóticos y anti-GPIIb/IIIa se suelen administrar a dosis excesivas, lo que se asocia a un aumento del riesgo de hemorragias^{27,28}. En estos grupos sería especialmente útil tratar de ajustar la dosis de dichos fármacos de forma más precisa, según el peso corporal y la función renal. Existen además dos anticoagulantes que actúan inhibiendo directamente la trombina con los que se ha demostrado una reducción de sangrado sin aumento de la incidencia de eventos isquémicos: se trata de la bivalirudina y el fondaparinux que, por su utilidad y características, deberían incorporarse a los algoritmos de tratamiento, sobre todo en pacientes sometidos a intervención coronaria^{29,30}.

En cuanto a la anticoagulación, se debe ajustar la dosis tanto de HNF como de HBPM al peso del paciente. Es especialmente importante ajustar la dosis de la HBPM a la función renal, sobre todo en pacientes ancianos, en los que es frecuente sobrestimar su función renal al considerar como indicador las cifras de creatinina en lugar de un parámetro mucho más fiable como el aclaramiento de creatinina (calculado por las fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD, etc.), motivo por el que, en ocasiones, se tiende a sobredosificar la heparina en esta población³¹. Del mismo modo, se recomienda el control del grado de anticoagulación, medido mediante la determinación del factor anti-Xa, en embarazadas, obesos y nefrópatas³².

Las guías actuales recomiendan la terapia puente con HNF o HBPM para cubrir la terapia con anticoagulantes orales (ACO) suspendida temporalmente en los casos con riesgo de tromboembolia

TABLA 3. Principales escalas de riesgo de sangrado

Escala CRUSADE		Escala GRACE	
Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
Hematocrito basal (%)		Edad (años)	
< 31	9	< 40	0
31-33,9	7	40-49	18
34-36,9	3	50-59	36
37-39,9	2	60-69	55
≥ 40	0	70-79	73
		> 80	91
Frecuencia cardiaca (lpm)		Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 70	0	< 80	63
71-80	1	80-99	58
81-90	3	100-119	47
91-100	6	120-139	37
101-110	8	140-159	26
111-120	10	160-199	11
≥ 121	11	> 200	0
Sexo		Clase Killip	
Varón	0	Killip I	0
Mujer	8	Killip II	21
Diabetes mellitus		Killip III	43
No	0	Killip IV	64
Sí	6	Frecuencia cardiaca (lpm)	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)		< 70	0
< 15	39	10-89	7
15-30	35	90-109	13
30-60	28	110-149	23
60-90	17	150-199	36
90-120	7	> 200	46
> 120	0	Creatinina	
Presión arterial sistólica (mmHg)		0-34	2
≤ 90	10	35-70	5
91-100	8	71-105	8
101-120	5	106-140	11
121-180	1	141-176	14
181-200	3	177-353	23
≥ 201	5	≥ 354	31
Insuficiencia cardiaca a la admisión		Otros factores de riesgo	
No	0	Parada cardiaca al ingreso	43
Sí	7	Marcadores cardiacos altos	15
Enfermedad arterial periférica		Supradesnivel del ST	30
No	0		
Sí	7		

Categoría de riesgo	Puntuación en la escala	Categoría de riesgo	Puntuación en la escala	Muertes intrahospitalarias (%)
Riesgo muy bajo	≤ 20	Riesgo bajo	≤ 108	< 1
Riesgo bajo	21-30	Riesgo intermedio	109-140	1-3
Riesgo moderado	31-40	Riesgo alto	> 140	> 3
Riesgo alto	41-50			
Riesgo muy alto	> 50			

Categoría de riesgo	Puntuación en la escala	Muertes hasta 6 meses tras el alta (%)
Riesgo bajo	≤ 88	< 3
Riesgo intermedio	89-118	3-8
Riesgo alto	> 118	> 8

elevado³³. No hay, sin embargo, estudios aleatorizados que comparen las dos estrategias en pacientes con ACO crónica sometidos a intervencionismo; se estima que alrededor del 4% de los pacientes con terapia puente con enoxaparina desarrollan una complicación grave relacionada con el acceso vascular, por lo que deberíamos seleccionar a los pacientes con riesgo trombótico importante, como prótesis mecánica mitral o tricuspídea, fibrilación auricular reumática o en prevención secundaria.

En los pacientes sometidos a ICP, se da un importante porcentaje de sangrados atribuibles a la zona de acceso vascular. El empleo de la arteria radial en vez de la femoral para la ICP se asocia a una reducción de las complicaciones hemorrágicas de un 50-60%, sin comprometer de manera significativa el éxito de la intervención³⁴. Los dispositivos de cierre vascular son una alternativa a la compresión mecánica para mejorar la hemostasia en el lugar de punción femoral. Sin embargo, no se ha demostrado una reducción de las complicaciones.

Un 10-15% de los pacientes que ingresan por un SCA requerirán una cirugía urgente. En estos, se suspenderá el tratamiento con HNF 4-6 h antes. Se debe extremar la precaución del uso de HBPM, en particular cuando se usa como terapia puente, ya que su uso aumenta el riesgo de sangrado; se recomienda suspenderlo 12 h antes de la cirugía.

Por el contrario, no hay acuerdo unánime sobre cómo actuar con el tratamiento antiplaquetario, ya que en la cirugía urgente no es posible esperar los 7-10 días necesarios para que desaparezca su efecto. En pacientes que reciben aspirina y requieren cirugía coronaria, debería mantenerse el tratamiento porque, aunque se asocia a un riesgo hemorrágico ligeramente mayor³⁵, se ha observado que conlleva una menor mortalidad perioperatoria³⁶. Por el contrario, no hay datos que indiquen ventaja alguna del mantenimiento de clopidogrel que, sin embargo, podría asociarse a un mayor riesgo hemorrágico, incluso si la cirugía es sin bomba extracorpórea. El uso de transfusiones de plaquetas no se asocia a un claro beneficio clínico³⁷.

La cirugía en pacientes a los que se ha implantado un *stent* recientemente merece una consideración especial, ya que el riesgo de trombosis del *stent* puede ser elevado si se suspende el tratamiento antiagregante, lo que lleva a recomendar el retraso de la cirugía o incluso realizarla con doble antiagregación³⁸.

MANEJO DE LA HEMORRAGIA

El sangrado en pacientes con terapias antitrombóticas debe tratarse como cualquier otro, garantizando en primer lugar la estabilidad hemodinámica del paciente mediante el aporte de fluidos intrave-

nosos, fármacos vasoactivos e incluso transfusión de hemáties cuando sea necesario; controlar la hemorragia realizando hemostasia si es posible (p. ej., de forma endoscópica en sangrados digestivos) o cirugía en situaciones que lo requieran, y valorar la retirada de la terapia antritrombótica. De forma general, los sangrados menores no requieren la retirada de clopidogrel, a no ser que el sangrado sea persistente, en cuyo caso estaría justificado³⁹. En caso de sangrados mayores, si no se puede controlar la hemorragia con las intervenciones apropiadas (cirugía, compresión), debe interrumpirse el tratamiento con clopidogrel, manteniendo la aspirina³⁹. En los pacientes a los que se ha implantado recientemente un *stent* coronario, se debe sopesar la suspensión del clopidogrel, valorando el riesgo hemorrágico frente al trombótico, sabiendo que éste es máximo a los 4-5 días pero que puede persistir hasta 30 días tras la retirada del fármaco.

SCA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias más prevalentes y es por todos conocido que dicha prevalencia aumenta con la edad. El grupo de pacientes con FA que presenta un SCA constituye un grupo especial, ya que en ellos hay que equilibrar el riesgo de eventos tromboembólicos sistémicos y el riesgo hemorrágico de las terapias anticoagulantes y antiagregantes empleadas. En el registro GYSCA (Guías y Síndrome Coronario Agudo) se observó que la proporción de pacientes con SCASEST que presentaban además FA era del 9,2%. Estos pacientes estarán tratados de forma crónica, en función de su riesgo embólico (escala CHADS2) con AAS o ACO, y a dicho tratamiento habría que asociar el propio del SCA, la doble antiagregación. Hemos de tener en cuenta que no hay estudios publicados sobre la estrategia óptima de tratamiento en pacientes anticoagulados que se someten a intervencionismo coronario y que las diferentes estrategias propuestas no han sido probadas en ensayos aleatorizados, por lo que este tipo de pacientes son un problema clínico real.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso para pacientes con FA que presentan SCA o van a ser sometidos a ICP e implante de un *stent*⁴⁰. Se estima que aproximadamente un 5% de los pacientes que van a ser sometidos a ICP están tratados de forma crónica con ACO debido a su arritmia. En estos casos, cabe preguntarse qué hacer, qué tratamiento antitrombótico es el más adecuado y con qué duración. Estudios observacionales han demostrado que la doble antiagregación sola no es una opción adecuada en los pacientes con FA que sufren un infarto de miocardio, ya que aumenta la mortalidad. El empleo de terapias puente

TABLA 4. Factores de riesgo de sangrado en pacientes bajo anticoagulación oral

Intensidad de la anticoagulación (INR) y su duración	Edad
Características clínicas de los pacientes	Comorbilidades (HTA, IRC, hepatopatías, anemia)
	Antecedentes de sangrado
	Antecedentes de ictus
Uso concomitante de fármacos que alteren la hemostasia	Antiagregantes plaquetarios, AINE, fármacos que interfieran con la intensidad de la anticoagulación (inhibidores e inductores del CYP450)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica.

con heparina queda relegado para casos con riesgo tromboembólico alto (portadores de prótesis valvulares, ictus embolígeno previo), dado que su uso se asocia a un aumento del riesgo de sangrado en la zona de punción en los pacientes sometidos a ICP. Este riesgo de sangrado se reduce si se emplea la arteria radial como acceso vascular. Del mismo modo, se deben evitar los anti-GPIIb/IIIa, y en casos concretos de alto riesgo, podría emplearse bivalirudina, con menor tasa de eventos hemorrágicos.

El ICP puede realizarse manteniendo la ACO y, en caso de precisar un *stent*, se optará inicialmente por los no farmacológicos o metálicos, ya que son menos trombogénicos y requieren un menor tiempo de doble antiagregación. Tras el procedimiento debe mantenerse los ACO asociados a doble terapia antiagregante (triple terapia), considerada en la actualidad la mejor opción para prevenir la trombosis del *stent* y la tromboembolia. En estos casos, la reducción del riesgo de sangrado se obtendría con un control estricto del INR, manteniéndolo en torno a 2-2,5⁴¹. En los pacientes con un riesgo de sangrado muy alto, lo ideal sería realizar una angioplastia simple con balón, siempre y cuando el resultado anatómico final sea el adecuado.

Por último, queda destacar que los principales factores de riesgo de sangrado en pacientes que reciben ACO son la edad avanzada, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de ictus o embolia previa, anemia, historia de sangrado, uso concomitante de fármacos que interfieran con la hemostasia, el mal control de la anticoagulación y la duración del tratamiento⁴² (tabla 4).

CONCLUSIONES

El sangrado debido al uso de terapias antitrombóticas en el contexto del SCA es un problema real, por lo que debe tenerse en cuenta e identificar los principales factores de riesgo relacionados con él y las posibles medidas preventivas que se pueden llevar a cabo. Urge la implantación de una escala de sangrado sencilla y estandarizada que pueda emplearse de forma generalizada y proporcione cierto apoyo en la toma de decisiones. Del mismo

modo, se necesita una definición clara y sencilla que sea mayoritariamente aceptada y permita conocer con fidelidad la magnitud del problema, para incorporarla a los diversos ensayos clínicos y conocer el beneficio neto de cada nueva terapia antitrombótica.

En definitiva, no basta con conocer en profundidad el tratamiento de una patología, sino que también debemos asumir las consecuencias derivadas del mismo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Álvaro Merino por su colaboración en la redacción de este manuscrito. La Dra. Diana Hernández-Romero disfruta de un contrato posdoctoral «Sara-Borrell» del Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Heart*. 2008;94:661-6.
2. 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.
3. 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.
4. Anderson JL. Stopping the hemorrhage: a new baseline bleeding score brings us a step closer for patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1846-9.
5. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793-801.
6. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2019-27.
7. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193-204.

8. Yang X, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Brindis RG, Rao SV, et al. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1490-5.
9. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, Stratton HH, Newell JC, Shah DM. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J Trauma.* 1987;27:243-9.
10. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med.* 1999;27:2194-200.
11. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med.* 1990;18:940-4.
12. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med.* 1992;116:393-402.
13. Heaton A, Keegan T, Holme S. In vivo regeneration of red cell 2,3-diphosphoglycerate following transfusion of DPG-depleted AS-1, AS-3 and CPDA-1 red cells. *Br J Haematol.* 1989;71:131-6.
14. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, Spillert CR, Kamiyama M, Spolarics Z, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res.* 2002;102:6-12.
15. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:195-208.
16. Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med.* 2005;15:1-11.
17. 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.
18. The GUSTO I Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-82.
19. White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pieper KS, Chiswell K, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. *Am Heart J.* 2006;152:1042-50.
20. 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 non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-4.
21. OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30:655-61.
22. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-González I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, González-Juanatey JR. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Bleeding Score in a Contemporary Spanish Cohort of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2010;121:2419-26.
23. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA.* 2007;297:2018-24.
24. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682-7.
25. Fox KA, Mehra 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 ischaemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
26. TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet.* 2008;371:1353-63.
27. CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2005;294:3108-16.
28. CRUSADE Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation.* 2006;114:1380-7.
29. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, et al. Prognostic Modeling of Individual Patient Risk and Mortality Impact of Ischemic and Hemorrhagic Complications Assessment From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation.* 2010;121:43-51.
30. ACUITY trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet.* 2007;369:907-19.
31. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest.* 2004;125:856-63.
32. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:S234-56.
33. Bassand JP, Hamm CH, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1070.e1-e80.
34. Jolly S, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta S. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009;157:132-40.
35. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112:1286-92.
36. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;347:1309-17.
37. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Simon W, Body S, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion.* 2004;44:1143-8.
38. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen J, 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.
39. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:S299-339.
 40. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2010;31:1311-8.
 41. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Molfese M, Mihalcsik L, Mantovani P, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102:1618-23.
 42. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* 2007;100:599-607.