REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000 www.sac.org.ar VOL 85 SUPLEMENTO 1
MARZO 2017

Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares

Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología

>

REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ÓRGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director
HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Adjunto
RAÚL BORRACCI
Universidad Austral

Editor Consultor
CARLOS D. TAJER
Hospital El Cruce

Directores Asociados
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires
LUCIANO LUCAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia
JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón
JORGE THIERER
CEMIC

Delegado por la SAC
GRACIELA GIMENO
Hospital Argerich

Editor de Ciencias básicas
MARTÍN DONATO
Universidad de Buenos Aires

Vocales
ANÍBAL ARIAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
DARIO DI TORO
Hospital Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich
MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano
ALBERTO FERNÁNDEZ
Sanatorio Modelo de Quilmes
RICARDO LEVIN
Universidad de Vanderbilt / Universidad Abierta Interamericana
JULIO MANUEL LEWKOWICZ
Sanatorio Güemes
RICARDO SARMIENTO
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

Consultor en Estadística
JAVIER MARIANI

Coordinación Editorial
PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU)
Harvard Medical School, Boston, MA
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla University Hospital, Santander
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
MOSS, ARTHUR (EE.UU)
University of Rochester Medical Center, New York
NANDA, NAVIN (EE.UU)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU)
James A Haley Veterans Hospital and the University of South Florida, Tampa, Florida
PALACIOS, IGOR (EE.UU)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SICOURI, SERGE (EE.UU)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
STOLF, NOEDIR (BRASIL)
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of Medicine of University of São Paulo
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
Università di Milano, Milan
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente
DR. MIGUEL A. GONZÁLEZ

Vicepresidente 1°
DR. RICARDO A. MIGLIORE

Vicepresidente 2°
DR. MARCELO RODRÍGUEZ

Secretario
DR. HÉCTOR DESCHLE

Tesorero
DR. ERNESTO DURONTO

Prosecretario
DR. CLAUDIO C. HIGA

Protesorero
DR. PABLO G. STUTZBACH

Vocales Titulares
DRA. VERÓNICA VOLBERG
DR. MARCELO V. BOSCARÓ
DR. FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ
DRA. GRACIELA GIMENO

Vocal Suplentes
DR. FÉLIX L. PINTOR
DRA. LILIA B. SCHIAVI
DR. JOSÉ GANT LÓPEZ
DRA. MARÍA PÍA MARTURANO

Presidente Anterior
DR. DANIEL H. BERROCAL

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

Revista Argentina de Cardiología
La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.
ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5214196
Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluída en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 85 SUPLEMENTO 1 / MARZO 2017

Dirección Científica y Administración
Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas
Corrección de estilo Leonor M. Lamas

Producción gráfica y editorial e imprenta
Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares

Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología

Director General

Dr. José Luis Navarro Estrada[MTSAC]

Coordinadores

Dr. Juan Benger
Dr. Iván Constantin
Dr. Nicolás González

Comité de Redacción

Dr. Mauricio Abello[MTSAC]
Dr. Alberto Caccavo[MTSAC]
Dr. Marcelo Casey
Dr. Hernán Cohen Arazi[MTSAC]
Dr. Ernesto Duronto[MTSAC]
Dr. Alfredo Hirschson Prado[MTSAC]
Dr. Antonio Pocoví[MTSAC]
Dra. Ana Salvati[MTSAC]
Dr. Marcelo Triv[iMTSAC]
Dra. María Cristina Zurrú

Comité Asesor

Dr. Andrés Ahuad Guerrero[MTSAC]
Dr. Carlos Álvarez Iorio[MTSAC]
Dra. Olga Baeff
Dr. Carlos Barrero[MTSAC]
Dr. Jorge Belardi[MTSAC]
Dr. Arturo Cagide[MTSAC]
Dr. Rafael Díaz
Dr. Edmundo Falú
Dr. Juan Fuselli
Dr. Juan Gagliardi[MTSAC]
Dr. Luis Guzmán
Dr. Ricardo Iglesias[MTSAC]
Dr. Hugo Londero[MTSAC]
Dr. Jorge Lowenstein[MTSAC]
Dr. Eduardo Mele[MTSAC]
Dr. José Navia[MTSAC]
Dr. Ricardo Nauwerk[MTSAC]
Dr. Alejandro Palacio
Dr. Roberto Peidro[MTSAC]
Dr. Néstor Pérez Baliño[MTSAC]
Dr. Eduardo Sampó[MTSAC]
Dr. Omar Santaera[MTSAC]
Dr. Ricardo Sarmiento[MTSAC]
Dr. Miguel Sellanes
Dr. Carlos Tajer[MTSAC]
Dr. Ricardo Villareal

Secretaria

Liliana Capdevila

VOL 85 SUPLEMENTO 1
MARZO 2017

Índice

- **Generalidades,** 5
  - Justificación, 5
  - Impacto clínico del sangrado, 5
  - Generalidades de la coagulación, 6
    - Fisiología de la hemostasia y farmacología aplicada, 6
  - Estratificación de riesgo y clasificación del sangrado, 8
    - Puntajes de riesgo de sangrado utilizados en el síndrome coronario agudo, 8
    - Puntajes utilizados en fibrilación auricular, 10
    - Puntajes utilizados en tromboembolia venosa, 10
    - Clasificación del sangrado, 11
    - Recomendaciones para el uso de puntajes de riesgo de sangrado, 13
- **Estrategias de tratamiento,** 13
  - Antiagregantes, 13
    - Introducción, 13
    - Antiagregación simple, 13
    - Doble antiagregación, 14
      - Síndromes coronarios agudos, 14
      - *Stents* coronarios, 14
      - Otras prótesis endovasculares, 15
      - Cardiopatía isquémica crónica, 15
      - Protección gástrica, 15
    - Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con antiagregación plaquetaria, 15
  - Anticoagulantes, 16
    - Introducción, 16
    - Heparina no fraccionada, 16
    - Heparina de bajo peso molecular y fondaparinux, 16
    - Bivalirudina, 16
    - Anticoagulantes orales, 16
    - Nuevos anticoagulantes orales, 17
    - Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con anticoagulantes, 18
  - Combinación de antiagregantes y anticoagulantes, 18
    - Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con la combinación de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, 19
  - Fibrinolíticos, 20
    - Introducción, 20
    - Hemorragias por trombolíticos, 20
      - a. Infarto agudo de miocardio, 20
      - b. Tromboembolia pulmonar, 20
    - Pronóstico del sangrado, 20
    - Prevención del sangrado en el uso de trombolíticos, 21
      - a. Infarto agudo de miocardio, 21
      - b. Tromboembolia pulmonar, 22
    - Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con trombolíticos en el infarto agudo de miocardio, 22
    - Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con trombolíticos en la tromboembolia pulmonar, 22
- **Escenarios clínicos**, 23
  - Síndrome coronario agudo e intervención coronaria percutánea, 23
  - Fibrilación auricular, 24
  - Prótesis valvulares, 25
  - Enfermedad tromboembólica venosa, 26
  - Estrategias para la suspensión de antitrombóticos en procedimientos invasivos programados, 27
    - Antiagregantes, 27
    - Anticoagulantes, 27

- Recomendaciones para la suspensión de antitrombóticos en procedimientos invasivos programados, 28

– **Manejo del episodio de sangrado, 28**
  – Manejo general del episodio de sangrado, 29
    – Manejo general del sangrado agudo (en todos los casos), 29
    – Sangrado mayor, 29
    – Transfusión de glóbulos rojos, 29
    – Recomendaciones para el manejo general del episodio de sangrado y la transfusión de glóbulos rojos, 30
    – Tratamiento del sangrado con antiplaquetarios, 31
    – Tratamiento del sangrado con anticoagulantes, 31
      – Parenterales, 31
      – Orales, 31
    – Tratamiento del sangrado con trombolíticos, 32
    – Recomendaciones para la reversión del efecto antitrombótico, 33
– **Tratamiento del sangrado según el órgano afectado en relación con el cuadro clínico de base**, 33
  – Sistema nervioso central, 33
    – Epidemiología del sangrado, 33
    – Tipos de hemorragia intracraneal, 34
    – Manejo inicial de la hemorragia intracraneal, 34
    – Estudios complementarios, 35
    – Tratamiento médico, 35
    – Indicaciones de neurocirugía de urgencia, 35
    – Momento de reinicio de la terapia antitrombótica luego de una hemorragia intracraneal, 35
      – Fibrilación auricular, 35
      – Prótesis valvulares, 36
      – Síndrome coronario agudo, 36
      – Tromboembolia pulmonar, 36
    – Recomendaciones para el tratamiento del sangrado en el sistema nervioso central, 37
    – Recomendaciones para el tratamiento del sangrado en el sistema nervioso central: Indicaciones de cirugía de urgencia, 37
  – Sangrado digestivo, 37
    – Epidemiología del sangrado, 37
    – Medidas generales para el manejo del sangrado digestivo, 38
    – Sangrado digestivo alto, 38
    – Recomendaciones para el tratamiento de sangrados digestivos altos, 40
    – Sangrado digestivo bajo, 40
    – Recomendaciones para el tratamiento de sangrados digestivos bajos, 41
  – Accesos vasculares, 41
    – Tratamiento del sangrado por accesos vasculares, 43
      – Sangrado menor, 43
      – Sangrado mayor o con compromiso vital, 43
    – Taponamiento cardíaco asociado con procedimientos percutáneos, 43
      – Tratamiento del taponamiento cardíaco, 43
    – Recomendaciones para la prevención de sangrados en sitios de accesos vasculares, 44
– **Los "10 mandamientos" para la prevención del sangrado**, 44
– **Conclusión**, 44
– **Bibliografía,** 46

Abreviaturas utilizadas en el Consenso

AAS	Ácido acetilsalicílico (aspirina)
ACV	Accidente cerebrovascular
ADP	Adenosín difosfato
APTT	Tiempo de tromboplastina parcial activado
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CCP	Concentrados de complejos protrombínicos
ClCr	*Clearance* (depuración) de creatinina
DAPT	Doble antiagregación plaquetaria
dTT	Tiempo de trombina diluida
ECT	Tiempo de coagulación de ecarina
FA	Fibrilación auricular
GP	Glicoproteína
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HIC	Hemorragia intracraneal
HNF	Heparina no fraccionada
HR	*Hazard ratio*
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICP	Intervención coronaria percutánea
IV	Intravenoso/a
NACO	Nuevos anticoagulantes orales
NNT	Número necesario a tratar
OR	*Odds ratio*
PFC	Plasma fresco congelado
RIN	Razón internacional normatizada
RM	Resonancia magnética
SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
SC	Subcutánea/o
SCA	Síndrome coronario agudo
SK	Estreptoquinasa
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolia pulmonar
TEV	Tromboembolia venosa
TNK	Tenecteplase
TP	Tiempo de protrombina
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TT	Tiempo de trombina
TVP	Trombosis venosa profunda

GENERALIDADES

JUSTIFICACIÓN

Como es conocido, las enfermedades del aparato cardiovascular en su conjunto constituyen holgadamente la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo contemporáneo.

La dimensión sistémica de las enfermedades del sistema circulatorio involucra a múltiples territorios, aparatos y sistemas, por ejemplo, el corazón, el sistema nervioso, el aparato digestivo, renal, hepático, músculo estriado de los miembros y prácticamente toda la economía. Es decir, la enfermedad circulatoria es universal.

Desde el punto de vista patológico, a grandes rasgos, la enfermedad vascular está dominada por el proceso aterosclerótico que involucra procesos inflamatorios y degenerativos. Además del proceso aterosclerótico en sí mismo, hay fenómenos degenerativos en parte debidos a la enfermedad de grandes y pequeños vasos, pero también a cambios degenerativos intrínsecos como ocurre típicamente en el músculo cardíaco ventricular y auricular, producto de sobrecargas crónicas o simplemente cambios que acompañan a la edad.

Una gran mayoría de los eventos clínicos agudos y crónicos que conducen a morbimortalidad se deben a la existencia de fenómenos trombóticos, ya sea a nivel vascular (fisura o rotura de placa aterosclerótica seguida de trombosis oclusiva o suboclusiva y trombosis del *stent*) o bien a nivel de cavidades (típicamente las aurículas fibriladas o los ventrículos con infarto transmural) dando origen a embolias que producen isquemia en territorios distantes.

Por consiguiente, el tratamiento antitrombótico es la base de una enorme proporción de las enfermedades cardiocirculatorias. Se encuentra básicamente destinado a inhibir la coagulación y a los diferentes eventos plaquetarios, especialmente la activación y la agregación.

El tratamiento antitrombótico tiene la virtud de reducir los eventos isquémicos locales y a distancia, pero también tiene como evento adverso el sangrado.

En los últimos años ha aumentado la potencia de la acción antitrombótica, y si bien se ha visto una reducción de los eventos, también han aumentado las hemorragias.

La efectividad de un tratamiento antitrombótico, es decir, su verdadero impacto, depende del delicado equilibrio entre reducción de eventos isquémicos y trombosis del *stent* por un lado y sangrado por el otro.

Dada la universalidad de la aplicación de este concepto, y la afectación de múltiples órganos y sistemas, el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y de su evento adverso, el sangrado, ha llegado a ser completamente multidisciplinario.

El motivo fundamental de este Consenso fue tratar el sangrado como un fenómeno general pero también regional, por lo cual se hizo necesaria la participación de todas las especialidades concurrentes en el problema.

Su redacción reunió por primera vez a cardiólogos, hematólogos, neurólogos e intervencionistas que buscaron consensuar sobre la prevención y el tratamiento de las hemorragias en enfermedades cardiovasculares.

IMPACTO CLÍNICO DEL SANGRADO

Es un concepto pivotante entender que el sangrado produce mortalidad.

La mortalidad obedece a tres causas básicas: el sangrado agudo puede desencadenar hipotensión arterial y *shock* con aumento del riesgo de eventos isquémicos, la cesación del tratamiento antitrombótico también lleva a isquemia y, por último, las transfusiones conllevan un mecanismo patológico que produce inflamación y aumento de eventos mortales.

En la cohorte de 34.146 pacientes con síndrome isquémico agudo de CURE y OASIS ocurrió sangrado mayor en el 2,3%. Los pacientes con sangrado tuvieron un *hazard ratio* (HR) de 5,37 para mortalidad respecto de los que no sangraron en los primeros 30 días ($p < 0,001$) y de 1,54 al año ($p = 0,02$). (1) En REPLACE-2, en 6.012 pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (ICP) urgente y electiva que sangraron tuvieron una mortalidad al año del 8,8% y una incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal del 5,7% en comparación con menos del 2% de ambos en los pacientes sin sangrado. (2)

En el conjunto de ISAR-REACT, SWEET y SMART 2 ($n = 5.384$), en el modelo de COX relacionando eventos adversos dentro de los 30 días, el HR más elevado correspondió a sangrado mayor (HR 2,96), seguido de IAM (HR 2,29). (3)

En ACUITY, de 13.819 pacientes enrolados, el 3,8% murieron dentro del año. Los predictores más potentes fueron IAM (HR 2,51) y sangrado con transfusión (HR 3,93). (4)

En HORIZONS, la covariable ajustada por tiempo en un modelo de COX de eventos y mortalidad al año presentó valores similares (HR para sangrado mayor de 3,39). (5)

A partir de estudios como TRITON, que comparaba prasugrel contra clopidogrel, se empezó a mostrar el balance de seguridad y eficacia, que consiste en determinar el número de eventos disminuidos por el tratamiento (en este caso, un HR de 0,81) con el número de eventos de sangrado producidos por él (HR 1,32). (6)

Lo mismo se observó en el estudio PLATO, en el que no se vio aumento de sangrado con ticagrelor comparado con clopidogrel. (7)

Estos datos sumados a muchos otros muestran una relación directa entre la magnitud y la precocidad del sangrado y su influencia sobre mortalidad aguda y alejada. Del mismo modo se observa una asociación fuertemente positiva entre el número de transfusiones y la presencia de anemia al ingreso con tasa de infartos y mortalidad, como se observó en un estudio de 24.111 pacientes con síndromes isquémicos agudos tomados de tres grandes estudios aleatorizados (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON). (8)

La mayoría de los pacientes que mueren lo hacen por IAM o sangrado mortal (usualmente intracraneal).

El resultado del tratamiento obedece entonces a un continuo balance entre seguridad y eficacia, que dependerá por un lado de la potencia del tratamiento antitrombótico y por el otro de la proporción entre el riesgo isquémico y el riesgo de sangrado. El tratamiento más exitoso dependerá de poder encontrar el mejor punto de equilibrio para una población y un paciente dados.

GENERALIDADES DE LA COAGULACIÓN

Fisiología de la hemostasia y farmacología aplicada

Homeostasis es equilibrio; en la hemostasia, este se consigue igualando fuerzas antagónicas cuyo objetivo normal es lograr que la sangre circule en forma fluida por dentro del compartimiento vascular. La alteración de cualquiera de estas fuerzas tiende a las antípodas en el terreno de la clínica, sangrado o trombosis. A su vez, estas fuerzas pueden ser moduladas a través de una intervención farmacológica.

A continuación describiremos estas fuerzas y a su vez veremos resumidamente cómo pueden ser afectadas farmacológicamente de manera de tener en este documento las herramientas básicas fisiológicas y farmacológicas para entender tanto la prevención como el manejo de las complicaciones de sangrado asociadas con el uso de antitrombóticos.

De manera esquemática dividiremos la hemostasia en tres etapas. (9)

a. **Hemostasia primaria**: Incluye aquellos elementos que logran la primera barrera de defensa o hemostasia: plaquetas y su interacción con el endotelio y otras proteínas circulantes.

   El mecanismo final de la fisiología plaquetaria es la exposición o activación del receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que puede ser activada por varias vías independientes, que a su vez pueden funcionar de manera asociada: la vía de la ciclooxigenasa, cuyo principal agente es el tromboxano A2, la vía del adenosín difosfato (ADP) y la vía de la trombina.

   De esta manera, la intervención farmacológica plaquetaria puede lograrse a varios niveles (Figura 1):

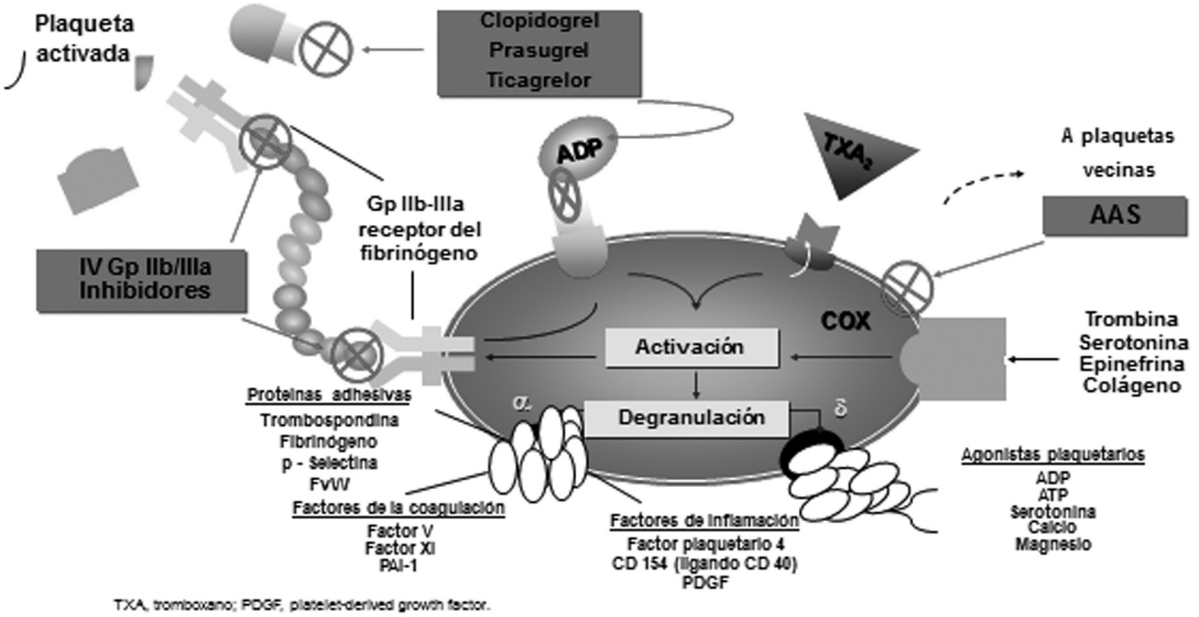

Fig. 1. Niveles de intervención farmacológica plaquetaria.

- Inhibidores de la GP IIb/IIIa: ABCIXIMAB, EPTIFIBATIDE y TIROFIBÁN, siendo el primero un anticuerpo monoclonal y los dos últimos llamados moléculas pequeñas.
- Inhibidores de la ciclooxigenasa: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) o ASPIRINA.
- Inhibidores del ADP:
  - Tienopiridinas: CLOPIDOGREL y PRASUGREL.
  - No tienopiridinas: TICAGRELOR, una ciclopentiltriazolopirimidina, único agente oral reversible.
  - Aún no hay agentes disponibles en la práctica clínica para la inhibición de la activación plaquetaria a través de la trombina.

Todos estos agentes son antagonizados con los concentrados plaquetarios.

b. **Cascada de la coagulación**: Como su nombre lo indica, cada elemento que está por encima de la cascada desciende y activa al siguiente elemento, siendo su objetivo final la formación del coágulo de fibrina. En este modelo existen sitios fundamentales que intervienen de manera intrínseca al torrente sanguíneo, o extrínseca con participación de elementos accesorios al torrente sanguíneo. Ambas vías de forma conjunta activan el complejo de trombina, que actuando sobre el eje fibrinógeno-fibrina lleva al objetivo final, el coágulo de fibrina.

   Este sistema puede ser intervenido farmacológicamente por agentes parenterales u orales (Figura 2):

   - Parenterales:
     - *Heparinas no fraccionadas (HNF):* HEPARINAS SÓDICA y CÁLCICA. Si bien actúan a varios niveles de esta cascada, su mayor especificidad se da a nivel de la trombina, lo que a su vez permite un antagonismo fisiológico con el sulfato de protamina. Requieren un agente intermediario endógeno: la antitrombina III.
     - *Antagonista intravenoso (IV) específico de la trombina*: El único disponible en nuestro mercado es la BIVALIRUDINA, que a diferencia de las heparinas no requiere un agente intermediario.
     - *Antagonistas del factor X*: Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (ENOXAPARINA y NADROPARINA) y FONDAPARINUX: son agentes que se utilizan en forma subcutánea (SC) eminentemente. Las HBPM tienen una mayor acción sobre el factor X que sobre la trombina, mientras que el fondaparinux antagoniza exclusivamente al factor X. Son drogas de eliminación preferente renal y poseen en común una muy buena biodisponibilidad, que permite que su administración sea tanto en profilaxis como en tratamiento en 1 o 2 aplicaciones SC al día. Como última característica en común, no poseen a la fecha antídotos naturales.
   - Antagonistas orales de la vía extrínseca:
     - *Antagonistas de la vitamina K (AVK)*: ACENOCUMAROL y WARFARINA, que actúan a nivel de los factores dependientes de la vitamina K inhibiendo su activación. Poseen un antagonista, que es la vitamina K.
   - Nuevos anticoagulantes orales (NACO) (Figura 3):

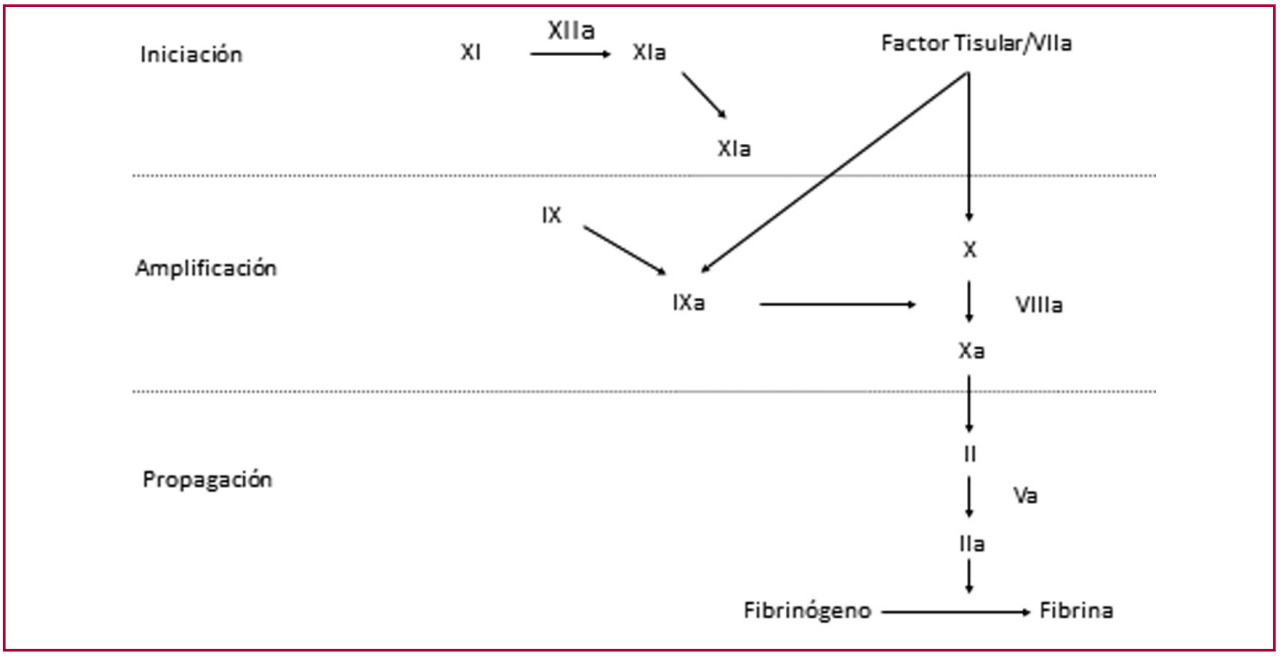

Fig. 2. Cascada de la coagulación.

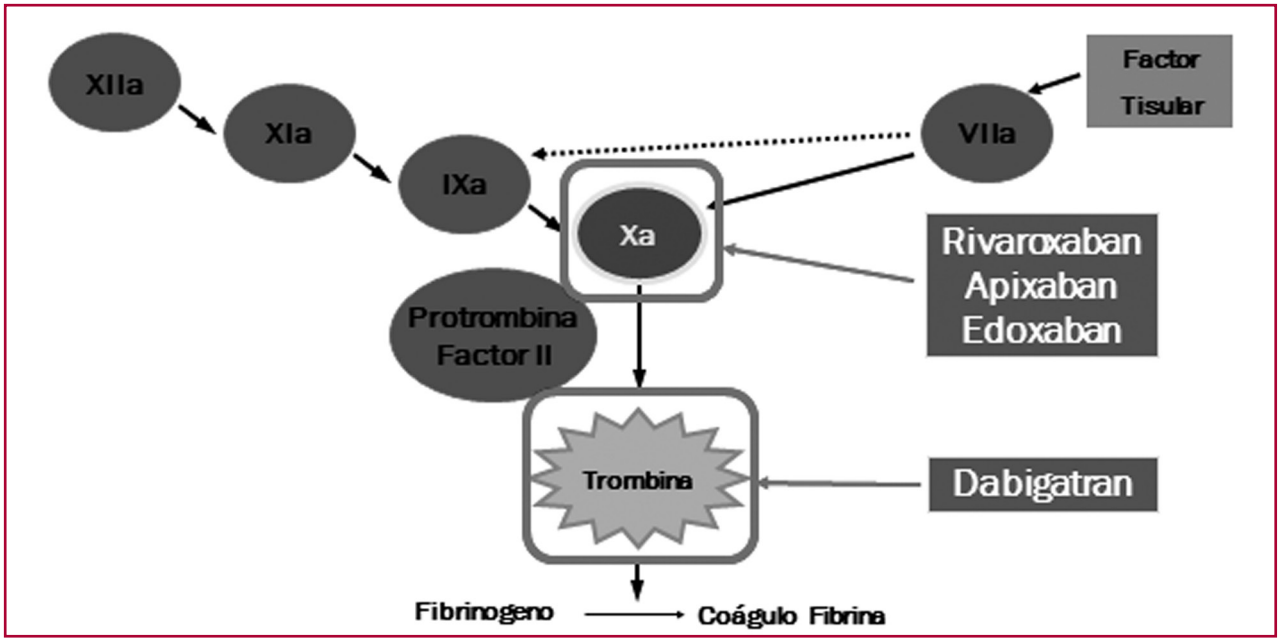

Fig. 3. Sitios de acción de los nuevos anticoagulantes orales.

- *Antagonistas específicos de la trombina* (DABIGATRÁN) *o el factor X activado* (RIVAROXABÁN, APIXABÁN y EDOXABÁN): Son agentes que se administran 1 o 2 veces al día, y que si bien pertenecen a una misma familia farmacológica, cada uno debe ser considerado de manera individual. Actualmente se están desarrollando antídotos, que se encuentran en distintas etapas clínicas: el IDARUCIZUMAB, que estará disponible en breve en nuestro país y que antagoniza específicamente el dabigatrán, y el ANDEXANET ALFA, un panantídoto de todos los inhibidores del factor X orales y parenterales.

c. **Fibrinólisis:** Es la vía que permite la eliminación de los coágulos de fibrina a través de un sistema llamado plasminógeno y plasmina, que cliva el coágulo de fibrina. Esta fibrinólisis puede ser intervenida farmacológicamente de dos maneras:
   - *Inespecífica*: ESTREPTOQUINASA (SK) y UROQUINASA.
   - *Específica*: ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO (t-PA), TENECTEPLASE (TNK) y RETEPLASE.

   Estos agentes son antagonizados por los crioprecipitados.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y CLASIFICACIÓN DEL SANGRADO

Desde un punto de vista didáctico, todos los sangrados, independientemente de su localización, deben manejarse evaluando riesgos y beneficios. Para ello contamos con puntajes de estratificación de riesgo isquémico y hemorrágico, que se resumen a continuación. El manejo del sangrado en pacientes con enfermedad cardiovascular comienza con su prevención. La selección de las estrategias con menor probabilidad de sangrado en los pacientes con riesgo alto de desarrollar complicaciones hemorrágicas es una pieza fundamental de la ecuación.

Una vez producido el sangrado debe considerarse el escenario clínico que llevó a la indicación de la terapia antitrombótica (p. ej., síndrome isquémico agudo, enfermedad tromboembólica venosa, prótesis valvulares, fibrilación auricular [FA], etc.) y evaluar el impacto clínico del sangrado para, de esta manera, tratar el evento hemorrágico aumentando lo menos posible el riesgo de trombosis.

Puntajes de riesgo de sangrado utilizados en el síndrome coronario agudo

Desde la observación de la asociación entre sangrado e incremento de la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se ha incorporado a la práctica diaria la evaluación del riesgo hemorrágico como una variable más en la toma de decisiones en los SCA, juntamente con el riesgo isquémico. Para esto se han desarrollado clasificaciones de riesgo de hemorragia a partir de registros o cohortes de estudios clínicos en el contexto de los SCA.

La más utilizada en nuestro medio es la del registro CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation), que se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes del registro CRUSADE (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte

de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro. (10) Se incorporan en esta calificación variables tomadas al ingreso y durante el tratamiento de los pacientes, lo que le da una precisión alta para la predicción del riesgo hemorrágico. Aclaramos que si bien la edad no está incluida en las variables de cálculo, lo está en forma indirecta, a través del cálculo del *clearance* (depuración) de creatinina (ClCr), ya que es una variable utilizada en la fórmula de dicho cálculo (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Algoritmo usado para determinar la clasificación de riesgo CRUSADE de hemorragia mayor intrahospitalaria

Predictor	Puntos
Hto basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
> 40	0
ClCr (ml/min)	
< 15	39
15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
FC (lpm)	
< 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
> 121	11
PA sistólica (mm Hg)	
< 90	10
91-100	8
101-120	6
121-180	1
181-200	3
> 201	5
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
IC al contacto	
No	0
Sí	7
Diabetes	
No	0
Sí	6
EVP	
No	0
Sí	6

Hto: Hematocrito. ClCr: *Clearance* (depuración) de creatinina. lpm: Latidos por minuto. FC: Frecuencia cardíaca. PA: Presión arterial. IC: Insuficiencia cardíaca. EVP: Enfermedad vascular periférica.

Tabla 2. Riesgo hemorrágico según puntaje CRUSADE

Puntaje	Riesgo hemorrágico	Sangrado (%)
0-20	Muy bajo	3,1
21-30	Bajo	5,5
31-40	Intermedio	8,6
41-50	Alto	11,9
> 50	Muy alto	19,5

Existen otras clasificaciones que aunque no se han validado en cohortes independientes han servido para identificar variables asociadas con aumento del riesgo hemorrágico. Un ejemplo de ellas es la de los estudios ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) y HORIZONS (Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction) derivada de una cohorte de 17.421 pacientes con SCA, en la que se identificaron seis variables basales independientes de predicción (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia, IAM sin elevación del segmento ST o IAM con elevación del segmento ST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina y un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa más que la bivalirudina sola). (11) Estas variables pueden ser utilizadas por el clínico en la predicción del riesgo hemorrágico y muchas de ellas son compartidas con las del registro CRUSADE mencionado anteriormente. Ambos sistemas de clasificación de riesgo se desarrollaron a partir de cohortes en las que se utilizó, de manera predominante o exclusiva, un acceso femoral para la intervención. La utilización del acceso radial, con la que se reduce significativamente el sangrado, podría cambiar el valor predictivo de los puntajes.

Queremos enfatizar que ningún puntaje reemplazará a la evaluación clínica del paciente individual.

Las modalidades de tratamiento también desempeñan un papel importante en la producción de sangrado. El riesgo de sangrado aumenta con el número de fármacos antitrombóticos utilizados, incluidos anticoagulantes, AAS, inhibidores del receptor P2Y12 y, sobre todo, inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa.

Puntajes utilizados en fibrilación auricular

El empleo de anticoagulantes para impedir fenómenos tromboembólicos en FA se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, como el sangrado intracraneal u otras hemorragias mayores y menores. El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) está estrechamente ligado al riesgo de sangrado, por lo que las clasificaciones que estratifican los riesgos de ACV y de hemorragia comparten múltiples factores de riesgo. La edad avanzada y los antecedentes de ACV o de hipertensión arterial (HTA) se asocian con mayor riesgo de ACV, pero también de hemorragias por anticoagulantes orales. Entonces, ante un paciente con FA, a la hora de indicar el inicio del tratamiento anticoagulante resulta imprescindible hacer una evaluación adecuada del beneficio/riesgo del tratamiento en función de sus características clínicas. Se han publicado diversas clasificaciones para estratificar el riesgo de hemorragia de los pacientes tratados con anticoagulantes orales; una de ellas, la clasificación HAS-BLED (12) se ha incorporado a la mayoría de las guías de práctica clínica. Fue realizada a través de una cohorte de 3.978 sujetos en Europa, con diagnóstico de FA, tomados del EuroHeart Survey; tiene en cuenta HTA, función renal o hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, razón internacional normatizada (RIN) lábil, edad avanzada (> 65 años), ingesta de fármacos y alcohol simultáneamente (Tablas 3 y 4).

Puntajes utilizados en tromboembolia venosa

No hay escalas de riesgo hemorrágico suficientemente validadas en pacientes anticoagulados por un episodio de tromboembolia venosa (TEV). A partir del registro RIETE se realizó una escala de predicción de riesgo hemorrágico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante. A partir de 19.274 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP) se analizaron las variables clínicas asociadas con sangrado. En función del peso de cada una de las variables de la escala, los pacientes son clasificados en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (Tabla 5). El porcentaje de sangrados mayores en la cohorte de validación interna fue del 0,1%, 2,8% y 6,2%, respectivamente. (13)

A partir del tercer mes de tratamiento anticoagulante, la evidencia es más limitada. La novena edición del American College of Chest Physicians (14) propone una escala de riesgo hemorrágico a partir de una serie de variables que se han asociado con sangrados en la literatura. Según este modelo, el riesgo de sangrado mayor es bajo (0,3%) en ausencia de cualquier factor de riesgo, moderado (0,6%) en presencia de un factor de riesgo y alto (≥ 2,5%) cuando hay 2 o más factores de riesgo (Tabla 6). Este modelo aún no se ha validado en una cohorte externa de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 3. Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

H	HTA	1
A	Funciones renal y hepática alteradas (1 punto cada una)	1 o 2
S	ACV	1
B	Sangrado	1
L	RIN lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
	Máximo 9 puntos	

HTA (hipertensión arterial) se define como presión arterial sistólica > 160 mm Hg. Función renal alterada se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica > 200 mol/L. Función hepática alterada se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). Sangrado se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis, anemia, etc.). RIN lábil se refiere a valor de RIN inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%). Fármacos o alcohol se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroides, abuso de alcohol, etc.

Tabla 4. Incidencia anual de eventos hemorrágicos según el puntaje HAS-BLED (12)

Puntaje HAS-BLED	N° de Pacientes	% Anual de eventos
0	798	1,13
1	1.286	1,02
2	744	1,88
3	187	3,74
4	46	8,70
5	8	12,50

Tabla 5. Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado RIETE

Escala RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2 mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (*vs.* TVP)	1
Edad > 75 años	1
Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo intermedio: 1-4 puntos; Riesgo alto: > 4 puntos	

TEP: Tromembolia pulmonar. TVP: Trombosis venosa profunda.

Clasificación del sangrado

Existen muchas clasificaciones de sangrado, todas ellas creadas por las agencias federales, la academia, la industria y los estudios clínicos, lo que hace que unificar estas definiciones sea casi imposible, dificultando la interpretación de los resultados entre los estudios clínicos que adoptan distintas clasificaciones.

La escala de BARC (Bleeding Academic Research Consortium) fue creada con el propósito de unificar criterios y ordenar los reportes de sangrado de las publicaciones científicas intentando brindar uniformidad. (15)

Evalúa varias variables como tipos de sangrado, necesidad de intervención, descenso de la hemoglobina, transfusiones, sangrado relacionado con cirugía, etc., y categoriza el sangrado asociado con la ICP.

Tabla 6. Escala ACCP de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados más de 3 meses por enfermedad tromboembólica venosa

Variable
Edad > 65 años
Edad > 75 años
Hemorragia previa
Cáncer
Cáncer con metástasis
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trombocitopenia
Ictus previo
Diabetes
Anemia
Antiagregantes
Control deficiente de la anticoagulación
Comorbilidad y capacidad funcional reducida
Cirugía reciente
Caídas frecuentes
Abuso de alcohol
Riesgo bajo: 0 factores de riesgo; Riesgo moderado: un factor de riesgo; Riesgo alto: ≥ 2 factores de riesgo.

Se proponen cinco grupos:

- Tipo 0: Sin sangrado.
- Tipo 1: Sangrado que no motiva la consulta del paciente, ni hospitalización ni estudios. El paciente puede suspender antitrombóticos por su cuenta.
- Tipo 2: Cualquier sangrado que no cumpla criterios de tipo 3, 4 o 5, pero con al menos uno de los siguientes: 1) requiere intervención médica no quirúrgica, 2) lleva a la hospitalización o 3) requiere evaluación inmediata.
- Tipo 3:
  - 3a: Sangrado con descenso de la hemoglobina de 3-5 g/dl o alguna transfusión.
  - 3b: Sangrado con descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl, sangrado que requiere compresión, intervención quirúrgica o taponamiento.
  - 3c: Sangrado intraocular o intracraneal.
- Tipo 4: Sangrado asociado con cirugía de puentes coronarios. Puede incluir:
  - Sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas.
  - Reoperación con reapertura esternal.
  - Transfusión ≥ 5 U de sangre o glóbulos dentro de las 48 horas del posoperatorio.
  - Drenaje por los tubos ≥ 2 L dentro de las 24 horas.
- Tipo 5: Sangrado mortal:
  - 5a: Probable (sin confirmación pero con sospecha clínica).
  - 5b: Definitivo (confirmado por autopsia o imagen).

La escala fue evaluada en un estudio de De Winter y colaboradores, (16) que analizó la aplicación de la definición de sangrado BARC en pacientes con IAM con elevación del segmento ST que van a ICP y su relación con la predicción de mortalidad al año.

Se evaluó además el valor pronóstico de cada uno de los elementos individuales.

La comparación se realizó con las escalas TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) e ISHT (International Society on Thrombosis and Haemostasis). En el análisis multivariado de la cohorte retrospectiva de 2.002 pacientes del estudio, las escalas de sangrado GUSTO y ISTH no se asociaron significativamente con mortalidad al año. Las escalas TIMI y BARC 3b y 3c se asociaron con un incremento significativo de la mortalidad anual (*odds ratio* [OR] 2,00 [IC 95% 1,32-3,01] y 1,84 [IC 95% 1,23-2,77], respectivamente). Del análisis individual, el descenso de hemoglobina ≥ 5 g/dl fue el más asociado con mortalidad (OR 1,94 [IC 95% 1,26-2,98]).

Recomendaciones para el uso de puntajes de riesgo de sangrado

	Clase	Nivel de evidencia
– El riesgo de sangrado debe ser evaluado en todos los pacientes antes de recibir tratamiento antitrombótico.	I	A
– Ningún puntaje de riesgo reemplaza la evaluación clínica del paciente individual.	I	C
– Se recomienda el uso de algún puntaje de riesgo hemorrágico validado en SCA (CRUSADE, OASIS 5).	I	C
– Es razonable considerar el sistema de puntuación HAS-BLED para calcular el riesgo de sangrado en FA.	IIa	B
– Las escalas de riesgo RIETE y ACCP pueden ser utilizadas para la estimación del riesgo hemorrágico en pacientes con TEV.	IIb	C

FA: Fibrilación auricular. TEV: Tromboembolia venosa.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

ANTIAGREGANTES

Introducción

Dentro del tratamiento antitrombótico, los antiagregantes plaquetarios, solos o en combinación, son ampliamente utilizados en cardiología. Deberían llamarse antiactivantes, porque inhiben la activación antes que la agregación plaquetaria, que es consecuencia de la anterior, pero son ampliamente conocidos como antiagregantes plaquetarios. La aspirina fue el primer antiagregante utilizado y la combinación siempre la incluye. Las indicaciones de los antiagregantes se resumen en la Tabla 7.

Al reducir la actividad plaquetaria incrementan el sangrado y en este tema se basan las recomendaciones de este Consenso sobre cómo prevenir el sangrado.

En primer término convendría separar la antiagregación simple de la doble.

Antiagregación simple

Cuando solo se usa un fármaco, la aspirina es la más recomendada, tanto por su costo como por su baja toxicidad y es la única medicación que ha sido recomendada para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Cuando se usa como prevención primaria, en sujetos aparentemente sanos, la aspirina reduce los eventos cardiovasculares, principalmente el IAM. Sin embargo, también aumenta el sangrado, principalmente el sangrado digestivo. Por ello el beneficio neto no favorece su uso indiscriminado. Es más, ha habido alertas desaconsejando su uso sistemático. (17) En el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) se discute extensamente el tema, (18) concluyendo que el efecto beneficioso de la aspirina se observa tanto en prevención primaria como secundaria, pero como el riesgo en población primaria es mucho menor y el riesgo de sangrado es similar, el número necesario a tratar (NNT) es muy alto y no justifica su uso sistemático. Solo debería recomendarse en sujetos de riesgo elevado, haciendo un análisis individual de riesgo/beneficio.

En cambio, en prevención secundaria de enfermedad aterosclerótica, ya sea pos-IAM, enfermedad coronaria o vascular periférica, todas situaciones con riesgo isquémico elevado, la aspirina debe utilizarse sin discusión y de por vida. Este es un ejemplo claro de que la misma droga con la misma indicación es útil en algunos casos y puede ser riesgosa en otros, dependiendo no tanto de su toxicidad como del riesgo del paciente.

Tabla 7. Indicaciones de antiagregantes plaquetarios en cardiología

Escenario	Antiagregación simple	Doble antiagregación
SCA	–	X
Cardiopatía isquémica crónica	X	X
Prótesis endovasculares	X	X
Prótesis cardíacas	X	–
Poscirugía coronaria	X	–
Enfermedad vascular	X	–
Prevención primaria	X	–

Doble antiagregación

El uso de doble antiagregación plaquetaria (DAPT), habitualmente aspirina asociada con un inhibidor del receptor del ADP plaquetario, se ha vuelto muy frecuente en cardiología. En la Tabla 7 se resumen las indicaciones de antiagregación. Nótese que son aun menores que para la antiagregación simple. Y esto se debe a que invariablemente a mayor potencia antiisquémica aumenta el riesgo de hemorragias. Así como para la antiagregación simple hay que hacer un análisis de riesgo/beneficio, para aumentar la intensidad antiagregante utilizando una asociación se eligen los cuadros más graves. Más allá de su indicación, la dosis de aspirina debe ser de 75 a 100 mg diarios cuando se combina con otro antiagregante.

Síndromes coronarios agudos

La recomendación es de uso de DAPT en SCA, tanto con supradesnivel del segmento ST como sin este, durante 1 año. Pero aun el más débil de los antiagregantes, el clopidogrel, aumenta el riesgo de sangrado cuando se asocia con aspirina, como se observó ya hace años en el pionero estudio CURE. (19)

A su vez, comparado con el clopidogrel, el prasugrel aumenta marcadamente el riesgo de sangrado en algunos grupos, como pacientes añosos, de bajo peso y con antecedentes cerebrovasculares, como se observó en el estudio TRITON, (6) por lo que hoy estos grupos se consideran contraindicaciones para este fármaco. En caso de necesidad de cirugía coronaria se debe esperar al menos 7 días para poder operar sin riesgo incrementado de sangrado. Más aún, el prasugrel aumenta el sangrado cuando se usa previo al cateterismo, incluso en media dosis, como se observó en el estudio ACCOAST, (20) por lo que debería usarse solo frente a la indicación de angioplastia, con anatomía coronaria conocida. En nuestra propia experiencia, la combinación de aspirina con prasugrel es la que más se asocia con sangrado cuando se compara con las otras y el riesgo es constante mientras dura el tratamiento. (21) La combinación aspirina + ticagrelor, a su vez, también incrementa el sangrado con respecto a la aspirina sola. Comparando la combinación aspirina + ticagrelor *versus* aspirina + clopidogrel, en el estudio PLATO (7) se observaron tasas similares de sangrado. Pero ocurrió mayor sangrado con ticagrelor en el grupo que no fue a cirugía coronaria, compensado con un menor sangrado en el grupo quirúrgico, probablemente debido a la vida media más corta del ticagrelor, que evitó mayor sangrado en el grupo que fue a cirugía.

Stents *coronarios*

Es casi sinónimo de angioplastia (casi siempre se implanta un *stent*). La indicación clásica de DAPT es de 1 mes en *stents* metálicos y de 12 meses en *stents* farmacológicos o implantados en SCA. Como se ve, se tiene en cuenta el tipo de *stent* y el tipo de paciente. Recientemente se buscó reducir a 6 meses el tiempo mínimo de DAPT (aspirina + clopidogrel) en *stents* farmacológicos de última generación en pacientes estables. (22) Es que estos *stents* modernos tienen una tasa menor de oclusión aguda trombótica, la complicación temida (aunque infrecuente) luego del implante de este tipo de prótesis. Cabe aclarar que en pacientes crónicos la única asociación probada hasta el momento es la de aspirina + clopidogrel.

Por otro lado, hay estudios que sugieren una prolongación de la DAPT más allá del año. En el estudio DAPT (23) se observó una reducción de eventos isquémicos pero, nuevamente, un incremento del sangrado cuando se comparó la antiagregación de 12 meses *versus* de 36 meses, con clopidogrel o prasugrel. Además, de este estudio deriva el puntaje DAPT, que evalúa la razón entre riesgo isquémico y riesgo de sangrado, y permite de esta manera una evaluación más objetiva en el momento de elegir el esquema antiagregante y la duración del tratamiento (Tabla 8). (24)

Tabla 8. Puntaje DAPT para predecir riesgo isquémico y de sangrado con doble antiagregación plaquetaria

Edad: de 65 años hasta 74 (-1) o más de 74 (-2)
Diabetes mellitus (+1)
Tabaquismo dentro de los 2 años (+1)
Historia de IAM o angioplastia previa (+1)
Historia de insuficiencia cardíaca o
Disfunción ventricular grave (+2)
IAM actual (+1)
Stent en puente venoso (+2)
Stent menor de 3 mm (+1)
Un puntaje de 2 o más sugiere beneficio con la DAPT crónica

IAM: Infarto agudo de miocardio. DAPT: Doble antiagregación plaquetaria.

El tiempo de duración de la DAPT, como se discutió líneas arriba, no está claro al presente. ¿Cuál debería ser la duración ideal de la DAPT, en especial luego del implante de *stents* en un SCA? Se deben considerar tres factores: el tipo de *stent*, el cuadro clínico y el riesgo de sangrado. Por un lado, cuando se usan *stents* no farmacológicos en cuadros estables y riesgo de sangrado aumentado (una combinación no muy frecuente), la DAPT debería hacerse con aspirina y clopidogrel y suspenderse el clopidogrel a los 30 días del implante. En el otro extremo, un paciente en el cual se implantaron varios *stents* farmacológicos en el curso de un IAM, con antecedentes de infarto previo y riesgo hemorrágico bajo, sin eventos de sangrado durante el primer año, podría prolongar el tratamiento hasta los 36 meses, usando preferentemente ticagrelor. (25) En la situación intermedia, la más común, la DAPT debería mantenerse entre 6 y 12 meses, con aspirina y algún bloqueante del receptor P2Y12.

Se ha propuesto entonces que luego del implante de un *stent* farmacológico, (26) cuando el riesgo isquémico es bajo y el de sangrado es elevado, se reduzca la DAPT a 3-6 meses. Cuando el riesgo isquémico es intermedio y el de sangrado bajo, completar 12 meses y si el riesgo isquémico es elevado y el de sangrado bajo, continuar más allá de los 12 meses.

Un último factor para tener en cuenta en el caso de implante de *stents* farmacológicos es a qué generación corresponden. En 2015 se publicaron estudios en pacientes con riesgo alto de sangrado que se colocaron *stents* de segunda (Endeavor) y tercera (BioFreedom) generación y que recibieron solo un mes de DAPT. (27, 28) En comparación con los pacientes a los que se les habían colocado *stents* convencionales, disminuyeron la tasa de infartos y la necesidad de revascularización de la lesión culpable, sin aumentar el riesgo de sangrado ni la tasa de trombosis definitiva o probable del *stent* (que incluso fue menor con el *stent* BioFreedom). Por lo tanto, en los próximos años, el tipo de *stent* farmacológico colocado podría cobrar una gran trascendencia para determinar la duración de la doble terapia antiplaquetaria.

Otras prótesis endovasculares

Si bien de uso rutinario, su utilización es empírica y, por ende, cuestionable. El problema del sangrado es mayor en pacientes con comorbilidades, como ocurre típicamente luego del implante de una válvula percutánea y en menor medida luego del implante de una bioprótesis cardíaca o de una endoprótesis aórtica.

Cardiopatía isquémica crónica

Se ha propuesto el uso de DAPT en pacientes crónicos, más allá del año del IAM. En el estudio PEGASUS, (25) la continuación de la DAPT con aspirina + ticagrelor o el inicio de esta combinación en pacientes que habían sufrido una IAM 1 a 3 años antes redujo los eventos isquémicos, pero aumentó el sangrado, en mayor medida con la dosis habitual y algo menos con la dosis reducida de 60 mg 2 veces por día.

Protección gástrica

Las causas de sangrado son varias, pero una de las más frecuentes es la hemorragia digestiva. Al respecto se ha intentado evitarla usando inhibidores de la bomba de protones. Más allá de la interacción farmacológica que existe entre el clopidogrel y el omeprazol, no se ha visto una traducción importante en la arena clínica. El agregado de inhibidores de la bomba de protones a la DAPT está claramente indicado en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva alta. (22) Su indicación sistemática ha sido cuestionada.

Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con antiagregación plaquetaria

	Clase	Nivel de evidencia
– La dosis de aspirina debe ser de 75 a 100 mg diarios cuando se utiliza en combinación con otros antiagregantes.	I	A
– En pacientes con riesgo de sangrado aumentado e indicación de cinecoronariografía se recomienda el uso preferente de la vía radial antes que la femoral como acceso arterial.	I	A
– Se recomienda la protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con riesgo alto de sangrado.	I	B
– Se recomienda el uso de clopidogrel durante 6 meses luego del implante de un *stent* farmacológico de última generación en pacientes estables.	I	B
– En casos seleccionados podría estar indicado el uso de ticagrelor y prasugrel en angioplastias programadas.	IIb	C
– No se recomienda el uso sistemático de aspirina en prevención primaria en pacientes mayores de 50 años.	III	A
– No se recomienda la DAPT prolongada luego de un SCA de forma sistemática.	III	A

DAPT: Doble antiagregación plaquetaria. SCA: Síndrome coronario agudo.

ANTICOAGULANTES

Introducción

Los anticoagulantes tienen indicación en la prevención de la formación de coágulos en situaciones predisponentes como la inmovilización prolongada, problemas oncológicos o trastornos venosos crónicos que pueden derivar en embolias de pulmón. También es útil en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa, el SCA con y sin elevación del segmento ST, en la prevención de la cardioembolia de la FA y las válvulas protésicas, y en el tratamiento del ACV o el ataque isquémico transitorio. Se utiliza además junto con el tratamiento trombolítico en el IAM con elevación del segmento ST para disminuir la reoclusión de la coronaria revascularizada.

El sangrado es la causa de eventos adversos más frecuente y más grave que provocan los anticoagulantes. El riesgo de sangrado tiene relación con las propiedades intrínsecas de cada fármaco y con factores de riesgo propios de cada paciente y cada patología, así como con las dosis requeridas y las intervenciones concomitantes que se realizan de acuerdo con el cuadro clínico. En esta sección analizaremos las características individuales de cada fármaco, focalizando en el riesgo de sangrado.

Heparina no fraccionada

Actúa aumentando la capacidad de la antitrombina para inactivar la trombina, factor Xa y IXa. (29) Se administra por vía IV o SC. El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) se debe monitorizar para asegurar niveles adecuados de anticoagulación. El riesgo de sangrado está en relación directa con el nivel de anticoagulación alcanzado.

La principal ventaja de la heparina sódica es que puede aplicarse por vía IV alcanzándose inmediatamente niveles de anticoagulación y la dosis se regula mediante la monitorización del APTT. Tiene una vida media corta (1 hora), por lo que su efecto desaparece rápidamente al suspenderse la infusión, lo que la convierte en el fármaco de elección en situaciones de urgencia en las que se requiere rápido inicio de acción, en pacientes con riesgo elevado de sangrado o que puedan requerir una intervención quirúrgica como parte del tratamiento. Por su metabolismo y forma de eliminación es el fármaco indicado en pacientes con deterioro de la función renal (ClCr $\leq$ 30 ml/min) u obesidad (peso $>$ 100 kg). (30)

Heparina de bajo peso molecular y fondaparinux

La principal diferencia entre las HNF y las HBPM es la relación de la inhibición de factor Xa y trombina: las HNF tienen igual actividad contra ambas y las HBPM tienen mayor actividad anti-Xa. (31) La comodidad de la administración en forma SC, su vida media más prolongada (3 horas) y mejor biodisponibilidad determinan que sea una molécula superior a las HNF. En el SCA, en comparación con las HNF, con las HBPM la tasa de sangrado mayor es similar, con un ligero aumento del sangrado menor.

El *fondaparinux* es un pentasacárido sintético que unido a la antitrombina-3 inhibe selectivamente el factor Xa. Se administra en forma SC una vez al día. En comparación con las HBPM, en pacientes con SCA presenta una tasa menor de sangrado mayor. (32)

Las HBPM y el fondaparinux se eliminan por vía renal, por lo que debe tenerse presente el ClCr para ajustar la dosis y evaluar la estrategia en el caso de sangrados agudos. Asimismo, los estudios que utilizaron HBPM e incluyeron pacientes añosos ajustaron la dosis, reduciéndola entre 25% y 50% por mayor riesgo de sangrado. El bajo peso y el índice de masa corporal muy elevado ($>$ 35) también se asocian con mayor riesgo de sangrado, así como el sexo femenino y el antecedente de ACV o sangrado mayor/cirugía mayor reciente. Todos estos datos deben tenerse presente al momento de decidir el tratamiento.

Bivalirudina

Es un análogo sintético de la hirudina (33) con efecto antitrombínico inmediato y lineal a la dosis, lo que da por resultado un efecto anticoagulante predecible. En estudios clínicos aleatorizados demostró una reducción de eventos trombóticos con menor sangrado, aunque su rol en los pacientes con SCA (especialmente con supradesnivel del segmento ST) se ha discutido por un mayor riesgo de trombosis del *stent*, sin claro beneficio neto. (34) Actualmente su uso es discutido y las guías de la SAC de tratamiento del SCA no la consideran como una indicación rutinaria.

Anticoagulantes orales

Los AVK (warfarina y acenocumarol) han demostrado beneficio en la profilaxis y el tratamiento de la TVP y la TEP, en prevención de eventos tromboembólicos en la FA y en pacientes con válvulas protésicas. Sin embargo, conllevan algunas limitaciones: tienen un inicio y terminación de acción lento; un efecto difícil de predecir, ya sea por variabilidad interindividual o interacciones medicamentosas y con los alimentos, con lo cual el grado de anticoagulación debe ser monitorizado mediante análisis periódicos de sangre (RIN) para ajuste de dosis; tienen un rango terapéutico estrecho (RIN entre 2 y 3), por encima del cual aumentan las complicaciones hemorrágicas y por debajo de él aumentan las complicaciones tromboembólicas (Figura 4).

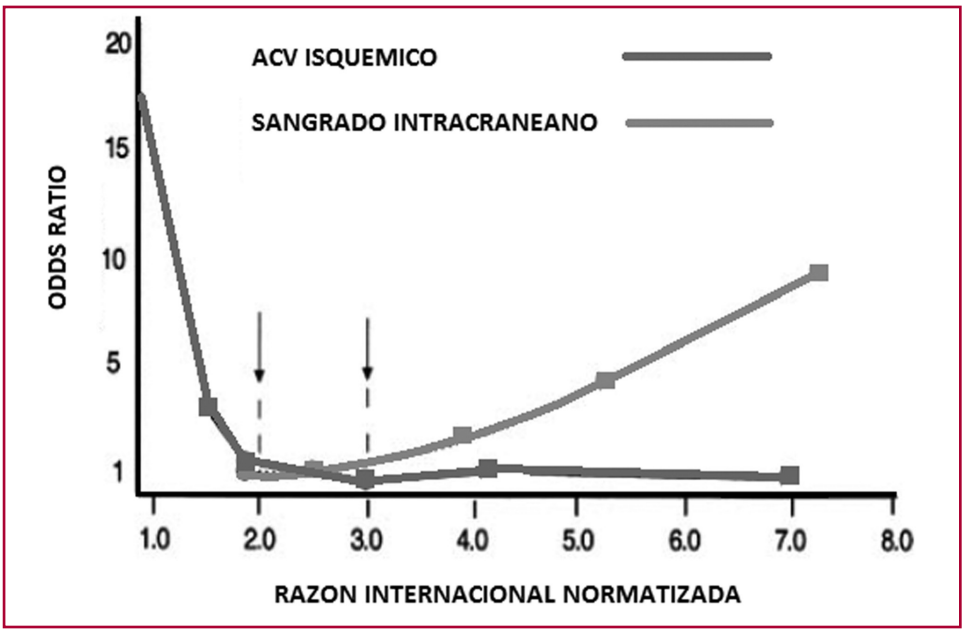

Fig. 4. Relación entre los eventos embólicos, hemorrágicos y el nivel de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular.

Las complicaciones hemorrágicas por *warfarina* constituyen el 30% de las hospitalizaciones por emergencias en ancianos. (35)

Se han descripto factores de riesgo asociados con mayor sangrado en pacientes anticoagulados con AVK:

- Edad (variaciones de riesgo se vieron en > 60, > 65, > 75 o > 80 años).
- Sexo femenino.
- Antecedente de sangrado en pacientes previamente tratados con AVK.
- Rango terapéutico.
- Diabetes.
- HTA.
- Disfunción hepática.
- Disfunción renal.
- Anemia.
- Patología tumoral.
- Trastornos de la coagulación.
- Mala adherencia a las indicaciones.
- Uso concomitante de AAS, clopidogrel, amiodarona, estatinas, fibratos y antibióticos.

Si bien su vida media larga genera protección ante el olvido de la toma de una dosis, es un problema al momento de presentarse un sangrado.

Nuevos anticoagulantes orales

Los NACO inhiben directamente serino proteasas específicas en la cascada de la anticoagulación logrando efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos más predecibles, mínimas interacciones medicamentosas con alimentos y sin requerimiento de monitorización de niveles de anticoagulación por laboratorio. Tienen menor vida media, lo que permite que se revierta más rápidamente el efecto que con la warfarina (Tabla 9).

Están indicados en reducción de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular (dabigatrán, apixabán, edoxabán y rivaroxabán), tratamiento de TVP y TEP (rivaroxabán y apixabán), tratamiento de TVP y TEP luego de la anticoagulación IV durante 5 a 10 días (dabigatrán y edoxabán), reducción de riesgo de recurrencia de TVP y TEP (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) y profilaxis de TVP en pacientes sometidos a reemplazo de cadera (dabigatrán) o rodilla o cirugía de cadera. (36-44)

La mayor evidencia de los nuevos anticoagulantes proviene de la población con FA. (39, 45-47) En comparación con la warfarina, los cuatro nuevos anticoagulantes reducen a la mitad el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC). (48) Salvo el apixabán, el resto mostraron un ligero aumento del sangrado gastrointestinal. Sin embargo, si bien el sangrado del tubo digestivo es el más frecuente, el sangrado intracraneal es el que conlleva consecuencias

Tabla 9. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticoagulantes orales

Características	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Mecanismo de acción	Inhibición de vitamina K	Inhibidor directo de trombina	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa	Inhibidor Xa
Tiempo hasta efecto máximo	5-7 d	< 2 h	1-4 h	3 h	1-3 h
Vida media (horas)	36-42	12-17	6-9	8-15	6-11
Dosis	Diaria	Cada 12 horas	Diaria	Cada 12 horas	Diaria
Eliminación	Hepática	Renal	Renal/hepática	Renal/hepática	Renal/hepática
Excreción renal	92% (metabolitos)	80% total - 77% droga activa	66% total - 36% droga activa	25-29% total - 22-24% droga activa	35% total - 24% droga activa
Dosis (mg)	Ajusta por RIN	110-150	10-30	2,5-5	15-30

más graves, con una mortalidad a los 30 días que se aproxima al 50%. Los sangrados extracraneales, en cambio, presentan una mortalidad cercana al 5%. (49, 50)

Como se describe en la Tabla 9, los nuevos anticoagulantes poseen grados variables de eliminación renal. Si bien a diferencia de los AVK no requieren control del nivel de anticoagulación, se debe monitorizar periódicamente la función renal. Por el momento no deberían utilizarse en presencia de insuficiencia renal grave y se debe disminuir la dosis en casos de disfunciones moderadas de la función renal.

Drogas de uso frecuente concomitante en el tratamiento de la FA pueden incrementar el efecto antitrombótico del dabigatrán (verapamilo, amiodarona) o del apixabán (diltiazem). En estos casos se deberían reducir sus dosis. También se desaconseja el uso concomitante de NACO con inhibidores potentes de la citocromo hepática como el ritonavir y la rifampicina.

Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con anticoagulantes

	Clase	Nivel de evidencia
– Es necesario ajustar las dosis de los anticoagulantes según edad, peso, antecedentes de ACV (6 meses), antecedentes de sangrado y función renal.	I	A
– A la hora de utilizar los NACO, se deben respetar las indicaciones y esquemas de dosis aprobadas.	I	B
– En pacientes con deterioro grave de la función renal e indicación de anticoagulación parenteral, la HNF es la droga de elección.	I	B
– En pacientes con deterioro grave de la función renal e indicación de anticoagulación oral, los AVK son de preferencia.	I	B
– El uso de bivalirudina asociada con una estrategia invasiva temprana es preferible al uso de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con riesgo hemorrágico elevado.	I	B
– En pacientes con SCA que no sean candidatos a una estrategia invasiva temprana y presenten riesgo de sangrado aumentado se recomienda el uso de fondaparinux.	I	B

ACV: Accidente cerebrovascular. NACO: Nuevos anticoagulantes orales. HNF: Heparina no fraccionada. AVK: Antagonistas de la vitamina K. GP: Glicoproteína. SCA: Síndrome coronario agudo.

COMBINACIÓN DE ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES

La FA tiene una prevalencia del 1,5-2% de la población general y aproximadamente un 70-80% de pacientes con FA tienen indicación de anticoagulación oral continua. A su vez, la enfermedad coronaria coexiste en hasta el 34% de estos pacientes y el 21% requerirán alguna forma de revascularización. (51) Por lo tanto, son varios millones los pacientes con FA candidatos a recibir un *stent* e indicación de tratamiento antiagregante adicional.

Contrariamente, entre un 6% y un 21% de los pacientes que presentan un SCA desarrollan FA. (52) Como los pacientes con ICP con *stent* tienen riesgo alto de ACV y otros eventos cardíacos mayores, requieren terapia de anticoagulación oral continua para reducir los eventos.

No existen al presente recomendaciones basadas en grandes ensayos clínicos que guíen la estrategia antitrombótica para pacientes con FA y SCA o enfermedad coronaria estable.

El problema conceptual es el siguiente:

– FA: Predispone a la trombosis en la aurícula por el flujo enlentecido y requiere anticoagulación.
– ICP/SCA: La trombosis se produce con flujos de alta velocidad y es mediada por plaquetas, por lo que se debe administrar tratamiento con DAPT.
– FA +ICP/SCA: En principio, sería necesario doble terapia antiplaquetaria + anticoagulación o "TRIPLE TERAPIA".

Frente a este problema, los esquemas antitrombóticos posibles son numerosos: esquemas triples con diferentes anticoagulantes y antiplaquetarios, o esquemas dobles también con variedad de drogas.

Lo que está claro y fue demostrado por un metaanálisis de 82.854 pacientes es que el HR de sangrado aumenta proporcionalmente con el uso de diferentes combinaciones y, partiendo del valor 1 para warfarina sola, la triple terapia llega a 3,70 (370% de aumento de sangrado con warfarina, clopidogrel y aspirina). (53)

El conocimiento de este riesgo alto hizo que se recomendaran medidas para disminuir la incidencia de hemorragias, como un objetivo menor de RIN con la toma de warfarina. Un primer consenso americano recomendó dosis bajas de aspirina, preferencia de clopidogrel sobre otros antiagregantes y una RIN entre 2 y 2,5, agregando como razonable el dabigatrán en lugar de la warfarina y los inhibidores de la bomba de protones. (54)

El pequeño estudio WOEST (55) mostró claramente que los pacientes aleatorizados a doble terapia (omitiendo la aspirina) presentaban la mitad de eventos de sangrado TIMI que los que recibían triple terapia (19,4% *vs.* 44,4%, respectivamente). Más llamativo aún es que los pacientes en doble terapia tenían un 40% menos del punto final secundario de muerte, IAM, ACV, revascularización y trombosis del *stent* (11,1% *vs.* 17,6%).

El registro sueco de anticoagulación oral en pacientes con FA después de un SCA mostró que, en la vida real, en los pacientes con indicación de múltiples drogas antitrombóticas la combinación de anticoagulación con clopidogrel ofrece mayores beneficios y mejor perfil de seguridad que la triple terapia. (56)

A raíz de estos estudios, las guías internacionales recomendaron que siguiendo a una revascularización con *stent* en pacientes con FA y CHADS ≥ 2 puede ser razonable el uso de anticoagulación y clopidogrel solo, concepto que adquirió una muy rápida aceptación por la comunidad cardiológica. (57, 58)

Con respecto a qué anticoagulante y qué antiagregante sería la mejor combinación en doble terapia, nuevos estudios exploran otras variantes, aunque solo se evalúa no inferioridad para eventos adversos, ya que el número necesario de pacientes para demostrar eficacia resultaría demasiado elevado.

El estudio PIONEER AF-PCI, recientemente publicado por Gibson y colaboradores, mostró que la asociación de rivaroxabán con inhibidores del receptor P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor y prasugrel) redujo el punto final combinado de sangrados TIMI mayor, menor o que requiere intervención médica, en forma muy significativa comparado con el triple esquema clásico (HR 0,59 y 0,63 para rivaroxabán 15 mg por día asociado con un inhibidor del receptor P2Y12 y rivaroxabán 2,5 mg dos veces por día asociado con DAPT, respectivamente). (59)

Se aguarda en breve un estudio de similares características con dabigatrán (Re-Dual) y con apixabán (AUGUSTUS).

Como conclusión podría decirse que en pacientes con FA que requieren anticoagulación y se han revascularizado con *stents*, el mejor esquema para prevenir el sangrado es la combinación de anticoagulación con warfarina (con RIN entre 2 y 2,5) y clopidogrel 75 mg/día, asociados con inhibidores de la bomba de protones. Los resultados de los estudios con diferentes combinaciones de NACO y antiagregantes más potentes (ticagrelor o prasugrel) quizás ayuden a mejorar la toma de decisiones en este contexto clínico.

Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con la combinación de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

	Clase	Nivel de evidencia
– La duración de la triple terapia debe ser tan corta como sea posible, seguida por la combinación de un anticoagulante oral y un solo antiagregante (preferentemente clopidogrel 75 mg/día).	I	B
– Cuando se administra un AVK en conjunto con antiagregantes, es razonable buscar el rango terapéutico de RIN entre 2,0 y 2,5.	IIa	C
– Cuando se utilizan NACO junto con antiagregantes, pueden administrarse en las dosis menores aprobadas para la prevención de ACV.	IIb	C
– El prasugrel y el ticagrelor no deberían ser parte de la triple terapia en pacientes con FA.	III	C

AVK: Antagonistas de la vitamina K. RIN: Razón internacional normatizada. NACO: Nuevos anticoagulantes orales. ACV: Accidente cerebrovascular. FA: Fibrilación auricular.

FIBRINOLÍTICOS

Introducción

Los trombolíticos son capaces de lograr la conversión del plasminógeno en plasmina, que es fibrinolítica. La mayor actividad terapéutica de los fibrinolíticos ocurre en los trombos recientes; los trombos antiguos son más resistentes a la trombólisis. Tienen utilidad en procesos de trombosis en territorios arterial y venoso, pero también en trombosis valvulares o de catéteres.

La administración sistémica está indicada en IAM, ACV y TEP.

La TVP puede ser tratada con trombolíticos locales o sistémicos en casos muy específicos como la trombosis iliofemoral extensa y reciente, mientras que en la trombosis arterial periférica se recomienda el tratamiento local transcatéter.

En nuestro país, la SK es el trombolítico más usado, en parte al menos por su menor costo. Al ser antigénico, su reutilización está limitada. Su uso más frecuente es el IAM.

El t-PA se usa también en IAM, en TEP, en trombólisis transcatéter arterial y es hasta ahora el único aprobado para su uso en ACV.

El TNK fue el último trombolítico aprobado por la FDA en el año 2000. Se utiliza en el tratamiento del IAM y su facilidad de empleo en bolo lo hace muy atractivo. Hay ensayos para uso en ACV y TEP. Lamentablemente, aún no se comercializa en nuestro país.

Hemorragias por trombolíticos

a. Infarto agudo de miocardio

Las hemorragias son la mayor complicación del tratamiento trombolítico. Puede haber hemorragias en cualquier sitio, pero la intracraneal es la de peor pronóstico. La incidencia de sangrado mayor en el curso de un IAM tratado con trombolíticos es de alrededor del 10% en los estudios más antiguos. (60)

Es notable que el t-PA provoque un aumento significativo del sangrado intracraneal con respecto a la SK, pero no del sangrado global, que es similar o ligeramente inferior. (61) De los sangrados espontáneos el registrado más frecuentemente fue el digestivo. (61)

Algunos ensayos más recientes con trombolíticos como EXTRACT-TIMI 21 (62) reportan una incidencia de sangrado mayor de alrededor del 2%, mientras que en CLARITY-TIMI 28 (63) con clopidogrel el sangrado mayor reportado fue del 1,8%. En el estudio STREAM con TNK (64) se refiere una incidencia de sangrado mayor no intracraneal del 6,5%. Un registro norteamericano reciente de infarto, tratado con trombolíticos, mostró una incidencia de sangrado mayor cercano al 10%. (65)

Estas diferencias probablemente están relacionadas, al menos en parte, con diferentes criterios para medir el sangrado.

Con respecto a la HIC, la tasa es del 0,2% al 0,4% en EXTRACT-TIMI 21 y del 0,5% al 0,7% en CLARITY-TIMI 28. En el registro norteamericano citado previamente, (65) la tasa de sangrado intracraneal fue del 0,6% con fibrinolíticos y del 0,06% con angioplastia primaria.

En el estudio STREAM, (66) la magnitud de sangrado intracraneal fue del 1% en la rama trombolíticos, pero al reducir la dosis de TNK al 50% en la población de 75 o más años, la tasa de sangrado intracraneal bajó a 0,5% con trombolíticos *versus* 0,3% en los que realizaron angioplastia primaria.

b. Tromboembolia pulmonar

La indicación clásica de los trombolíticos es en la TEP con descompensación hemodinámica. Un amplio metaanálisis publicado en 2014 (67) demuestra el potencial beneficio en mortalidad de los trombolíticos en la TEP en pacientes con estabilidad hemodinámica y disfunción del ventrículo derecho. Pero también se detecta un aumento de sangrado mayor y HIC, especialmente en los mayores de 65 años. En este metaanálisis, la tasa de sangrado mayor es del 9,24% en los tratados con líticos y del 3,42% en los anticoagulados. La de HIC fue del 1,46% *versus* 0,19%. En los mayores de 65 años, el sangrado mayor fue del 12,93% con trombolíticos *versus* 4,10% en los anticoagulados.

En otros trabajos, la tasa de HIC en TEP cuando se usa trombolítico oscila entre el 1,9% y el 2,2%. (68, 69)

El aumento de la edad y las comorbilidades siempre se asocian con el aumento del riesgo. (70)

Pronóstico del sangrado

Al igual que en toda la patología cardiovascular, el sangrado ensombrece el pronóstico vital. En un amplio registro de la práctica asistencial, la incidencia de sangrado mayor en los pacientes con infarto con supradesnivel del ST es del 4,8%. La mortalidad hospitalaria en estos pacientes es del 22,8%, mientras que en los que no tuvieron sangrado es del 7%. (71)

En un reporte más reciente de GRACE focalizado en los pacientes que recibieron trombolíticos (n = 5.931), aquellos con complicaciones hemorrágicas tuvieron un riesgo mayor de mortalidad intrahospitalaria que los que no lo hicieron (HR 3,3; IC 95% 2,3 a 4,7). (72)

Prevención del sangrado en el uso de trombolíticos

El sangrado mayor y especialmente el intracraneal implican un claro peor pronóstico y su terapéutica es difícil; por ello, es fundamental la prevención.

a. Infarto agudo e miocardio

Es fundamental respetar los criterios de uso y las contraindicaciones (73) (Tabla 10).

Siempre se debe recordar que la efectividad del trombolítico disminuye con las horas de instalación del trombo. Así, el trombolítico, al usarlo precozmente y/o prehospitalario, cuando se dispone de bolo, puede ser muy efectivo, probablemente al nivel de la angioplastia primaria. (74) Su uso alejado del inicio de la trombosis pierde su atractivo y en estos casos se debe evaluar individualmente si no es mejor un traslado para angioplastia primaria aun superando los límites de tiempo ideal, ya que el uso de líticos en pacientes con mucho tiempo de evolución de la trombosis y/o *shock* es de utilidad limitada. La misma consideración individual debe hacerse cuando existen contraindicaciones relativas al uso de trombolíticos.

Con respecto a la elección del fibrinolítico, se debe evaluar la mayor potencia de las drogas fibrinoespecíficas *versus* el menor riesgo de hemorragia cerebral, especialmente en las personas mayores de 75 años con SK.

En este grupo de pacientes añosos son de mucho interés los hallazgos del estudio STREAM, donde la reducción de la dosis de TNK al 50% redujo la incidencia de hemorragia cerebral al 0,5%. (66) En base a este y otros hallazgos, (64, 75) la guía de la SAC preconiza el uso de trombolíticos fibrinoespecíficos en media dosis en la población mayor. (73) Esto, si bien no tiene demasiada evidencia, es una recomendación que puede ser muy importante para disminuir el sangrado intracraneal. (76)

Es interesante un calculador de riesgo para sangrado cerebral en el tratamiento trombolítico del IAM, que de acuerdo con el puntaje calculado con simples variables clínicas varía significativamente el riesgo (77) (Tabla 11).

Otra medida especialmente útil en prevención del sangrado es administrar las drogas trombolíticas fibrinoespecíficas según el peso corporal. Una causa frecuente de sobredosificación es la administración de dosis regular de t-PA o TNK en personas de bajo peso.

En lo que se refiere a medicación acompañante, debe recordarse que la aspirina hay que usarla en dosis baja; se desaconseja el clopidogrel en pacientes añosos, salvo indicaciones muy específicas, y en lo que hace al prasugrel y el ticagrelor, aún no hay evidencias para su uso simultáneo con trombolíticos.

Si se emplea enoxaparina, se deben respetar las restricciones en cuanto a edad: no usar bolo y solo 0,75 mg/kg de peso, y también en cuanto a función renal. (73)

Es atractivo el fondaparinux por su menor efecto de sangrado y facilidad de uso con una sola dosis diaria. (78) Cabe consignar que se ha explorado asociado con SK y no tanto con fibrinoespecíficos.

Tabla 10. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Contraindicaciones absolutas
Antecedentes de ACV hemorrágico
Antecedentes de ACV de cualquier tipo en los últimos 6 meses
Neoplasia intracraneana o malformaciones vasculares conocidas
Hemorragia digestiva en el último mes
Traumatismo mayor, cirugía o daño craneal en las últimas 3 semanas
Sospecha de disección aórtica
Diátesis hemorrágica o cualquier trastorno de la coagulación conocido
Punciones no compresibles en las últimas 24 horas (biopsia hepática, punción lumbar, entre otras)
Contraindicaciones relativas
Ataque isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Terapia anticoagulante oral
Embarazo o dentro de la semana posparto
HTA refractaria (TA sistólica > 180 mm Hg y/o diastólica > 110 mm Hg)
Enfermedad avanzada del hígado
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa
Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática
En el caso de SK: exposición previa entre 5 días y 1 año o alergia conocida a ella

ACV: Accidente crebrovascular. HTA: Hipertensión arterial. TA: Tensión arterial. SK: Espreptoquinasa

Tabla 11. Riesgo de sangrado intracraneal con terapia trombolítica en pacientes con infarto agudo de miocardio

Riesgo de sangrado cerebral
0-1 puntos: 0,69% de riesgo
2 puntos: 1,02% de riesgo
3 puntos: 1,63% de riesgo
4 puntos: 2,49% de riesgo
5-8 puntos: 4,11% de riesgo

Criterios de selección

- Paciente de 75 años o más (1 punto)
- Paciente de raza negra (1 punto)
- Paciente mujer (1 punto)
- Historia previa de ACV (1 punto)
- Presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg (1 punto)
- Peso ≤ 65 kg mujeres, ≤ 80 kg hombres (1 punto)
- RIN > 4 (1 punto)
- Uso de t-PA (1 punto)

ACV: Accidente cerebrovascular. RIN: Razón internacional normatizada. t-PA: Activador tisular del plasminógeno.

b. Tromboembolia pulmonar

Cuando se usan trombolíticos en pacientes añosos o con morbilidades, el riesgo aumenta. No se debe administrar simultáneamente heparina. (79, 80)

Son preferibles los esquemas de administración de las drogas en forma acelerada, evitando las infusiones muy prolongadas. (79, 80)

El riesgo de sangrado ha llevado a la búsqueda de tratamientos más seguros. En ese sentido se ha reportado el uso de dosis reducida de t-PA en dos pequeños ensayos con resultados alentadores. (81, 82)

***Tratamiento percutáneo*:** El tratamiento con catéter de la TEP es una opción atractiva, especialmente para pacientes con contraindicación total o parcial de trombolíticos.

Se han estudiado varias opciones, que incluyen aspiración, trombectomía y fragmentación del trombo y tratamiento con balón. (83)

Cuando la contraindicación del tratamiento trombolítico no sea absoluta, la trombólisis guiada por catéteres es una opción atractiva, ya que se utilizan dosis más bajas del trombolítico con menos riesgo de sangrado.

El resultado del tratamiento local con diversos tipos de procedimientos parece tener un resultado satisfactorio. (84) En la mayoría de los casos, (67%) en la revisión citada se administró lítico local en dosis baja. Un pequeño trabajo que comparó dosis muy baja de t-PA local (10 mg por pulmón tratado), aplicado localmente junto con ultrasonido *versus* heparina, mostró mejoría hemodinámica sin pagar costo de sangrado. (85)

Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con trombolíticos en el infarto agudo de miocardio

	Clase	Nivel de evidencia
– Se deben adecuar las dosis de t-PA al peso corporal del paciente.	I	C
– Utilizar media dosis de trombolíticos fibrinoespecíficos en pacientes > 75 años.	IIa	C
– No se recomienda utilizar bolo IV de enoxaparina en pacientes > 75 años.	III	B
– No se recomienda utilizar dosis de carga de clopidogrel juntamente con trombolíticos en pacientes > 75 años.	III	C
– No se recomienda utilizar prasugrel o ticagrelor juntamente con trombolíticos.	III	C

t-PA: Activador tisular del plasminógeno. IV: Intravenoso.

Recomendaciones para reducir el riesgo de sangrado con trombolíticos en la tromboembolia pulmonar

	Clase	Nivel de evidencia
– Se sugiere utilizar procedimientos intravasculares con trombolítios locales en pacientes con riesgo alto de sangrado.	IIa	A
– Se sugiere utilizar protocolos de infusión breve de trombolíticos.	IIa	B
– No se recomienda utilizar heparina concomitante con t-PA en TEP.	III	B

t-PA: Activador tisular del plasminógeno. TEP: Tromboembolia pulmonar.

ESCENARIOS CLÍNICOS

A continuación se describen los escenarios clínicos más frecuentes en los que se utilizan los fármacos antitrombóticos en la terapéutica cardiovascular, centrados en que la prevención del sangrado comienza con el uso apropiado de estos fármacos. Para mayor información sobre las indicaciones en estos escenarios, se remite al lector a los respectivos consensos de la SAC.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO E INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

En las últimas décadas, los resultados en pacientes tratados por SCA e ICP han mejorado considerablemente debido a los avances en el tratamiento farmacológico, a la disminución de los tiempos de isquemia en el IAM con supradesnivel del segmento ST y a las mejoras en las técnicas de angioplastia. (86) Este enfoque centrado en reducir agresivamente las complicaciones isquémicas trajo aparejado un aumento de la tasa de sangrados mayores y eventos adversos asociados. (71, 72, 87-94) Sin embargo, hasta hace poco tiempo el aumento del número de hemorragias se interpretaba como complicaciones inherentes a los nuevos fármacos y procedimientos, e incluso como el costo a pagar a cambio de la disminución de los eventos isquémicos. (95) Los resultados de los ensayos clínicos demostraron que el sangrado mayor tiene un fuerte impacto en el riesgo de mortalidad, IAM y ACV, con un aumento de entre 4 y 5 veces en su incidencia, ya sea luego de un SCA o de una ICP. (3, 72, 91, 93, 94, 96-98) Por otro lado, se observó que la reducción de los eventos de sangrado se traduce en una mejora de la sobrevida. (32, 88) Por lo tanto, en la actualidad, la prevención del sangrado se ha vuelto tan importante como la prevención de los eventos isquémicos y en la evaluación de todo paciente con un SCA debe considerarse el riesgo hemorrágico a la hora de elegir la estrategia terapéutica.

Se estima que las complicaciones hemorrágicas ocurren en el 1% al 10% de los pacientes tratados por un SCA o luego de una ICP. (15) Estas diferencias en la incidencia del sangrado obedecen tanto a las distintas definiciones de sangrado de los estudios como a la presencia variable de comorbilidades de los pacientes incluidos y la distinta tasa de utilización de estrategias invasivas en el SCA con o sin elevación del segmento ST. (99) El impacto clínico del sangrado varía de acuerdo con la gravedad inicial y la localización (p. ej., intracraneal) y su influencia negativa en los resultados afecta aun a aquellos pacientes que sobrevivieron al episodio agudo. En numerosos ensayos clínicos se observó que el riesgo de mortalidad, IAM y ACV persiste elevado a los 30 días y se extiende más allá de los 6 meses. (92, 99)

La identificación de las características clínicas de los pacientes y las particularidades de la terapia antitrombótica que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas hacen posible la adopción de estrategias a medida. Numerosos estudios evaluaron los principales predictores de sangrado mayor en el SCA. El registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) identificó siete predictores independientes (Tabla 12): edad, sexo femenino, sangrado previo, disfunción renal, fibrinólisis, uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa e ICP. (71) En

Tabla 12. Modelo multivariado para sangrado mayor en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST*

Variable	OR ajustado	IC 95%	p
Factores de riesgo de sangrado basales			
Edad (aumento cada 10 años)	1,22	1,10-1,35	0,0002
Sexo femenino	1,36	1,07-1,73	0,0116
Historia de sangrado	2,18	1,17-4,08	0,014
Historia de insuficiencia renal	1,53	1,13-2,08	0,0062
Presión arterial media (cada 20 mm Hg de descenso)	1,14	1,02-1,27	0,019
Factores de riesgo de sangrado asociados con el tratamiento			
Diuréticos	1,91	1,46-2,49	< 0,0001
HBPM aislada	0,68	0,50-0,92	0,012
HBPM y HNF[a]	0,72	0,52-0,98	0,035
Inhibidores de la GP IIb/IIIa aislados	1,86	1,43-2,43	< 0,0001
Fibrinolíticos e inhibidores de GP IIb/IIIa	4,19	1,68-10,4	0,002
Cateterización del corazón derecho	2,01	1,38-2,91	0,0003
Agentes inotrópicos intravenosos	1,88	1,35-2,62	0,0002

* Adaptada de cita 71.

[a] Grupos de referencia: sexo masculino; HNF para HBPM aislada, HBPM y HNF, ni HBPM ni HNF; ni trombolíticos ni inhibidores de la GP IIb/IIIa para trombolíticos aislados, inhibidores de la GP IIb/IIIa; en otras variables. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, p = 0,70; Estadístico C = 0,73.

HBPM: Heparina de bajo peso molecular. HNF: Heparina no fraccionada. GP: Glicoproteína.

cuanto a los sitios de sangrado, los más frecuentes fueron el sangrado gastrointestinal (31,5%) y los relacionados con el acceso vascular (23,8%). Estas variables se repiten sistemáticamente en otros registros. (10, 92, 97) Adicionalmente, otras variables de peso identificadas fueron anemia, bajo peso, ACV previo, enfermedad vascular periférica, diabetes, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca e insuficiencia cardíaca.

Con respecto a la terapia antitrombótica, ante la gran variedad de fármacos disponibles, resulta fundamental conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas para la elección de estos agentes. A modo de ejemplo, el fondaparinux y la bivalirudina demostraron que reducen la tasa de complicaciones hemorrágicas en comparación con las HNF y las HBPM (5,78) (a pesar del aumento del riesgo de la trombosis de catéteres durante la ICP con el fondaparinux). Un aspecto crítico para el uso apropiado de los agentes anticoagulantes es el ajuste de la dosis de acuerdo con la función renal. El fondaparinux está contraindicado en los pacientes con ClCr < 20 ml/min, y las dosis de enoxaparina deben reducirse a 1 mg/kg día en los pacientes con ClCr < 30 ml/min y monitorizarse la actividad anti-Xa. En presencia de ClCr < 30 ml/min, el agente de elección es la HNF en infusión continua, ajustando la dosis al APTT.

Por último, la elección del sitio de acceso vascular también resulta importante a la hora de reducir el riesgo de sangrado. El uso de la vía radial redujo significativamente las complicaciones hemorrágicas con respecto a la vía femoral en los pacientes sometidos a ICP. (100)

Como conclusión, sugerimos adoptar las siguientes medidas a la hora de evaluar pacientes en el contexto de un SCA, que de manera muy simple ayudan a estimar el riesgo basal de sangrado del paciente:

– Evaluar la presencia o ausencia de predictores de sangrado (véase Tabla 12) y tener en cuenta el peso corporal.
– Evaluar la función renal y ajustar las dosis y/o seleccionar los antitrombóticos de acuerdo con el ClCr.
– Recabar la historia de sangrados previos y buscar activamente sangrados recientes o en curso.

A partir de esta estimación, la estrategia de tratamiento puede ser adecuada para evitar interacciones farmacológicas y disminuir la duración del tratamiento, minimizando el riesgo de sangrado. (86) Adicionalmente, la necesidad de instaurar una estrategia invasiva debe ser interpretada de acuerdo con el balance entre riesgo isquémico y hemorrágico, teniendo en cuenta las comorbilidades y el beneficio esperado.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es de los trastornos del ritmo cardíaco clínicamente relevantes el más frecuente (101) y su prevalencia va en aumento con el envejecimiento de la población mundial. (102) La FA es un factor de riesgo para el desarrollo de un ACV isquémico. Un paciente con FA tiene 5 veces más probabilidades de padecer un ACV y su morbimortalidad es mayor. (103-105)

Se han evaluado numerosas estrategias para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo para embolia: anticoagulación en distintos rangos terapéuticos, antiplaquetarios solos, combinados entre sí o con anticoagulación y hasta dispositivos mecánicos que ocluyen la orejuela izquierda. Todas ellas aumentan el riesgo de sangrado.

El riesgo de eventos embólicos en la población con FA es heterogéneo. Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos (edad, insuficiencia cardíaca, HTA, diabetes, ACV previo, enfermedad vascular periférica, etc.) y se los ha combinado de distinta manera para generar puntajes que permitan identificar a los pacientes de riesgo, candidatos a terapia antitrombótica. Los más utilizados son el $CHADS_2$ y el CHA_2DS_2(VASc). Los pacientes con $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ tienen indicación de anticoagulación. Aquellos sin factores de riesgo (sin tener en cuenta al sexo femenino) pueden no recibir tratamiento antitrombótico o recibir aspirina. (106) Es más discutida la conducta con los pacientes con un puntaje CHA_2DS_2VASc de 1 punto (sin tener en cuenta al sexo femenino). (106) Si bien es probable que la mayoría de ellos obtengan un beneficio clínico neto de la anticoagulación, la magnitud del beneficio en términos absolutos es pequeña y depende en parte del factor de riesgo que compone el punto del puntaje. Esto explica en parte la disparidad en las recomendaciones internacionales, (57, 58, 107) lo que resalta la necesidad de un enfoque individualizado.

No existen dudas de la eficacia de los AVK en la reducción de eventos tromboembólicos en pacientes con FA. En comparación con placebo, los AVK se asocian con una reducción en los ACV del 64% (IC 95% 49-74%) y en la mortalidad por todas las causas del 26% (IC 95% 3-43%). (108) Sin embargo, poseen múltiples interacciones medicamentosas y alimentarias, y tienen una elevada tasa de abandono. (109, 110) Sumado a esto, un porcentaje considerable de los pacientes tratados con AVK se encuentra fuera del rango terapéutico, (111) lo cual explica en parte su subutilización. (109) Todas estas cuestiones impulsaron la búsqueda de nuevos anticoagulantes orales.

Se dispone de cuatro NACO que han demostrado una eficacia similar o mayor que los AVK con menor riesgo de sangrado, en especial sangrado intracraneal. (45-47, 112) Si bien los NACO no requieren monitorización del nivel de anticoagulación, tienen porcentajes variables de eliminación renal, por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada (filtrado glomerular 30-50 ml/min/1,73 m^2) y, en líneas generales, evitar su uso en pacientes con disfunción renal avanzada (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2).

La aspirina contra placebo reduce cerca de un 20% los ACV, aunque con mayor efecto sobre los ACV no discapacitantes. (108) Si bien la combinación aspirina + clopidogrel es más efectiva que la aspirina sola, (113) tiene una tasa de sangrado intracraneal similar a los AVK. (114) La anticoagulación es más efectiva que los antiagregantes en la prevención de eventos tromboembólicos y el riesgo de sangrado mayor de la aspirina, en especial en poblaciones añosas, es similar al de los AVK. (115) En pacientes considerados no candidatos a recibir AVK, el apixabán (2,5-5 mg/día) en comparación con la aspirina, demostró que reduce significativamente los eventos tromboembólicos, sin diferencias en la incidencia de sangrado. (116) Estos hallazgos han limitado el uso de la aspirina como estrategia de prevención en pacientes con FA.

Los pacientes con FA valvular, en especial aquellos con estenosis mitral reumática, tienen un riesgo de ACV y embolia sistémica 15 veces mayor que la población general. (117) Estos pacientes no fueron incluidos en los ensayos clínicos en los que se evaluaron los NACO, por lo que los AVK siguen siendo las drogas de elección. (106)

El riesgo de sangrado con el tratamiento antitrombótico es variable según la definición que se utilice. Se estima que generan un aumento absoluto del riesgo de sangrado mayor de 0,3-0,5%/año y de sangrado intracraneano de 0,2%/año. (118, 119) Como ya se mencionó, los nuevos anticoagulantes son los fármacos con mejor perfil de seguridad. Se han descripto múltiples puntajes para estimar el riesgo de sangrado; el más utilizado es el HAS-BLED (12) (véase Puntajes utilizados en fibrilación auricular). La dificultad radica en que muchos de los factores de sangrado son también factores de riesgo para embolia, de modo que en general los pacientes con riesgo elevado de sangrado tienen un riesgo embólico aún mayor, lo que hace más compleja la toma de decisión.

Considerando que aproximadamente el 90% de los trombos se generan en la orejuela izquierda, se han desarrollado dispositivos oclusores para evitar las embolias y son una alternativa razonable en pacientes con riesgo embólico elevado y contraindicación para anticoagulación oral. (106)

PRÓTESIS VALVULARES

A pesar de los enormes progresos realizados, la cirugía de reemplazo valvular no le otorga al paciente una cura definitiva, sino que de alguna manera sustituye la "enfermedad valvular nativa" por una "enfermedad valvular protésica". (120) Entre las complicaciones vinculadas a las prótesis valvulares, las tromboembólicas son una de las más graves. La incidencia anual de tromboembolia varía entre el 0,03% y el 5,7%. (120) Este riesgo depende del tipo de prótesis utilizada (biológica *vs.* mecánica), la posición en la que se implanta (aórtica *vs.* mitral) y de factores propios del paciente (FA, antecedentes de embolia, estados protrombóticos, etc.).

Las prótesis biológicas, al conllevar un riesgo embólico menor, del 0,5-1%/año, en general requieren períodos cortos (3-6 meses) de anticoagulación posimplante hasta su epitelización (en especial las prótesis en posición mitral), para luego continuar con antiagregación simple. En el caso de las prótesis biológicas en posición aórtica sin otros factores de riesgo se puede optar por antiagregación simple desde el inicio. El tratamiento antitrombótico de las válvulas de colocación percutáneo aún se encuentra en debate. Por tratarse de una válvula biológica insertada en un *stent*, se extrapola el manejo de los *stents* coronarios y se sugieren 6 meses de DAPT (aspirina y clopidogrel), para luego continuar con aspirina sola. (121, 122)

Las válvulas mecánicas tienen la ventaja de su mayor durabilidad, aunque requieren anticoagulación de por vida. Esto es un punto crítico, ya que con una incidencia anual de sangrado del 1-2%/año es responsable del 60-75% de las muertes relacionadas con las prótesis mecánicas. (123, 124) Los anticoagulantes de elección en pacientes con prótesis mecánicas son los AVK, dado que, entre los nuevos anticoagulantes, el dabigatrán ha demostrado que no es seguro en este contexto. (125) El valor de RIN objetivo depende del tipo de prótesis mecánica y de los factores de riesgo del paciente y varía entre 2,5 y 4, (122) aumentando el riesgo de sangrado en pacientes con objetivos de RIN más elevados. Con el advenimiento de nuevos modelos de prótesis mecánicas aórticas existe una tendencia hacia objetivos de RIN más bajos apoyados por trabajos iniciales que han demostrado tasas similares de embolias con menor incidencia de sangrado en pacientes con RIN objetivo de 2, (126-128) aunque la evidencia aún no es suficiente para modificar las recomendaciones actuales. Si bien existen datos acerca de que la combinación de anticoagulación con aspirina en presencia de prótesis mecánicas disminuye los eventos embólicos, conlleva un aumento del riesgo de sangrado. (129)

El manejo de la anticoagulación en pacientes con prótesis mecánicas que se someterán a cirugía no cardíaca es delicado. En los procedimientos menores (incluyendo extracciones dentales y cataratas) o en los que el sangrado es fácilmente controlable se sugiere no suspender la anticoagulación y realizar un control de RIN el día del procedimiento. Procedimientos quirúrgicos mayores requieren una RIN < 1,5. Se deben suspender los AVK previo a la cirugía y administrar heparina como terapia puente. (130, 131) Si bien el uso de HBPM en este escenario es una práctica frecuente, no existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso; el fármaco aprobado en esta situación es la HNF. (122) Una vez efectuada la cirugía se debe reiniciar la heparina lo antes posible, con dependencia del riesgo de sangrado y del riesgo embólico y se debe mantener hasta que la RIN vuelva a estar en rango. (131)

La mayoría de los pacientes con prótesis mecánicas pueden ser cateterizados sin suspensión de la anticoagulación, en especial si se utiliza la vía radial. En caso de que se requiera punción transeptal o pericárdica se deben suspender los AVK y realizar terapia puente con heparina como se describió. (132)

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La TEV, que comprende la TVP y la TEP, es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual de 100-200 casos cada 100.000 habitantes. (133, 134) A su vez, es una causa mayor de morbimortalidad, tanto en etapa aguda como crónica. (134, 135) El tratamiento de estas complicaciones consiste en la anticoagulación y en los casos más graves puede ser necesaria la administración de trombolíticos sistémicos o locales, el tratamiento endovascular o la extracción quirúrgica. (79) La duración de la anticoagulación luego de superada la etapa aguda es variable. Va desde un mínimo de 3-6 meses en pacientes con una causa identificable de la trombosis (inmovilización por cirugía, viaje prolongado, etc.), hasta por tiempo indeterminado en casos sin causa modificable (trombofilias, cáncer activo, etc.). (79)

La complicación más frecuente y relevante de los agentes antitrombóticos es el sangrado mayor, que se asocia con una morbimortalidad significativa. (136) Debido a que la necesidad de anticoagulación luego de un episodio de TEV es prácticamente indiscutible, la evaluación del riesgo de sangrado del paciente adquiere especial relevancia para la elección del anticoagulante apropiado y la duración del tratamiento. (137) Tradicionalmente, el régimen de anticoagulación consistía en la administración de HNF, HBPM o fondaparinux mientras se aguardaba que los niveles de RIN se encontraran en rango adecuado para realizar el cambio por los AVK. En los últimos años se han agregado al arsenal terapéutico los NACO, que presentan algunas ventajas con respecto a este manejo tradicional, principalmente por su mejor perfil de seguridad tanto en el paciente agudo como en el tratamiento extendido. (36-40, 43)

La incidencia de sangrado mayor depende del momento evolutivo de la TEV y del tipo de antitrombótico administrado. Durante los primeros 5-10 días de tratamiento con heparina en combinación con una dosis de carga con AVK, el sangrado mayor con HBPM fue del 1,2%, mientras que con HNF fue del 2,0% (OR 0,57, IC 95% 0,39-0,83), sin diferencias en la eficacia. (138) Durante los primeros 3 meses (incluyendo el tratamiento inicial con heparinas), el 2,06% de los pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas relacionadas con los AVK, con una tasa de casos mortales del 9,3%. (139) En comparación, los NACO en esta etapa presentaron un riesgo menor de sangrado mayor (OR 0,6, IC 95% 0,41-0,88), como también de sangrado mortal (OR 0,36, IC 95% 0,15-0,87). (36-40, 43, 44, 140, 141) Con respecto al tratamiento extendido luego de los 3 meses, la tasa de sangrado mayor por AVK fue de 2,74 casos cada 100 pacientes-año, con una mortalidad del 9,1%. (16) Tres estudios aleatorizados evaluaron la eficacia y seguridad de los NACO en el tratamiento extendido. (37, 38, 44) El rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán resultaron efectivos para reducir la recurrencia de TEV con respecto al placebo, con un leve aumento del sangrado mayor con dabigatrán y rivaroxabán (0,3% y 0,7%, respectivamente, *vs.* 0% con placebo), sin evidenciarse diferencias con el apixabán. En comparación con warfarina, el dabigatrán tuvo una efectividad similar (HR 1,4; IC 95% 0,78-2,6), con una tendencia a menor hemorragia mayor (HR 0,52; IC 95% 0,27-1,02). (44)

Las estrategias evaluadas para mejorar los resultados de la combinación tradicional de anticoagulación parenteral y AVK no han demostrado disminución de la incidencia de sangrado: la posología de una o dos veces al día de las HBPM, el retardo en el inicio de los AVK hasta luego del día 10 y la búsqueda de un rango terapéutico menor de RIN (entre 1,5 y 2,0) tienen riesgos de hemorragia comparables, y esta última estrategia incluso menor efectividad en la prevención de nuevos eventos tromboembólicos con respecto al manejo habitual. (142-144) Por lo tanto, hoy en día, las mayores expectativas se centran en los NACO. Un metaanálisis reciente sugiere que el tratamiento con NACO podría reducir el sangrado mayor un 40% con respecto al tratamiento con AVK, y un 70% el sangrado mortal. (140) Sin embargo, los NNT serían 149 y 1.111 pacientes, respectivamente.

La identificación de predictores de sangrado es otro aspecto fundamental para determinar la estrategia terapéutica. Los factores de riesgo reconocidos incluyen edad, sexo femenino, bajo peso corporal, antecedente de sangrado, cáncer, trauma, cirugía previa, insuficiencia renal y anticoagulación por TEP. (13, 145) Vale la pena mencionar que los pacientes con cáncer presentan además un riesgo mayor de recurrencia de TEV y mayor mortalidad asociada con el sangrado, lo que los convierte en una población particularmente compleja. (146) Si bien se han desarrollado escalas para la evaluación del riesgo de sangrado en esta población de pacientes (RIETE, véase Puntajes utilizados en tromboembolia venosa), la validación en poblaciones externas mostró pobre reproducibilidad y un valor predictivo limitado. (13, 147-149) Las escalas disponibles y validadas para otras patologías (p. ej., FA) tampoco han logrado predecir consistentemente los episodios de sangrado en esta población. (149)

Por último, la utilización de dispositivos y otras técnicas de hemodinamia se reservan para los pacientes con riesgo alto de sangrado. El filtro de vena cava inferior tiene indicación en los pacientes con contraindicaciones para la terapia anticoagulante, mientras que las técnicas de hemodinamia o cirugía se utilizan en pacientes con riesgo alto o intermedio-alto, con contraindicaciones para la fibrinólisis. (79)

ESTRATEGIAS PARA LA SUSPENSIÓN DE ANTITROMBÓTICOS EN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS PROGRAMADOS

La suspensión transitoria de los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios previo a una cirugía puede tener serias consecuencias isquémicas, como IAM y ACV, pero su continuación puede complicar la evolución posoperatoria con hemorragias. Resulta esencial, por lo tanto, la evaluación de riesgos y beneficios a la hora de discontinuar la medicación antitrombótica. Este enfoque debe incluir la evaluación de:

- Riesgo hemorrágico: ¿Es necesario suspender la medicación antitrombótica previo al procedimiento? ¿Es posible realizarlo en pacientes que continúen tomando anticoagulantes y/o antiagregantes?
- Riesgo trombótico: ¿Qué complicaciones isquémicas pueden surgir a partir de la interrupción de los antitrombóticos?
- Terapia puente: ¿Tiene el paciente un riesgo isquémico tan elevado que luego de la suspensión del antitrombótico oral requiere la administración de un agente parenteral con vida media más reducida antes del procedimiento?

De manera resumida, los procedimientos con menor riesgo hemorrágico incluyen los dentales (extracciones, biopsias y cirugías periodontales), cirugías menores dermatológicas, estudios endoscópicos diagnósticos sin disrupción de la mucosa planeada, cateterismo cardíaco diagnóstico, colocación de accesos venosos, cirugía de cataratas y sutura de heridas superficiales. (150) Estos procedimientos por lo general presentan un riesgo de sangrado menor del 1,5% y podrían realizarse sin suspender los antitrombóticos. (151, 152)

Por otra parte, los pacientes con mayor riesgo trombótico incluyen aquellos con FA e historia de evento cerebrovascular reciente o puntaje $CHADS_2$ de 5-6, TEV reciente (últimos tres meses), prótesis mecánicas en posición mitral, prótesis mecánicas en posición aórtica que no sean bidisco, o bidisco con antecedentes de embolias, y colocación reciente de *stents* coronarios (menos de 1 mes para los *stents* convencionales y 6 meses para los liberadores de drogas). (150, 153-157) Este grupo de pacientes son los principales candidatos a necesitar terapia puente previo a un procedimiento invasivo programado.

La estrategia de suspensión dependerá a su vez del tipo de antitrombótico que se encuentra recibiendo el paciente: antiagregantes, anticoagulantes.

Antiagregantes

En pacientes que se encuentran recibiendo aspirina en forma crónica (por antecedente de IAM, ACV, enfermedad coronaria, carotídea o arterial periférica), un metaanálisis publicado recientemente en el Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca de la SAC mostró que la suspensión previa a la cirugía no se asoció con incremento significativo de los eventos isquémicos, pero sí con una disminución de los sangrados mayores. (158) Por lo tanto, se recomienda la suspensión de la aspirina antes de un procedimiento programado.

Más complejo resulta el manejo perioperatorio de los pacientes con DAPT luego de la colocación de *stent*. Idealmente, las cirugías electivas deberían ser diferidas hasta que el paciente de riesgo trombótico alto cambie su condición a riesgo bajo. Cuando el procedimiento no puede diferirse y el riesgo hemorrágico obligue a suspender la DAPT, por lo general se debería continuar con aspirina y discontinuar temporalmente el inhibidor del ADP. (159) Si bien en los pacientes con riesgo trombótico muy alto (p. ej., colocación reciente de *stent* en el tronco de la coronaria izquierda) se han evaluado terapias puente con anticoagulantes y antiagregantes IV, no hay evidencia convincente que demuestre su eficacia. (160-164).

El tiempo sugerido para la discontinuación de los antiplaquetarios previo a un procedimiento es de 5 días para la aspirina, el clopidogrel y el ticagrelor, mientras que para el prasugrel es de 7 días. (165)

Anticoagulantes

En los pacientes que reciben AVK y requieren una hemostasia normal previo a un procedimiento, el tiempo estimado de suspensión de las drogas es de 5 días para la warfarina y de 3 días para el acenocumarol, con el objetivo de alcanzar una RIN < 1,5. (166) Cuando el riesgo trombótico es bajo o intermedio, no es necesario realizar terapia puente, (18) mientras que los pacientes con mayor riesgo deben recibir HBPM o HNF hasta el momento de la cirugía. (150, 166)

Debido a que los NACO presentan una vida media relativamente corta y un efecto más predecible, su discontinuación puede realizarse más cercana al procedimiento programado y no requieren habitualmente terapia puente con agentes parenterales. (150, 167) Se recomienda su interrupción 2 a 3 vidas medias antes de procedimientos con riesgo de sangrado promedio y 4 a 5 vidas medias previo a cirugías con riesgo alto de sangrado. (150, 167)

En la Tabla 13 se detalla el momento sugerido para la suspensión de los anticoagulantes.

Tabla 13. Momento sugerido para la suspensión de los anticoagulantes

Anticoagulante	ClCr (ml/min)	Riesgo bajo de sangrado (horas)	Riesgo alto de sangrado (horas)
HNF			
Intravenosa	–	1,5-3	1,5-3
Subcutánea	–	8-10	8-10
HBPM			
Dosis profiláctica	–	12	12
Dosis terapéutica	–	24	24
Fondaparinux			
Dosis profiláctica	–	24	24
Dosis terapéutica	–	48-72	48-72
AVK			
Acenocumarol	–	Podrían no	72
Warfarina	–	suspenderse si RIN < 3	120
NACO			
Dabigatrán	≥ 80	24	48
	≥ 50 a < 80	24-48	48-72
	≥ 30 a < 50	48-72	96
Apixabán, rivaroxabán, edoxabán	≥ 30	24	48
	< 30	48	72

ClCr: *Clearance* (depuración) de creatinina. HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. AVK: Antagonistas de la vitamina K. NACO: Nuevos anticoagulantes orales.

Recomendaciones para la suspensión de antitrombóticos en procedimientos invasivos programados

	Clase	Nivel de evidencia
– Cada caso debe ser evaluado por separado considerando riesgo isquémico y riesgo de sangrado de la intervención.	I	A
– Se sugiere suspender la HNF entre 1 y 2 vidas medias (90 a 180 minutos) previo al procedimiento.	I	A
– Las HBPM y el fondaparinux deben suspenderse 12 a 24 horas y 24 a 72 horas previo al procedimiento, respectivamente, teniendo en cuenta el riesgo de sangrado del procedimiento y la función renal.	I	A
– El acenocumarol y la warfarina deben suspenderse 3 y 5 días antes del procedimiento, respectivamente, y se debe considerar eventual terapia puente con HBPM de acuerdo con el riesgo trombótico.	I	A
– En pacientes que reciben aspirina en forma crónica se recomienda suspenderla antes de la cirugía no cardíaca.	I	A
– El clopidogrel y el ticagrelor deben suspenderse 5 días antes del procedimiento, y el prasugrel, 7 días antes.	I	B
– El dabigatrán debe suspenderse entre 1 y 4 días previo al procedimiento, mientras que apixabán y rivaroxabán deben suspenderse 1 a 3 días antes, teniendo en cuenta el riesgo de sangrado del procedimiento y la función renal.	I	B
– Los NACO no requieren terapia puente con HBPM previo a un procedimiento.	I	B

HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. NACO: Nuevos anticoagulantes orales.

MANEJO DEL EPISODIO DE SANGRADO

El manejo de cualquier tipo de sangrado tiene principios generales, los cuales se describen a continuación considerando el o los fármacos involucrados en el episodio. En la siguiente sección se profundiza en cuestiones específicas según el órgano primariamente afectado por el sangrado. Se seleccionaron los órganos/sitios más frecuentemente afectados (aparato digestivo y sitio de punción) o cuyas consecuencias fueran más graves (sangrado intracraneal).

MANEJO GENERAL DEL EPISODIO DE SANGRADO

Ante cualquier episodio de sangrado se debe evaluar el contexto clínico en el que se produce, qué consecuencias hemodinámicas le genera al paciente y bajo qué tratamiento antitrombótico se encuentra.

Como se vio previamente, según la clasificación de sangrado BARC (excluyendo a los pacientes poscirugía de revascularización miocárdica) dividimos a los sangrados en:

- Tipo 1: Sangrado que no motiva la consulta del paciente, ni hospitalización ni estudios. El paciente puede suspender los antitrombóticos por su cuenta.
- Tipo 2: Cualquier sangrado que no cumpla criterios de tipo 3, 4 o 5, pero con al menos uno de los siguientes: 1) requiere intervención médica no quirúrgica, 2) lleva a la hospitalización o 3) requiere evaluación inmediata.
- Tipo 3:
  - 3a: Sangrado con descenso de la hemoglobina de 3-5 g/dl o alguna transfusión.
  - 3b: Sangrado con descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl, sangrado que requiere compresión, intervención quirúrgica o taponamiento.
  - 3c: Sangrado intraocular o intracraneal.

En líneas generales, la mayoría de los sangrados tipo 1 y 2 se pueden manejar sin suspender la terapia antitrombótica en los pacientes que tienen riesgo alto de trombosis. En aquellos con menor riesgo trombótico se puede suspender por un período corto, tratando de reiniciarlos tan pronto como sea posible. Los sangrados tipo 3 requieren suspensión de los antitrombóticos y en la mayoría de los casos reversión de ellos.

Manejo general del sangrado agudo (en todos los casos)

1. Evaluar el estado hemodinámico (presión arterial, frecuencia cardíaca, ritmo diurético, estado de conciencia, isquemia miocárdica secundaria, etc.).
2. Solicitar análisis de laboratorio que incluya hemograma completo con recuento de plaquetas, prueba de función renal, niveles de anticoagulación y grupo sanguíneo.
3. Revisar el horario de la última toma de los antitrombóticos.
4. Revisar la presencia de interacciones farmacológicas.
5. Evaluar si el sitio de sangrado es compresible o no y si es factible de ser abordado quirúrgicamente.

Sangrado mayor

1. Suspender la anticoagulación y la terapia antiplaquetaria.
2. Si existen signos de hipoperfusión, aportar coloides, plasma fresco congelado (PFC) (como expansor de volumen) con el fin de mantener una adecuada perfusión y ritmo de diurético.
3. Evaluar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.
4. Revertir la acción de los fármacos antiplaquetarios/antitrombóticos según su mecanismo de acción (Tabla 14).
5. Si el sangrado es rápido y en presencia de inestabilidad persistente, se debe evaluar una intervención quirúrgica/endovascular para detener el sangrado.

Las recomendaciones de resucitación en pacientes con *shock* hemorrágico y sangrado en curso han evolucionado en los últimos años. (168) Si bien la mayoría de la información proviene de pacientes con *shock* hemorrágico secundario a politrauma, algunos principios básicos se extrapolan a pacientes con sangrados de otras causas. Tradicionalmente, la conducta era la infusión rápida de grandes volúmenes de líquidos para normalizar la presión arterial y el volumen minuto. Sin embargo, esta resucitación liberal tiene consecuencias no deseadas. El aumento de la presión arterial y del volumen minuto generado por la expansión aumentan la pérdida sanguínea por varios mecanismos: reducen la vasoconstricción refleja aumentando el flujo sanguíneo al sitio del sangrado; el aumento del sangrado remueve los coágulos extravasculares; la hemodilución disminuye la concentración de factores de la coagulación, plaquetas y glóbulos rojos. (169, 170) Estos datos sumados a la experiencia clínica reciente apoyan una estrategia inicial menos agresiva, con más tolerancia a menores valores de presión arterial hasta que el sangrado sea controlado (hipotensión controlada). (168) Las ventajas de esta estrategia son menor sangrado, hemostasia más rápida y mejor preservación de la coagulación nativa. Las limitaciones se centran en el hecho de que se desconoce cuánto tiempo debe mantenerse la hipotensión controlada y las consecuencias que este período de hipoperfusión pudiera tener en pacientes con enfermedad vascular. (168)

Transfusión de glóbulos rojos

Hasta un 10% de los pacientes cursando un SCA reciben transfusión de glóbulos rojos durante la internación. (4) Más allá del riesgo del episodio de sangrado, la necesidad de transfusión eleva 3-4 veces la mortalidad y el reinfarto. (4, 171, 172) Si bien este aumento de los eventos adversos es multifactorial, en parte se atribuye a un aumento de la reactividad plaquetaria postransfusión. (173)

Existe controversia sobre el umbral de hemoglobina por debajo del cual se justifica la transfusión. Existen dos estrategias:

Tabla 14. Medidas para revertir el efecto antitrombótico

Agente antitrombótico	Indicación
Warfarina / acenocumarol	Deben recibir vitamina K IV en dosis de 5 a 10 mg cada 12 horas (dosis total 25 mg). Concomitantemente debe administrarse: 1) PFC corrige la coagulopatía por factores K dependientes pero demora entre 12 y 32 horas; o 2) CCP que contiene concentrados de factores K dependientes, antitrombina III, proteína C y S y protrombina y revierte la coagulación en 15 a 30 minutos. Se prefiere sobre el uso del PFC. La dosis es de 25 a 50 UI/kg.
HNF	Se debe administrar 1 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI de heparina lográndose una reversión completa en minutos.
HBPM	
– Enoxaparina	Sulfato de protamina antagoniza el 20% del efecto sin acción sobre el efecto anti-Xa. Es razonable utilizarlo si la última dosis fue administrada < 8 horas con función renal conservada y hasta 12 horas en caso de disfunción renal.
– Fondaparinux	No posee antídoto.
NACO	
– Medidas generales	Carbón activado dentro de las 2 horas de ingerido el comprimido. Las terapias de *bypass* como el factor VIIa recombinante en dosis de 40 a 80 µg/kg o el FEIBA 50 U/kg podrían considerarse ante un sangrado que comprometa la vida. La administración de CCP podría ser de utilidad.
– Dabigatrán	El dabigatrán puede ser eliminado con diálisis. El antídoto específico es el Idarucizumab, que en dosis de 5 g revierte el efecto en pocos minutos. Se encontrará disponible próximamente.
– Anti-Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán)	El antídoto específico para los inhibidores del factor Xa es el Andexanet alfa; aún no se encuentra disponible.
Fibrinoliticos	Crioprecipitados en dosis de 1 U/10 kg peso tratando de llevar el fibrinógeno al nivel hemostático ≥ 100 mg/dl o, en caso de que el sangrado no revierta con esta medida, se recomienda el uso de PFC para incrementar el nivel de factor V. En algunos casos, si este persiste, pueden utilizarse concentrados plaquetarios, ya que los productos de degradación del fibrinógeno generados pueden ejercer un efecto antiplaquetario.

PFC: Plasma fresco congelado. CCP: Concentrados de complejos protrombínicos. HNF: Heparina no fraccionada.HBPM: Heparina de bajo peso molecular. NACO: Nuevos anticoagulantes orales

– Liberal: hemoglobina < 9 g/dl.
– Restrictiva: hemoglobina < 7 g/dl.

En un metaanálisis que evaluó los estudios observacionales y un ensayo clínico aleatorizado en el que se evaluaron estas dos estrategias, la transfusión liberal se asoció con un aumento de la mortalidad en comparación con los pacientes transfundidos según la estrategia restrictiva o que no recibieron transfusiones (18,2% *vs.* 10,2%; RR 2,9, IC 95% 2,46-3,44; p < 0,001). (174) Este perjuicio parecería centrarse en los pacientes con hematocrito > 25%. (171, 174) En la iniciativa CRUSADE en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, los pacientes con hematocrito < 24% que recibieron transfusión de glóbulos rojos tuvieron mejor sobrevida que los no transfundidos. (175)

De modo que, si bien no existe evidencia sólida, pareciera que la transfusión de glóbulos rojos debería limitarse a pacientes con hemoglobina < 7 g/dl y/o descompensación hemodinámica (estrategia restrictiva).

Recomendaciones para el manejo general del episodio de sangrado y la transfusión de glóbulos rojos

	Clase	Nivel de evidencia
– En la mayoría de los pacientes con riesgo isquémico alto y sangrados BARC tipo 1 y 2 es razonable no suspender la medicación antitrombótica.	**IIa**	**C**
– En los pacientes con sagrados BARC tipo 3 es razonable la suspensión de la medicación antitrombótica y eventualmente la reversión de su efecto.	**IIa**	**C**
– La estrategia restrictiva (hemoglobina < 7 g/dl) para la transfusión de glóbulos rojos en el contexto de síndromes isquémicos agudos podría ser preferible sobre la estrategia liberal.	**IIb**	**B**

Tratamiento del sangrado con antiplaquetarios

El principal efecto adverso de la antiagregación plaquetaria es claramente el sangrado. Obviamente, la conducta lógica frente al sangrado es la suspensión de la antiagregación. Sin embargo, la suspensión del tratamiento antitrombótico frente a sangrados menores puede ser más complicada que su continuación. En el contexto de un SCA, este riesgo de la suspensión del tratamiento es más crítico mientras más reciente sea el implante de un *stent*, pero probablemente persista siempre, por lo que deberán evaluarse cuidadosamente los riesgos de la suspensión. (176)

Cuando el sangrado es importante, muchas veces no queda otra salida que la suspensión transitoria o definitiva del tratamiento antiplaquetario, pero cuando el sangrado no se resuelve a pesar de la suspensión se requiere una medida activa. La más usada es la transfusión de plaquetas. Cabe recordar que tanto el clopidogrel como el prasugrel son inhibidores irreversibles de las plaquetas, por lo que su efecto se mantiene más allá de que la droga activa se haya eliminado porque las plaquetas quedan inactivas y la agregación plaquetaria se recupera con las nuevas plaquetas que la médula ósea va formando. Las plaquetas transfundidas van a ser activas si ya se eliminaron los metabolitos activos de la dihidropiridina. El ticagrelor, en cambio, es reversible, por lo que la plaqueta puede volver a ser activa cuando se elimina la droga.

Más allá de estas disquisiciones, las transfusiones de plaquetas se utilizan para detener el sangrado bajo antiagregación plaquetaria, aunque sin gran evidencia que justifique su uso. Más aún, para el sangrado más temido, la hemorragia cerebral, un reciente estudio controlado mostró peor evolución con transfusiones de plaquetas frente al tratamiento de sostén, fundamentalmente por el incremento de eventos trombóticos en el grupo tratado. (177) Los autores del estudio en cuestión (PATCH) sugieren no utilizar transfusiones de plaquetas profilácticas por riesgo de sangrado y reservar la indicación para sangrados activos incoercibles.

Tratamiento del sangrado con anticoagulantes

Parenterales

El mecanismo de acción y la vida media de la HNF y la HBPM tienen algunas diferencias. La HNF tiene la ventaja de una vida media corta (1 hora), por lo que una vez suspendida su acción se mantiene por poco tiempo. En caso de que sea necesario se cuenta con la protamina, que revierte totalmente la actividad de la heparina cuando se administra en dosis equimolar (1 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI de heparina) en minutos.

En cambio, la vida media de las HBPM es más larga (3 horas) con una duración de efecto más prolongada (cerca de 12 horas para la enoxaparina) y que depende de la función renal. Por otro lado, el sulfato de protamina solo revierte parcialmente su efecto, ya que revierte totalmente la actividad antitrombínica, pero de forma incompleta el efecto anti-X.

Orales

El riesgo de sangrado en pacientes que reciben AVK aumenta significativamente cuando la RIN es mayor de 4,5. No existe un agente específico para revertir el efecto anticoagulante de estos agentes; sin embargo, la vitamina K, el PFC, los concentrados de complejos protrombínicos (CCP) y el factor VII activado recombinante pueden administrarse para restaurar la coagulación, aunque los dos últimos pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

En ausencia de sangrado, los pacientes con RIN entre 4,5 y 10 que reciben vitamina K recuperan niveles subterapéuticos de RIN más rápidamente que los que no la reciben, sin diferencias en eventos isquémicos ni hemorrágicos. (178-181) Considerando que el riesgo de sangrado con RIN > 10 es muy alto, se justificaría la administración rutinaria de vitamina K.

En caso de sangrado mayor se debe utilizar una combinación de vitamina K IV en infusión lenta con un agente de reversión rápida (PFC, CCP o factor VII activado recombinante). (182) Si bien el PFC es el más ampliamente utilizado, los CCP son más efectivos en recuperar niveles subterapéuticos de RIN, no requieren pruebas de compatibilidad, son viralmente inactivos y se pueden infundir en 15-30 minutos. (107) Por otro lado, los CCP se asocian con menor riesgo trombótico que el factor VII activado recombinante, que solo debería utilizarse ante la falta de disponibilidad de los primeros. (107)

A pesar de que los NACO han demostrado que disminuyen el riesgo de sangrado que compromete la vida (particularmente el intracraneal), el riesgo de complicaciones hemorrágicas sigue siendo un motivo de preocupación. (183) La vida media relativamente corta de estos fármacos hace que la mayoría de los episodios se puedan manejar solo con su suspensión, ya que su efecto desaparece en 12-24 horas desde la última dosis.

La medición de niveles de anticoagulación puede ser útil cuando ocurre un evento de sangrado mayor, aunque algunas de las pruebas no se encuentran fácilmente disponibles (Tabla 15). Los NACO tienen mayor dispersión en los resultados de las pruebas de coagulación para definir puntos de corte, lo que dificulta la interpretación del nivel anticoagulación. A pesar de estas limitaciones, un tiempo de trombina (TT) normal en presencia de un sangrado en pacientes que reciben dabigatrán prácticamente descarta que el fármaco esté teniendo un papel importante en el episodio.

Tabla 15. Pruebas de laboratorio utilizadas para la medición de los niveles de anticoagulación

Anticoagulante	Prueba de preferencia	Prueba alternativa (resultados variables)
Warfarina y acenocumarol	RIN	TP
Dabigatrán	ECT o dTT	APTT/TT
Rivaroxabán	Anti-Xa	TP
Apixabán	Anti-Xa	dTP
Edoxabán	Anti-Xa	TP/APTT

RIN: Razón internacional normatizada. TP: Tiempo de protrombina. ECT: Tiempo de coagulación de ecarina. dTT: Tiempo de trombina diluida. APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado. TT: Tiempo de trombina. dTP: Tiempo de protrombina diluida.

En sangrados moderados con hipotensión arterial sistólica u otro cambio significativo de los signos vitales se requiere resucitación con líquidos y posiblemente transfusión de elementos sanguíneos, especialmente PFC como donante de factores. La administración de carbón activado puede colaborar a disminuir la absorción si se administra cercano a la toma de la última dosis (< 2 horas) de los NACO.

Se puede considerar la hemodiálisis para eliminar el dabigatrán, aunque los datos son poco consistentes y se reserva para intoxicaciones graves con sangrado amenazante para la vida. La diálisis no es efectiva para eliminar inhibidores de factor Xa, por su alta unión a proteínas.

Para sangrados graves con riesgo vital se pueden administrar CCP. El factor VII recombinante activado también puede considerarse en estos casos extremos.

Recientemente se han desarrollado antídotos específicos para el dabigatrán (idarucizumab) y para los inhibidores del factor Xa (andexanet alfa), cuyos primeros resultados en pacientes fueron auspiciosos. (184, 185)

Idarucizumab: Es un anticuerpo monoclonal que se liga específicamente tanto al dabigatrán libre en plasma como al unido a la trombina, neutralizando su efecto anticoagulante y revirtiendo rápidamente los parámetros alterados de la coagulación a los niveles basales. (185) En 2015 se publicaron los resultados preliminares del estudio RE-VERSE AD (The Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran), que utilizó idarucizumab en dos grupos de pacientes tratados con dabigatrán: sangrado activo con compromiso de vida (grupo A, 51 pacientes) y sin sangrado activo pero con indicación de procedimientos invasivos de urgencia (grupo B, 39 pacientes). (185) El estudio se realizó en una cohorte porque se consideró no ético incluir un grupo control sin tratamiento activo. El idarucizumab revirtió rápida y completamente el efecto del dabigatrán en el 88% al 98% de los pacientes con tiempos de coagulación prolongados basalmente. En el grupo A se constató el cese del sangrado en el 74% de los pacientes y en el grupo B se reportó hemostasia intraoperatoria normal en el 92%. Cinco pacientes presentaron complicaciones trombóticas, aunque ninguno de ellos había reiniciado el tratamiento anticoagulante. A partir de estos resultados, la FDA y varios países de Europa aprobaron su uso en pacientes que requieran reversión urgente del dabigatrán y se espera que esté disponible próximamente en nuestro país.

Andexanet alfa: Es un factor Xa humano recombinante modificado para la inactivación de su sitio catalítico. (184) Por lo tanto, no tiene actividad coagulante pero retiene su capacidad de ligarse a los inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán, rivaroxabán y enoxaparina) y desviarlos de su objetivo, el factor Xa endógeno. Recientemente se publicó un análisis preliminar del ensayo ANNEXA-4 (The Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors), que evalúa el uso del andexanet en bolo y luego en infusión durante 2 horas en pacientes que estén recibiendo un inhibidor del factor Xa y presenten sangrados mayores con compromiso vital. (184) Se evaluaron hasta el momento 67 pacientes, de los cuales solo 47 cumplieron las condiciones requeridas de nivel circulante de antifactor Xa para evaluar la efectividad del antídoto. La mayoría de los pacientes se encontraban recibiendo rivaroxabán o apixabán, y los sitios de sangrado más frecuentes fueron gastrointestinal e intracraneal. El andexanet redujo significativamente los niveles de antifactor Xa, logrando una hemostasia efectiva en el 79% de los pacientes dentro de las 12 horas. El 18% presentó algún evento trombótico como complicación. Si bien estos resultados abren una expectativa en la comunidad médica para poder utilizarlos en la vida diaria, al momento se espera la aprobación de las entidades reguladoras.

Tratamiento del sangrado con trombolíticos

En el caso de un sangrado mayor que amenace la vida o intracraneal se debe suspender inmediatamente la infusión de líticos, anticoagulantes y antiplaquetarios.

La indicación primaria para revertir el efecto trombolítico son los crioprecipitados en dosis de 1 unidad/10 kg, tratando de llegar a un nivel de fibrinógeno mayor de 100 mg/dl. El uso de PFC estaría indicado para elevar

el nivel de factor V y, por último, en caso de no cesar el sangrado, algunos preconizan el uso de concentrados plaquetarios, ya que los productos de degradación del fibrinógeno que generan los trombolíticos producen disfunción plaquetaria.

El ácido aminocaproico es un antídoto específico de los fibrinolíticos. En adultos se aconseja usar 4-5 g diluidos en una hora y luego una infusión de 1 g/hora hasta controlar el sangrado. (186) Su uso podría activar los procesos trombóticos en curso y hay muy poca experiencia.

Recomendaciones para la reversión del efecto antitrombótico

	Clase	Nivel de evidencia
– El sulfato de protamina es el antagonista natural para la reversión del efecto de la HNF.	I	B
– Los CCP en adición a vitamina K IV son de elección sobre el PFC para la reversión del efecto de los AVK en sangrados mayores, por presentar menor riesgo de sobrecarga de volumen.	I	C
– Cuando esté disponible, se recomienda el uso de idarucizumab para el tratamiento de sangrados graves con riesgo vital en pacientes que se encuentren recibiendo dabigatrán.	I	C
– En ausencia de sangrado se sugiere la administración rutinaria de vitamina K para la reversión del efecto de los AVK cuando el valor de RIN es mayor de 10.	IIa	C
– Los crioprecipitados en dosis de 1 U/10 kg de peso son el antídoto natural para el tratamiento del sangrado por trombolíticos.	IIa	C
– Los CCP son de elección para el tratamiento del sangrado mayor por inhibidores del factor Xa.	IIa	C
– Ante la ausencia de idarucizumab y en presencia de sangrados con riesgo vital y/o asociado con sobredosis se puede considerar la diálisis para la reversión del efecto del dabigatrán cuando se detecte un exceso de su actividad anticoagulante (sea por dTT, ECT, TT o APTT).	IIb	C
– Si bien el sulfato de protamina solo revierte el 20% del efecto de las HBPM, es razonable administrarlo en casos de sangrado que amenaza la vida antes de las 8 horas de la última administración.	IIb	C
– En pacientes coronarios con sagrados mayores no se recomienda la transfusión rutinaria de plaquetas para la reversión del efecto antiplaquetario.	III	C

HNF: Heparina no fraccionada. CCP: Concentrados de complejos protrombínicos. PFC: Plasma fresco congelado. AVK: Antagonistas de la vitamina K. RIN: Razón internacional normatizada. dTT: Tiempo de trombina diluida. ECT: Tiempo de coagulación de ecarina. TT: Tiempo de trombina. APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado. HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

TRATAMIENTO DEL SANGRADO SEGÚN EL ÓRGANO AFECTADO EN RELACIÓN CON EL CUADRO CLÍNICO DE BASE

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Epidemiología del sangrado

El uso de medicación anticoagulante en forma crónica ha tenido un crecimiento exponencial en las dos últimas décadas, en concordancia con un incremento de la FA. La warfarina es la droga que se utiliza con mayor frecuencia y por consecuencia la más estudiada en relación con el riesgo de HIC. El 9% al 14% de las HIC se producen en pacientes que reciben anticoagulantes orales y el riesgo anual de sangrado de esta población es del 0,3% al 3,7% cuando la RIN se encuentra entre 2 y 4,5. (187, 188)

La HIC en pacientes con tratamiento anticoagulante presenta una morbilidad y una mortalidad elevadas, superando esta última el 50% en algunas series. (4) Las condiciones que aumentan el riesgo de HIC en pacientes que van a ser anticoagulados deben tenerse en cuenta a la hora de decidir la terapia antitrombótica (Tabla 16). (189-192)

En un metaanálisis que incluyó a 37.815 pacientes con SCA sometidos a terapia antitrombótica, solo 135 casos (0,4%) presentaron un cuadro de HIC. Las localizaciones más frecuentes fueron: intracerebral (50%), subdural (31%), subaracnoidea (18,5%) e intraventricular (11%). Los factores asociados con mayor riesgo son la edad avanzada, el antecedente de ACV, la HTA sistólica no controlada y el número de agentes antitrombóticos utilizados. Las hemorragias de localización intracerebral tuvieron una mortalidad del 33%. (193)

En los pacientes con TEP, el uso de terapia trombolítica se asoció con una tasa mayor de HIC en comparación con la terapia anticoagulante. Aunque con esta terapia la mortalidad fue menor, debería utilizarse solo en pacientes con eventos graves (inestabilidad hemodinámica y disfunción ventricular derecha). (17)

Tabla 16. Factores de riesgo para hemorragia intracraneal en pacientes anticoagulados

Establecidos
Edad > 75 años
HTA (especialmente sistólica > 160 mm Hg)
Historia de enfermedad cerebrovascular
Intensidad de anticoagulación
Posibles
Uso concomitante de aspirina
Variabilidad de la RIN
Angiopatía amiloidea
Tabaquismo
Alcoholismo
Diabetes
Enfermedad cardíaca grave
Hepatopatía
Malignidad
Criterios de imagen y genéticos
Leucoaraiosis detectada por tomografía computarizada o resonancia magnética
Microsangrados en la resonancia magnética
APOε genotipo II o IV

HTA: Hipertensión arterial. RIN: Razón internacioal normatizada. APO: Apolipoproteína.

Tipos de hemorragia intracraneal en pacientes con drogas antitrombóticas

La HIC puede manifestarse en los pacientes anticoagulados como sangrados extraaxiales (hematoma subdural o extradural) o intraaxiales (hematoma intraparenquimatoso, hemorragia subaracnoidea o intraventricular). En todos los casos es necesaria la suspensión y reversión inmediata de la anticoagulación para limitar la extensión del sangrado, lo cual se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. (194) En la hemorragia cerebral aguda se ha objetivado que en las primeras 6-24 horas del evento existe un sangrado activo, con aumento del tamaño del hematoma en un 10% a un 15% de los pacientes. Menos de un 5% de los pacientes pueden seguir presentando incremento del sangrado a partir de las 24 horas hasta las 2 primeras semanas. (195) Los pacientes con sangrado cerebral que están bajo tratamiento anticoagulante y que este no se suspende pueden presentar un aumento del sangrado del 50% en las primeras 24 horas. (195) La limitación del sangrado dentro de las primeras 24-48 horas se debe a que durante la fase más temprana de cicatrización (fase inflamatoria), la formación y el mantenimiento de un trombo controla el volumen del sangrado. Los anticoagulantes interfieren en la cascada de la coagulación y no permiten la formación del trombo. A las 48 horas se produce la fase fibroblástica con la migración de fibroblastos, angiogénesis y contracción de la cicatriz, con lo que la cicatrización ya no depende tanto de la coagulación. (195) En el caso de los sangrados extraaxiales (subdural o extradural), la persistencia de la terapia anticoagulante o antiagregante se asoció con un riesgo mayor de aumento del sangrado y, por consiguiente, de deterioro neurológico.

Los pacientes con HIC tienen una tasa elevada de TEV asociadas con su falta de movilidad. (196) Es importante tener en cuenta estas complicaciones, y una vez estabilizado el sangrado inicial, comenzar con heparina en dosis de profilaxis para TVP.

Manejo inicial de la hemorragia intracraneal

El paciente debe estar en un áambito de cuidados críticos con monitorización no invasiva de la presión arterial, del ritmo cardíaco y saturometría de pulso.

Los signos clínicos que sugieren una HIC son signos de déficit focal (hemiparesia, afasia, ataxia, trastornos visuales o hemihipoestesia), cefalea o deterioro del sensorio.

El manejo inicial incluye el ABCD de los pacientes neurológicos agudos (195):

1. Evaluar la protección de la vía aérea (***A****irway*): los pacientes con deterioro del estado de conciencia (Escala de Glasgow ≤ 8) deben ser intubados para prevención de episodios de broncoaspiración.
2. Mantener una respiración adecuada (***B****reathing*), con una saturación de oxígeno ≥ 95%.
3. Estado de circulación adecuado (***C****irculation*), evitando la HTA como mecanismo de aumento del sangrado durante las primeras horas.
4. Evaluación del déficit (***D****eficit*) neurológico.

Estudios complementarios

- Laboratorio con hemograma, recuento de plaquetas, uremia, creatinina, ionograma, glucemia, TP, APTT y RIN (en caso de recibir AVK).
- Solicitar TC de cerebro con contraste a fin de determinar localización y extensión del sangrado. El uso de contraste permite determinar la presencia del signo de la mancha, el cual predice un aumento del volumen del hematoma.

Tratamiento médico

- Una vez concluido el ABCD inicial, evaluar requerimiento de protección de la vía aérea y colocación de sondas (nasogástrica y vesical).
- Cabecera a 30 grados.
- Tratamiento de la hipertermia con paracetamol y medios físicos.
- La hidratación parenteral debe realizarse con soluciones isotónicas a fin de evitar trastornos electrolíticos como la hiponatremia, que puede pueden contribuir a un deterioro neurológico por aumento del edema. Generalmente se utiliza solución fisiológica al 0,9%.
- Deben corregirse tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia porque ambas se asocian con peor pronóstico. Deben suspenderse las drogas anticoagulantes y revertirse su efecto en el menor tiempo posible (véase Tabla 14). (197, 198)
- No hay evidencia de la utilidad de la transfusión de plaquetas en los pacientes con antiagregantes. (177)
- Control estricto de la presión arterial tratando de mantener una presión arterial sistólica menor de 140 mm Hg en pacientes con sangrados pequeños y moderados. En los pacientes con sangrados extensos o signos de hipertensión endocraneana se debe intentar mantener una adecuada presión de perfusión > 60 mm Hg. La droga de elección para el manejo de la presión arterial es el labetalol en dos bolos de 10 a 20 mg. En caso de que sea necesario posteriormente a estos, iniciar infusión continua de labetalol a 2 mg/min. Si no se puede utilizar labetalol, iniciar tratamiento con nitroprusiato de sodio en dosis de 0,1 a 10 μg/kg/min.
- En caso de que el paciente presente convulsiones, iniciar tratamiento con levetiracetam con dosis de carga de 1.500 a 3.000 mg por vía oral o IV. Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir una dosis de carga no mayor de 1.000 mg. La dosis de mantenimiento es de 1.000 a 1.500 mg día ajustada a función renal. Como alternativa puede utilizarse difenilhidantoína en dosis de carga de 18 mg/kg. La dosis de mantenimiento es de 300 mg/día.
- Durante las primeras 48 horas pueden utilizarse medias de compresión neumática para profilaxis de TVP. Después de 48 horas puede iniciarse HBPM o HNF en dosis profilácticas.
- En todos los casos debe realizarse la consulta con neurocirugía por la posibilidad de que el paciente requiera una evacuación del sangrado o la colocación de un drenaje ventricular externo.

Indicaciones de neurocirugía de urgencia

- Sangrado intraventricular con hidrocefalia aguda.
- Hematoma subdural o epidural no laminar con efecto de masa o desplazamiento de la línea media.
- Hematoma del cerebelo > 3 cm de diámetro con compresión del cuarto ventrículo e hidrocefalia.
- Hematoma lobar con deterioro del estado neurológico.

Momento de reinicio de la terapia antitrombótica luego de una hemorragia intracraneal

Respecto de cuándo iniciar la terapia antitrombótica luego de una HIC, ello depende de las siguientes variables:

1. Riesgo tromboembólico.
2. Riesgo de recurrencia de la HIC.
3. Tipo de terapia a instituir (antiagregación simple, doble o anticoagulación).
4. Magnitud y localización del sangrado inicial.
5. Si el paciente requirió neurocirugía por el sangrado.

Evaluaremos estas variables en cada una de las situaciones clínicas para indicar una terapia antitrombótica.

Fibrilación auricular

Los pacientes que han tenido un hematoma intracerebral tienen una tasa de recurrencia del 2% al 3%; esto representa un incremento de 10 veces del riesgo relativo y 2 veces del riesgo absoluto en comparación con la población general. (199) En el caso de los pacientes con un hematoma cerebral es necesario esperar su reabsorción con control por TC si se decide reiniciar los anticoagulantes orales. Las condiciones que predisponen a una mayor recurrencia del sangrado y menor beneficio de la terapia anticoagulante son la presencia de un hematoma lobar, sospecha de angiopatía amiloidea, más de 5 microsangrados en la RM, HTA no controlada, malos controles de anticoagulación previos, riesgo bajo de eventos embólicos medidos por $CHADS_2$ y CHA_2DS_2(VASc). Los factores

que favorecen indicar nuevamente los anticoagulantes orales son la presencia de hemorragia profunda, menos de 5 microsangrados en la RM, trombo intracardíaco, controles adecuados de coagulación previos y riesgo tromboembólico alto medido por $CHADS_2$ y CHA_2DS_2(VASc). (25, 26)

En el caso de los pacientes con sangrados extraaxiales (subdural o epidural), si son laminares, esperar 4 semanas con control por TC de la reabsorción antes de iniciar la anticoagulación. En el caso de haber requerido tratamiento quirúrgico, no iniciar anticoagulación oral antes de los 14 días.

En ambos casos es aconsejable iniciar anticoagulación con HNF por vía IV y luego iniciar lentamente el pasaje a los anticoagulantes orales. (200)

En los estudios clínicos, los NACO mostraron una tasa menor de sangrado; sin embargo, los datos en relación con el riesgo de recurrencia del sangrado con estas drogas son escasos.

Los pacientes a los cuales no se les reinstauran los anticoagulantes orales deben quedar antiagregados con AAS 100 mg día.

Prótesis valvulares

Los pacientes con válvulas mecánicas requieren la anticoagulación oral a largo plazo independientemente del riesgo de recurrencia de la HIC. El riesgo trombosis valvular y embolia en estos pacientes depende del tipo de válvula, de la localización (posición mitral o aórtica) y de factores de trombosis o embolia asociados (FA, disfunción ventricular izquierda, embolias previas y estados procoagulantes).

Los pacientes con válvulas mecánicas en posición mitral deben ser evaluados con ecocardiograma durante el tiempo de suspensión de la anticoagulación para monitorizar la función valvular. La anticoagulación en estos pacientes se reinicia generalmente a la semana con heparina IV o HBPM y un lento pasaje a los anticoagulantes orales (AVK) a partir de los 14 días posteriores al sangrado. Este grupo de pacientes tienen un riesgo alto de complicaciones de embolia o trombosis valvular. (201, 202)

Los pacientes con válvulas mecánicas en posición aórtica tienen un riesgo menor de complicaciones, por lo cual pasadas las 48 horas iniciales del sangrado se inicia terapia antiagregante con aspirina y se difiere entre 2 y 3 semanas el inicio de anticoagulación, con dependencia del sangrado y la monitorización de la válvula con el ecocardiograma. (201, 202)

En el caso de las válvulas biológicas, estas no requieren la anticoagulación oral a largo plazo y se puede iniciar la antiagregación en 3 a 7 días, con dependencia del volumen del sangrado cuando no requirió tratamiento quirúrgico. Los pacientes sometidos a neurocirugía idealmente deben iniciar la terapia antiagregante después de 7 a 14 días.

Síndrome coronario agudo

En los pacientes con SCA existe un riesgo inicial de sangrado relacionado con las drogas que se utilizan durante la angioplastia. Esta complicación debe ser sospechada en todo paciente que posteriormente al procedimiento presenta signos de compromiso neurológico. En estos casos, si se confirma el sangrado, se debe suspender toda terapia antitrombótica, normalizar los parámetros de coagulación y compensar al paciente. Luego de las 48 horas y con una imagen de cerebro de control que muestre el cese del sangrado se puede iniciar profilaxis antitrombótica y a los 7 días comenzar la antiagregación con AAS u otro antiagregante teniendo en cuenta el riesgo isquémico del paciente y el tipo de *stent* implantado. (193)

Una vez pasado el período agudo y con el inicio de la reabsorción del sangrado, el riesgo de eventos coronarios en pacientes con *stent* implantado es mayor que el riesgo de recurrencia de la HIC. La antiagregación plaquetaria puede reiniciarse a partir de los 14 días en monoesquema o doble esquema extrapolando los hallazgos del WOEST. Al ser pacientes de riesgo alto de sangrado, solo puede indicarse clopidogrel si fuese necesario. (193)

Los pacientes con *stent* coronario liberador de fármacos y FA que han tenido una HIC deben quedar con doble esquema con clopidogrel y anticoagulación oral, con RIN ajustada entre 2 y 3. Usar triple esquema aumenta sustancialmente el riesgo de sangrado. (203)

Tromboembolia pulmonar

En el caso de los pacientes con TEP masiva, asociada con inestabilidad hemodinámica y disfunción aguda del ventrículo derecho, el tratamiento trombolítico de la TEP es esencial para salvar la vida del paciente. Los trombolíticos se asocian con una tasa mayor de HIC. En los pacientes que presentan signos de compromiso neurológico luego de la trombólisis debe realizarse una TC de cerebro de urgencia y, si se confirma el sangrado, controlar los trastornos de la coagulación y estabilizar al paciente desde el punto de vista neurológico. En caso de que el paciente no responda al tratamiento trombolítico, en centros de alta complejidad se puede evaluar la embolectomía quirúrgica de urgencia. (204)

Los pacientes con TEP segmentaria que no tienen signos de gravedad y luego de iniciar la anticoagulación presentan una HIC, deben ser evaluados, si se cuenta con la complejidad necesaria, para embolectomía quirúrgica o esperar 48 horas el cese del sangrado inicial para comenzar con heparina IV. Los pacientes con TEP subseg-

mentaria no requieren tratamiento anticoagulante y pueden quedar con heparina en dosis profiláctica a las 48 horas. En estos casos es importante evaluar la colocación de un filtro en la vena cava inferior. (205)

Recomendaciones para el tratamiento de sangrados en el sistema nervioso central

	Clase	Nivel de evidencia
– Los pacientes con sangrado intracerebral, subaracnoideo, subdural o extradural deben ser admitidos en una Unidad de Cuidados Críticos.	I	B
– Los hematomas intraparenquimatosos deben ser evaluados con la escala de NIHSS (gravedad del déficit) y con el puntaje ICH para establecer pronóstico.	I	B
– Los pacientes con sospecha de un evento neurológico, por la presencia de signos de déficit focal o deterioro del estado de conciencia, tienen que ser evaluados con una TC o RM de cerebro de urgencia.	I	A
– En los pacientes con sangrado intracerebral debe realizarse un control estricto de la presión arterial, con valores de presión arterial sistólica < 140 mm Hg.	I	A
– Los pacientes con foco motor moderado a grave o que no deambulen pueden recibir heparina profiláctica a las 48 horas del sangrado o usar botas de compresión neumática.	I	A
– La transfusión de plaquetas no está indicada en los pacientes que reciben antiagregación con aspirina o clopidogrel.	IIb	C

TC: Tomografía computarizada. RM: Resonancia magnética.

Recomendaciones para el tratamiento de sangrados en el sistema nervioso central: Indicaciones de cirugía de urgencia

	Clase	Nivel de evidencia
– Sangrado intraventricular con hidrocefalia aguda.	I	C
– Hematoma subdural o epidural no laminar con efecto de masa o desplazamiento de la línea media.	I	C
– Hematoma de cerebelo > 3 cm de diámetro con compresión del cuarto ventrículo e hidrocefalia.	I	B
– Hematoma lobar con deterioro del estado neurológico.	IIa	B

SANGRADO DIGESTIVO

Epidemiología del sangrado

El sangrado gastrointestinal es la principal causa de hemorragia en todos los espectros clínicos y la segunda causa de sangrado en la cardiología intervencionista detrás del sitio de punción. (206)

A su vez, el sangrado gastrointestinal es un predictor de riesgo independiente de mortalidad según señala una publicación reciente de un registro de angioplastia transluminal coronaria. (207) En la era moderna de *stents* liberadores de droga de última generación, y según la guía terapéutica NICE del Reino Unido, tiene una tasa de mortalidad del 10%, lo que resalta la importancia de este escenario clínico. (208)

El sangrado alto es más frecuente que el bajo, pero el sangrado bajo es de aparición más precoz.

Ya sabemos que en todo el espectro terapéutico el AAS tiene un efecto lesivo directo sobre la mucosa gastrointestinal y un efecto sistémico por su acción sobre el sistema de prostaglandinas. Si bien el clopidogrel es más seguro comparado con los nuevos antiplaquetarios, posee un efecto aditivo al AAS en lo que respecta a la seguridad, ya que inhibe la cicatrización de las úlceras, lo que nos lleva al desafío de balancear tiempo e intensidad de la terapia antiplaquetaria, como se evidenció en el ensayo WOEST. Así, en casos de riesgo alto de sangrado puede reducirse el doble esquema a solo 30 días, dejando la monoterapia con tienopiridinas a partir del primer mes como una estrategia más segura en aquellos pacientes de mayor riesgo de sangrado sin sacrificar eficacia.

En lo que respecta a los NACO, tanto el dabigatrán, (45) más acentuado en la dosis de 150 mg, como el rivaroxabán (47) incrementan la tasa de sangrado gastrointestinal. En el caso del dabigatrán es lógico, por la adición de ácido tartárico; sin embargo, no es tan claro el caso del rivaroxabán, que probablemente sea debido al perfil de riesgo de los pacientes del ensayo ROCKET (más añosos y con un puntaje $CHADS_2$ promedio más alto), cuya mayor proporción de patología de base los haya hecho más sensibles a este sitio de sangrado.

Medidas generales para el manejo del sangrado digestivo

La primera premisa que debemos tener en cuenta es tanto la estratificación de riesgo isquémico o tromboembólico de cada escenario clínico como la ventana temporal que transcurrió desde el inicio de la terapia antitrombótica.

Habitualmente, la suspensión de antitrombóticos, la reposición de volumen y, por último, la reversión de los antitrombóticos deben tomarse como una decisión individualizada y no global, siendo los pacientes de riesgo isquémico alto y los de reciente implementación de esta terapia el escenario más complejo para decidir.

Es necesario resaltar que la reversión de los antiplaquetarios por concentrados plaquetarios en pacientes de riesgo isquémico alto, así como en aquellos portadores de *stents* liberadores de drogas de reciente implante, debe considerarse una medida de extrema necesidad reservada solo a aquellos sangrados con riesgo de vida que no responden a las medidas terapéuticas instituidas y procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Sangrado digestivo alto

Los factores de riesgo para sangrado gastrointestinal son edad avanzada, sexo femenino, disfunción orgánica (hepática, renal o respiratoria), diabetes, HTA, *Helicobacter pylori* positivo y alteraciones de la hemostasia. (209)

La guía NICE señala 10 premisas:

1. Los pacientes con sangrado agudo gastrointestinal alto deben ser sometidos a una estratificación de riesgo con un puntaje validado (Tablas 17 y 18).
2. Los pacientes que ingresan hemodinámicamente inestables deben ser sometidos a una endoscopia de urgencia dentro de las 2 horas del ingreso.
3. Los pacientes que ingresan hemodinámicamente estables deben ser sometidos a una endoscopia dentro de las 24 horas de ingreso.
4. A los pacientes con sangrado agudo no originado por várices, con estigmas de sangrado reciente, deben ofrecerse tratamientos endoscópicos, ya sean mecánicos o de combinación.
5. En los pacientes con sangrado agudo no originados por várices que continúen sangrando o resangrando después de tratamiento endoscópico y permanezcan hemodinámicamente inestables debe instituirse un tratamiento intervencionista radiológico.
6. En los pacientes con sospecha o confirmación de sangrado por várices debe instituirse tratamiento antibiótico.
7. En los pacientes con sangrado agudo gastrointestinal por várices esofágicas debe instituirse el ligado con bandas.
8. En los pacientes con sangrado agudo de várices gástricas debe instituirse el tratamiento con la inyección endoscópica de N-butil-2-cianoacrilato.
9. En los pacientes con sangrado agudo gastrointestinal no controlado por várices debe instituirse un procedimiento de *shunt* portosistémico.
10. En los pacientes con indicación de tratamiento antiagregante con AAS por prevención secundaria y que se haya alcanzado la hemostasia debe ser reinstituido lo más rápido posible en dosis bajas.

Las escalas pronósticas usan criterios clínicos, de laboratorio y endoscópicos para estratificar pacientes en lo que corresponde al riesgo de resangrado y mortalidad de riesgo bajo a alto. Estas escalas nos permiten una identificación temprana y un manejo apropiado de los pacientes de riesgo alto (véanse Tablas 17 y 18).

El puntaje de Blatchford es una herramienta validada de estratificación de riesgo basada en variables clínicas y de laboratorio, cuyo puntaje varía de 0 a 23. Un puntaje de 0 identifica a un paciente de riesgo bajo con un 100% de valor predictivo negativo para resangrado, por lo que estos pacientes pueden ser manejados de manera ambulatoria con una estrategia endoscópica diferida. Un puntaje de 1 identifica a un paciente de mayor riesgo, y un puntaje mayor de 6 identifica a un paciente que requiere una estrategia terapéutica de transfusión o endoscopia urgente. Sin duda, la mayor utilidad de este puntaje es la identificación de aquellos pacientes que pueden ser manejados de manera ambulatoria.

El puntaje de Rockall utiliza parámetros clínicos y endoscópicos para evaluar riesgo de resangrado y mortalidad; varía de 0 a 11 puntos y un puntaje de 2 o menos indica riesgo bajo.

El uso combinado de ambos puntajes permite identificar a pacientes de riesgo bajo que pueden reducir la necesidad de intervenciones médicas tempranas. (210)

Medidas generales terapéuticas:

a. Tratamiento farmacológico del sangrado digestivo alto no generado por várices: El ácido gástrico inhibe la agregación plaquetaria, reduce la formación de trombo y promueve la fibrinólisis. De esta manera, la inhibición lograda por los inhibidores de la bomba de protones al inhibir la secreción ácida y llevando a un pH superior a 6 promueve la formación de trombo y reduce el riesgo de resangrado. Los antagonistas de los receptores H2 histamínicos al no lograr ese objetivo de un pH mayor de 6 no son tan efectivos.

   Se recomienda un bolo de 80 mg de omeprazol o similar seguido de una infusión de 8 mg/hora por 72 horas preendoscópico. (211) Una vez que el sangrado ha cesado se recomienda el uso de una dosis diaria de inhibidores de la bomba de protones. La duración, la dosis y la frecuencia debe ser determinadas por la etiología

Tabla 17. Escala de Blatchford para la evaluación pronóstica del sangrado digestivo alto

Variable	Puntos
Tensión arterial sistólica	
100-109 mm Hg	1
90-99 mm Hg	2
< 90 mm Hg	3
Uremia	
6,5-7,9 µmol/L	2
8,0-9,9 µmol/L	3
10-24,9 µmol/L	4
≥ 25 µmol/L	6
Hemoglobina (Varón)	
12,0-12,9 g/dl	1
10,0-11,9 g/dl	3
< 10,0 g/dl	6
Hemoglobina (Mujer)	
10,0-11,9 g/dl	1
< 10,0 g/dl	6
Otras	
Pulso > 100 latidos por minuto	1
Melena	1
Síncope	2
Hepatopatía	2
Cardiopatía	2

Tabla 18. Escala de Rockall para la evaluación pronóstica del sangrado digestivo alto

Variable	Puntos
Edad	
< 60 años	0
60-79 años	1
≥ 80 años	2
Shock	
Presión arterial sistólica ≥ 100 mm Hg, pulso < 100 latidos por minuto	0
Presión arterial sistólica ≥ 100 mm Hg, pulso > 100 latidos por minuto	1
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg, pulso > 100 latidos por minuto	2
Comorbilidad	
Ausencia de comorbilidad	0
Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o cualquier otra comorbilidad mayor	2
Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, malignidad diseminada	3
Diagnóstico endoscópico	
Ausencia de lesión, estigmas de sangrado reciente o Mallory-Weiss	0
Resto de diagnósticos	1
Cáncer gastrointestinal alto	2
Estigmas endoscópicos de sangrado reciente	
Ausentes o base negra	0
Sangre en el tracto gastrointestinal alto, coágulo adherido, vaso visible o sangrado activo	2

del sangrado; así, las esofagitis graves o complicadas requieren dos dosis diarias de inhibidores de la bomba de protones y por períodos más extensos, mientras que aquellos pacientes que requieran un uso crónico de antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroides requerirían una protección gástrica crónica. (212)

Todos los pacientes deben ser testeados para *Helicobacter pylori* y ser tratados si son positivos. El esquema antibiótico recomendado debe administrarse por 14 días y consiste en la triple terapia con amoxicilina - claritromicina - inhibidores de la bomba de protones, y deben ser retesteados al terminar dicho tratamiento.

b. Para estrategias de reversión antitrombótica véase la Tabla 14.
c. Tratamiento generado por varices esofágicas: Debe resaltarse que es una de las contraindicaciones formales de terapia antitrombótica, por lo que solo nos remitiremos a las 10 premisas recomendadas por la guía NICE.
d. Momento de reinicio de antiagregación y/o anticoagulación: No existen reglas claras con respecto al reinicio de los antitrombóticos, por lo que se debe evaluar en forma individualizada el cociente riesgo/beneficio del reinicio de la terapia. Lógicamente, mientras mayor sea el riesgo isquémico, más pronta deberá ser su reinstauración. Se sabe que cuando en una hemorragia digestiva alta el puntaje de BLATCHFORD es superior a 2, los pacientes tienen riesgo alto de resangrado. Por otro lado, el esquema de inhibidores de la bomba de protones en bolo e infusión tarda unas 72 horas en reducir el riesgo, por lo que el momento óptimo sería entre los 3 y los 7 días en los pacientes con riesgo isquémico alto y puntajes altos de resangrado de BLATCHFORD. Incluso en estos pacientes sería prudente realizar una nueva endoscopia de control a los 3 a 7 días para decidir cuándo comenzar nuevamente los antitrombóticos.

Los NACO, dado su inmediato efecto de acción, deben emplearse con sumo cuidado y cuando la hemostasia del sitio sangrante se haya alcanzado, sin utilizar terapia puente con HBPM. Con respecto a los AVK, solo en el caso de prótesis valvulares (sobre todo las mitrales), con FA con ACV previo o enfermedad tromboembólica venosa reciente dentro de los últimos 30 días, se recomienda la terapia puente con HBPM hasta alcanzar un nivel de RIN óptimo.

En lo que respecta a los antiplaquetarios, la aspirina puede ser reinstalada tempranamente. En el caso del clopidogrel, el ticagrelor y el prasugrel debe evaluarse el riesgo/beneficio, siendo en aquellos de riesgo isquémico alto y riesgo alto de sangrado el uso de monoterapia con tienopiridinas o no tienopiridinas lo más prudente, como lo evidenció el ensayo WOEST, dejando el reinicio de aspirina para cuando se cumpla el tiempo óptimo de suspensión con estos antiagregantes más potentes, y debería reinstalarse con dosis de carga a fin de reducir el riesgo isquémico. En aquellos pacientes que sufrieron un evento hemorrágico bajo ticagrelor o prasugrel, sería prudente rotarlos a clopidogrel, dado un mejor perfil de seguridad.

Es lógico reiniciar la terapia dentro de los 3 a 7 días en los pacientes de mayor riesgo isquémico, como lo enunciamos previamente. En pacientes de menor riesgo es prudente a partir de los 7 días, y revaluar si es necesario solo mantener AAS en casos que no se justifique la continuación de los antiplaquetarios más potentes, como sería el caso de pacientes con implante de *stents* liberadores de drogas de última generación dentro de los 6 meses de la intervención.

Recomendaciones para el tratamiento de sangrados digestivos altos

	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda el uso IV de inhibidores de la bomba de protones en bolo seguido de infusión continua.	I	A
– Se debe considerar el uso de protección gástrica por tiempo indefinido en pacientes con riesgo alto de sangrado.	I	B
– Se puede considerar el reinicio de la medicación antitrombótica entre los 3 y 7 días posteriores al sangrado, dependiendo de la gravedad de este y de los hallazgos endoscópicos.	IIa	C
– En pacientes que reciban clopidogrel y tengan indicación de protección gástrica se recomienda el uso de rabeprazol o pantoprazol.	IIa	C

IV: Intravenoso.

Sangrado digestivo bajo

Comprende el 20% de los sangrados digestivos y se presenta clínicamente en forma de hematoquezia, aunque en algunos casos si la sangre viene del ciego y el colon derecho puede presentarse con melena.

Como en la hemorragia alta, debe estratificarse el riesgo al ingreso y se sabe que son factores de riesgo los marcadores de inestabilidad hemodinámica al ingreso (taquicardia, hipotensión y síncope), sangrado incoercible (sangre fresca en heces y hematoquezia abundante), enfermedades concomitantes, edad > 60 años, historia de diverticulitis o angioectasia, disfunción renal y anemia. La suma de uno o más factores incrementa el riesgo.

Se recomienda, si el paciente tiene doble esquema antiagregante, evaluar el riesgo isquémico *versus* sangrado con respecto a su discontinuación, y si se encuentra bajo tratamiento con NACO, las decisiones deben tomarse en un equipo multidisciplinario. (213)

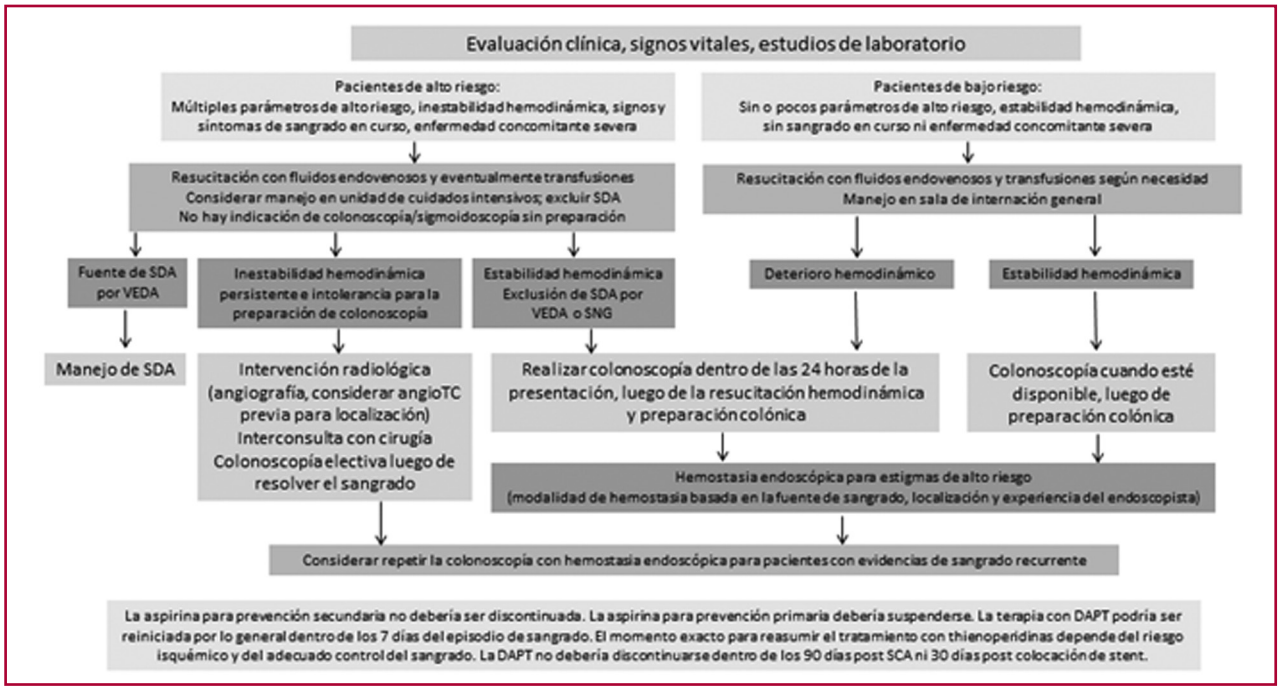

Fig. 5. Algoritmo para el manejo de pacientes con hemorragia digestiva baja aguda, estratificado de acuerdo con la gravedad del sangrado (adaptado de cita 213). SDA: Sangrado digestivo alto. VEDA: Videoendoscopia digestiva alta. SNG: Sonda nasogástrica.

En la Figura 5 se muestra el algoritmo para el manejo y tratamiento de la hemorragia digestiva baja de acuerdo con la guía 2016 de la Sociedad Americana de Gastroenterología. (213)

Para el reinicio de la terapia antitrombótica se pueden seguir los lineamientos enunciados en sangrado digestivo alto, aunque en este caso, dado que los sangrados son más precoces y en general asociados con patologías de mayor gravedad o manejo terapéutico más dificultoso (como las neoplasias, angiodisplasias y diverticulitis), se recomiendan medidas terapéuticas médicas y/o invasivas (sea cirugía o argón para angiodisplasias) con una intención netamente curativa.

Recomendaciones para el tratamiento de sangrados digestivos bajos

	Clase	Nivel de evidencia
– Es fundamental diagnosticar y tratar el origen del sangrado.	I	C
– Se podría considerar el reinicio de la medicación antitrombótica una vez controlada la causa de base del sangrado.	IIb	C

ACCESOS VASCULARES

Entre los pacientes con SCA tratados con ICP, el sitio más común de sangrado es a nivel del sitio del acceso vascular. Las complicaciones por sangrado luego del cateterismo cardíaco y las intervenciones coronarias están asociadas con un incremento significativo del costo, la necesidad de transfusiones, la estadía hospitalaria y la morbimortalidad a 1 año. (3, 8, 91, 92, 214)

Varios estudios, como el CathPCI Registry, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, Mayo Clinic y Wake Forest University, mostraron que el sangrado mayor entre los pacientes sometidos a ICP ha disminuido en los últimos tiempos (Figura 6). (215-219) En más de 250.000 pacientes con SCA tratados con ICP en el CathPCI Registry, el sangrado en el sitio de acceso vascular disminuyó de 1,2% en 2005 a 0,78% en 2009 ($p < 0,001$). Durante ese período hubo un incremento significativo en el uso de la vía de acceso radial y de bivalirudina. (216)

Marso y colaboradores (220) analizaron los cambios que se fueron sucediendo en diferentes aspectos inherentes a la ICP, que contribuyeron para generar una disminución significativa del sangrado en el sitio de acceso vascular

y que se pueden resumir en: **1) Relativos al procedimiento:** uso de introductores y catéteres más pequeños, retiro más precoz de estos, utilización de la vía de acceso radial, guía del acceso con fluoroscopia o ultrasonido; **2) Relativos al manejo farmacológico:** dosis menores de HNF, reversión de su efecto con protamina, uso de enoxaparina, bivalirudina, fondaparinux y restricción del uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa; y **3) Relativos a la tecnología:** eventual uso selectivo de dispositivos de cierre vascular.

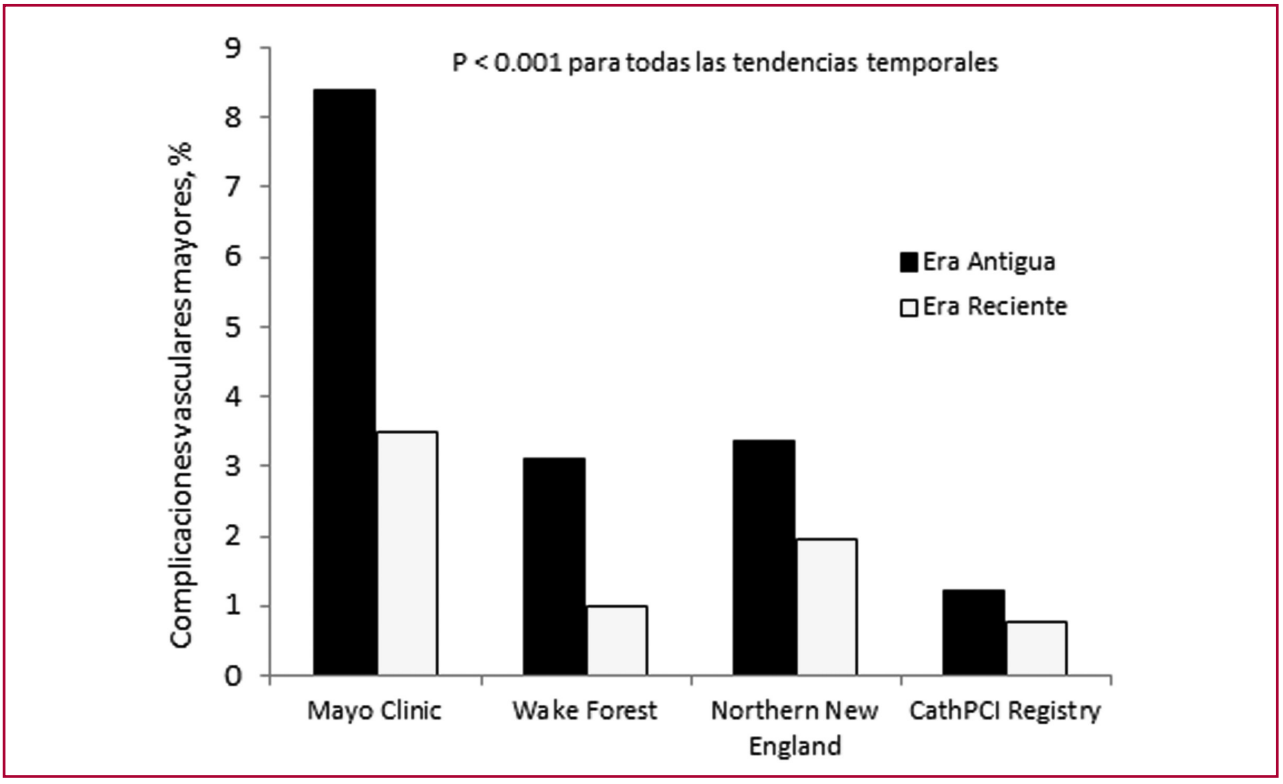

Fig. 6. Tendencias temporales de sangrado luego de intervención coronaria percutánea.

Estrictamente en relación con el procedimiento, el uso de introductores más pequeños y su retiro precoz se asoció claramente con la reducción de complicaciones de sangrado en el sitio del acceso vascular. (215, 221-223) La optimización del acceso femoral también incluyó evitar múltiples punciones y la realización la arteriotomía en la zona correcta (a nivel de la arteria femoral común por debajo de la epigástrica inferior, (224, 225) eventualmente guiada por fluoroscopia o ultrasonido. (226)

La utilización de la vía de acceso radial también se asoció sistemáticamente con la reducción del sangrado y demás complicaciones vasculares. (227-229) El mayor estudio observacional (NDCR CathPCI Registry) incluyó más de 590.000 pacientes sometidos a procedimientos por vía femoral o radial y demostró una reducción del 67% del sangrado y de las complicaciones vasculares del acceso radial respecto del femoral. (228) La reducción fue más importante entre los pacientes mayores de 75 años, las mujeres y los pacientes sometidos a ICP por un SCA.

Respecto del manejo farmacológico, ya desde los primeros trabajos de ICP con el uso de HNF más inhibidores de la GP IIb/IIIa se demostró una disminución de las tasas de sangrado con la disminución de la dosis. (221, 230, 231) Con las HBPM se puede lograr una anticoagulación más predecible. Algunos trabajos bien diseñados han demostrado con enoxaparina reducción de las complicaciones por sangrado en comparación con la HNF. (232, 233) Sin embargo, otros estudios no han demostrado diferencias, (234) o por el contrario, un incremento del sangrado con enoxaparina. (235, 236) Estas discrepancias pueden ser explicadas por diferencias en la población de pacientes, en el manejo del tiempo de retiro de los introductores, dosis de la droga y vía de administración (IV *vs*. SC). (223, 237)

La bivalirudina mostró en grandes registros una disminución significativa de las complicaciones por sangrado. (218, 220) Igualmente, demostró una reducción de las complicaciones por sangrado del 40% al 50% en comparación con el uso combinado de HNF más inhibidores de la GP IIb/IIIa. (88, 238) Una de las mayores controversias de la bivalirudina es su comparación con el uso de heparina sin inhibidores de la GP IIb/IIIa. En este sentido,

el estudio ISAR-REACT 3, que comparó bivalirudina *versus* heparina sola (140 U/kg) en pacientes con angina estable e inestable sometidos a ICP, si bien mostró una disminución del sangrado, no demostró diferencias en la eficacia neta entre ambas drogas. (239, 240)

El fondaparinux demostró que disminuye significativamente el sangrado comparado con enoxaparina con tasas similares de complicaciones isquémicas a los 9 días. (241, 242) Pero el gran inconveniente de su uso en ICP es la formación de trombos en los catéteres, por lo que se requiere el uso adicional de heparina. Este aspecto de la droga la descartó para su empleo en intervencionismo.

Finalmente, en relación con los dispositivos de cierre vascular, la información disponible es muy controvertida. Hay estudios a favor y en contra de su uso. El estudio más grande fue publicado por Marso y colaboradores en 2010. (220) En él se revisaron los datos del NCDR entre 2004 y 2008 y se incluyeron más de 1.500.000 pacientes, demostrando una disminución de la tasa de complicaciones vasculares con los dispositivos de cierre vascular en comparación con la compresión manual (OR 0,77; IC 95% 0,73-0,80; $p < 0,05$). Sin embargo, la evidencia disponible es mayormente de estudios no aleatorizados, limitada a grupos de pacientes específicos y sin un seguimiento adecuado.

Tratamiento del sangrado por accesos vasculares

Sangrado menor

1. Suspender la anticoagulación y la terapia antiplaquetaria.
2. Realizar presión sobre la región de acceso.
3. Marcar el área del hematoma para evaluar cambios de tamaño.
4. Mantener reposo en cama.
5. Solicitar análisis de laboratorio que incluya hemograma completo con recuento de plaquetas, prueba de la función renal y niveles de anticoagulación.

Sangrado mayor o con compromiso vital

1. Aplicar todas las medidas anteriores.
2. Realizar eco-Doppler para evaluar la presencia de seudoaneurisma o fístula arteriovenosa.
3. Si se detecta seudoaneurisma, realizar compresión guiada por ecografía.
4. Si existen signos de hipoperfusión, aportar coloides y eventualmente PFC (como expansor de volumen) y transfusiones con el fin de mantener una perfusión y un ritmo de diuresis adecuados.
5. En caso de estar recibiendo warfarina, evaluar su reversión (véase Tabla 14).
6. Si está recibiendo NACO, si no se estabiliza hemodinámicamente con las medidas anteriores, y si ha recibido una dosis en las últimas 2 horas, evaluar lavado gástrico o carbón activado y diálisis (dabigatrán).
7. Si se detecta sangrado retroperitoneal, y no responde a las medidas anteriores, evaluar reparación y evacuación quirúrgica.

Taponamiento cardíaco asociado con procedimientos percutáneos

El taponamiento cardíaco es una complicación infrecuente pero potencialmente grave, que puede presentarse durante las ICP, las valvuloplastias, la colocación de marcapasos y en hasta el 1% de las ablaciones, por lo que se debe contar con un plan de actuación adecuado ante esta complicación.

Tratamiento del taponamiento cardíaco

1. Se recomienda realizar monitorización invasiva continua de la presión arterial y de la saturación de oxígeno.
2. Contar con información sobre grupo sanguíneo, factor y contar con disponibilidad de glóbulos rojos para ser transfundidos si es necesario.
3. Control de ACT (tiempo de coagulación activado) en la sala de procedimientos.
4. Si se sospecha derrame, examinar la motilidad de la silueta cardíaca por radioscopia en proyecciones oblicua anterior izquierda y oblicua anterior derecha.
5. Si el estado hemodinámico lo permite, realizar ecocadiograma para confirmar el derrame antes de la pericardiocentesis.
6. El manejo general de esta complicación consiste en revertir la anticoagulación mientras se realiza un abordaje agresivo para drenar el derrame con mantenimiento de él por hasta 48 horas.
7. Suspender la anticoagulación una vez documentado el derrame pericárdico y de haber utilizado heparina, revertir con protamina (véase Tabla 14).
8. Si existen signos de hipoperfusión, realizar expansión de volumen aportando coloides, PFC o transfusiones con el fin de mantener una perfusión y un ritmo de diuresis adecuados. Utilizar agentes vasoconstrictores e inotrópicos, según necesidad, hasta que se consiga estabilizar el estado hemodinámico.
9. La pericardiocentesis es el tratamiento de elección y el análisis de gases en sangre aspirada puede ayudar a indicar el sitio de perforación.

10. La pericardiocentesis se realiza por punción subxifoidea y se debe drenar por aspiración. Una vez evacuada completamente se conecta a un sistema cerrado de presión negativa para drenaje continuo.
11. Si el sangrado se detiene después de un drenaje completo, se debe dejar el catéter de drenaje hasta que el paciente esté completamente estabilizado y sin evidencia de sangrado y con controles ecocardiográficos que no demuestren derrame residual significativo.
12. Si el sangrado fuera persistente, el paciente debe ser intubado y llevado a la sala de cirugía para tratamiento quirúrgico.

Recomendaciones para la prevención de sangrados en sitios de accesos vasculares

	Clase	Nivel de evidencia
– En centros con experiencia en acceso radial, esta vía es la recomendada para realizar una ICP.	I	A
– En pacientes con condiciones anatómicas adecuadas, el uso de dispositivos de cierre vascular es razonable luego de una intervención cardiovascular realizada por vía femoral, a fin de lograr una rápida hemostasia y deambulación más precoz.	IIa	B
– Los dispositivos de cierre vascular no deben ser utilizados rutinariamente con el específico propósito de prevenir las complicaciones vasculares en pacientes sometidos a procedimientos cardiovasculares por vía femoral.	III	B

ICP: Intervención coronaria percutánea.

LOS "10 MANDAMIENTOS" PARA LA PREVENCIÓN DEL SANGRADO

1. Prevenir sangrado sin sacrificio de eficacia: terapia individualizada.
2. Estratificar riesgo isquémico y de sangrado con puntajes aceptados.
3. El reinicio de terapia antitrombótica después de un episodio de sangrado depende del riesgo isquémico/hemorrágico.
4. Acceso radial.
5. En riesgo alto de sangrado: o bien *stents* liberadores de drogas de última generación o *stents* convencionales.
6. En FA y colocación de *stent*: doble terapia en lugar de triple.
7. No usar prasugrel con antecedentes de eventos cerebrovasculares, ni NACO si el ClCr es < 30 ml/min.
8. Un paciente que recibe NACO debe ser seguido con hemograma, función hepática y renal.
9. Usar dosis bajas de aspirina (75-100 mg/día).
10. Con antecedentes de sangrado gastrointestinal, usar inhibidores de la bomba de protones.

CONCLUSIÓN

La SAC ha presentado y publicado numerosos consensos, todos ellos con importantes grupos de expertos reunidos en comités de redacción revisados y refrendados luego por conjuntos más amplios de asesores conformados por todo el espectro más notable de la cardiología argentina. Todos estos consensos en general versaron sobre patologías o síndromes específicos, pero hasta ahora no hubo ninguno que tratara sobre una complicación de los tratamientos antitrombóticos. Estas drogas se emplean prácticamente en todas las patologías que involucran el sistema cardiovascular.

Las terapias antitrombóticas benefician al paciente por la reducción de episodios isquémicos, pero también pueden perjudicarlo con su evento adverso más indeseable: el sangrado.

En realidad, la eficacia de un tratamiento antitrombótico depende del delicado equilibrio entre la reducción de eventos isquémicos y el aumento del sangrado. Esto es, el "resultado" (*outcome*) se mide como "Beneficio Clínico Neto". Los tratamientos evaluados en ensayos clínicos suelen reportarse como "Superioridad" o, muy comúnmente, "No inferioridad".

La creciente concientización de que el sangrado es un evento adverso de gran impacto clínico ha llevado a poner mucha atención en él, tanto que ha generado grupos dedicados a su evaluación, prevención y tratamiento.

Este contexto llevó a pensar en un consenso multidisciplinario que se pronunciara sobre la prevención y el manejo de esta complicación en todas las enfermedades cardiovasculares, separadas en sus expresiones en diferentes órganos y sistemas.

Para la realización de este proyecto, que no registra ningún antecedente de publicación en toda la literatura mundial, fue necesario reunir un grupo multidisciplinario de una amplitud hasta ahora inédita.

El Comité de Redacción reunió a cardiólogos clínicos, intervencionistas electrofisiólogos, terapistas intensivos, hematólogos, neurólogos y hemoterapistas que realizaron una ardua tarea, la cual resultó difícil de organizar dada la gran superposición en muchos aspectos.

El Consenso comenzó con una revisión del impacto clínico del sangrado, en la cual se demuestra taxativamente que el sangrado causa amplia morbilidad y mortalidad, ya sea por sus consecuencias hemodinámicas, por la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos y las transfusiones o, más comúnmente, por la reducción o suspensión de los tratamientos antitrombóticos.

A continuación se hizo una síntesis práctica de los aspectos esenciales, fisiológicos y fisiopatológicos, de los mecanismos plaquetarios y de la cascada de la coagulación, con referencia a los sitios esenciales de acción de drogas.

Luego se resumió lo esencial de la estratificación de riesgo a fin de poder caracterizar la probabilidad de los pacientes de presentar el evento adverso de sangrado diferenciado por patologías: síndromes isquémicos, FA y enfermedad tromboembólica.

Seguidamente se abordó el complejo tema de la clasificación del sangrado. Hay más de una decena de clasificaciones de sangrado, unas con más antigüedad como TIMI o GUSTO, y otras empleadas a propósito de grandes estudios (ACUITY, PLATO, etc.). Pero este segmento puso especial énfasis en la descripción de la escala más empleada en la actualidad, la escala BARC, que fue creada para unificar las distintas clasificaciones utilizadas previamente e introduciendo un elemento conceptualmente nuevo, el de "sangrado que amerita acción médica". Este concepto adquirió tal magnitud de importancia que llevó a modificar la clasificación TIMI. El capítulo concluye con las recomendaciones para el uso de puntajes.

El siguiente segmento del Consenso enumera y explica las estrategias de tratamiento, tomadas desde el ángulo de las drogas. Es decir, por grupos de tratamiento, empezando por los antiagregantes plaquetarios: indicaciones y usos en diferentes situaciones con recomendaciones para la prevención de hemorragias.

Luego se aplicó el mismo esquema para anticoagulantes: heparinas, AVK, antitrombínicos, antifactor X (orales y SC), etc., también concluyendo con las recomendaciones correspondientes. A continuación se relevó el difícil problema de la necesidad simultánea de antiagregantes y anticoagulantes, y se concluye con recomendaciones concretas.

Por último, toma los fibrinolíticos y su aplicación en diferentes patologías, así como las recomendaciones para evitar y tratar las complicaciones hemorrágicas debidas a este tratamiento.

A continuación se abordó el problema del sangrado, no ya desde las drogas y los grupos de drogas, sino desde los diferentes escenarios clínicos, comenzando con el síndrome isquémico agudo y crónico y las instancias de colocación de *stents* coronarios en sus tipos y situaciones. Seguido a ese tema se abordó el problema de la FA, con su riesgo de embolia y la dificultad del manejo de las complicaciones hemorrágicas. Juntamente con esto se trató el manejo de las situaciones donde intervienen las prótesis valvulares, la enfermedad tromboembólica venosa y la TEP.

El siguiente tema fue el tratamiento de las diferentes estrategias de suspensión del tratamiento antitrombótico en los procedimientos invasivos programados, considerándose las diferentes drogas y escenarios de intervenciones con sus respectivas recomendaciones.

El gran capítulo que sigue es directamente el abordaje al manejo del episodio sangrado: el manejo general del sangrado agudo, las transfusiones y sus complicaciones con las recomendaciones pertinentes.

Luego se introduce en temas más específicos como el sangrado por antiplaquetarios, anticoagulantes orales y parenterales. Se enumeran también los diferentes exámenes de laboratorio utilizados para la medición de los niveles de anticoagulación. Se actualiza en este capítulo el importante tema de los nuevos antídotos que están empezando a utilizarse en estos casos y el tratamiento de sangrado con trombolíticos. Del mismo modo, se detallan las diferentes medidas para revertir los tratamientos antitrombóticos (AVK, heparinas, NACO, etc.) con recomendaciones dirigidas.

Para completar el amplio espectro de abordaje de esta complicación, se trata el manejo de sangrado según los órganos y aparatos involucrados.

Se comenzó por la temible afectación del sistema nervioso central, que es tratada extensamente y con minuciosidad, con énfasis también en cómo recomenzar el tratamiento en general y en cada patología en particular. Se presentan recomendaciones detalladas.

A continuación se trata el sangrado digestivo en sus aspectos epidemiológicos y en toda la variedad de sus manifestaciones, riesgo y manejo del sangrado alto y bajo.

El tratamiento del sangrado de accesos vasculares recibe la importancia que merece por la altísima frecuencia de esta complicación. También se trata la infrecuente pero grave situación del taponamiento cardíaco por hemorragia.

Luego de concluidas las aproximaciones enunciadas, a modo de corolario se presentan los llamados "Diez mandamientos" para la prevención del sagrado.

En conclusión, con el presente Consenso creemos haber hecho un aporte a la clarificación, sistematización y organización de este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and bleeding management. Eur Heart J 2006;Suppl 8:G38-G45.
2. Stone GW. Advantages of direct thrombin inhibition in high- and low-risk patients. J Invasive Cardiol 2004;16 Suppl G:12-7.
3. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008;51:690-7.
4. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A risk model from the acuity trial. Eur Heart J 2009;30:1457-66.
5. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2218-30.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. High KA, Roberts HR. Molecular basis of thrombosis and hemostasis. Taylor & Francis; 1995.
10. 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.
11. 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.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.
13. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100:26-31.
14. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:7S-47S.
15. 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.
16. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, Vis MM, Baan J Jr, Koch KT, et al. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. J Am Coll Cardiol 2014;63:1866-75.
17. Update. Fc. Can an aspirin a day help prevent a heart attack? May 2014.
18. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2012;80 (Supl 2):1-127.
19. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE Study. Lancet 2001;358:527-33.
20. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010.
21. Lalor N, Rodríguez L, Elissamburu P, Filipini E, Conde D, Nau G, et al. Clopidogrel versus prasugrel in acute coronary syndrome treated with coronary angioplasty. Medicina 2015;75:207-12.
22. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2016;68:1082-115.
23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-66.
24. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Cutlip DE, Steg PG, Wiviott SD, Mauri L. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2016;67:2492-502.
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.
26. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: Conceptual evolution based on emerging evidence. Eur Heart J 2016;37:353-64.
27. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2015;373:2038-47.
28. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. J Am Coll Cardiol 2015;65:805-15.
29. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
30. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:3033-80.
31. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997;337:688-98.
32. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354:1464-76.
33. Buck ML. Bivalirudin as an alternative to heparin for anticoagulation in infants and children. J Pediatr Pharmacol Ther 2015;20:408-17.
34. Esteve-Pastor MA, Hernandez-Romero D, Valdes M, Marin F. New approaches to the role of thrombin in acute coronary syndromes: Quo vadis bivalirudin, a direct thrombin inhibitor? Molecules 2016;21:284.

35. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. N Engl J Med 2011;365:2002-12.
36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.
37. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.
38. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
39. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406-15.
40. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
41. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (bay 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006;114:2374-81.
42. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J Thromb Haemost 2007;5:2368-75.
43. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52.
44. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
48. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.
49. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. Am J Med 2007;120:700-5.
50. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003;349:1019-26.
51. Kralev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. PloS One 2011;6:e24964.
52. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009;30:1038-45.
53. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1433-41.
54. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: A North American Perspective: Executive Summary. Circ Cardiovasc Interv 2011;4:522-34.
55. Dewilde WJ, Janssen PW, Verheugt FW, Storey RF, Adriaenssens T, Hansen ML, et al. Triple therapy for atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention: A contemporary review. J Am Coll Cardiol 2014;64:1270-80.
56. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2013;62:981-9.
57. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: A joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J 2014;35:3155-79.
58. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014;64:e1-76.
59. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375:2423-34.
60. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The Gusto Investigators. N Engl J Med 1993;329:673-82.
61. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. Circulation 1997;95:2508-16.
62. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for st-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.
63. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-89.
64. Armstrong PW, Zheng Y, Westerhout CM, Rosell-Ortiz F, Sinnaeve P, Lambert Y, et al. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the strategic reperfusion early after myocardial infarction trial. Am Heart J 2015;169:890-8.
65. Vora AN, Holmes DN, Rokos I, Roe MT, Granger CB, French WJ, et al. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: A report from the US National Cardiovascular Data Registry. JAMA Intern Med 2015;175:207-15.

66. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2013;368:1379-87.
67. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: A meta-analysis. JAMA 2014;311:2414-21.
68. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. Chest 1997;111:1241-5.
69. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. Chest 1995;108:291S-301S.
70. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. Am Heart J 1997;134:69-72.
71. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon 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.
72. 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.
73. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST. Rev Argent Cardiol 2015;83(Supl 4):1-47.
74. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from captim and west. Am Heart J 2011;161:283-90.
75. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, Garberich RF, Madison JD, Stokman PJ, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural st-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. Eur Heart J 2012;33:1232-40.
76. Caccavo A. Consenso de infarto agudo de miocardio con elevación del ST y una nueva formulación terapéutica. Rev Argent Cardiol 2015;83:577-8.
77. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: Results from the Cooperative Cardiovascular Project. Stroke 2000;31:1802-11.
78. 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.
79. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. Rev Argent Cardiol 2016;84:74-91.
80. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitz Maurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35:3033-69.
81. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" trial). Am J Cardiol 2013;111:273-7.
82. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: A randomized, multicenter, controlled trial. Chest 2010;137:254-62.
83. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. Circulation 2011;124:2139-44.
84. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis of modern techniques. J Vasc Intervent Radiol 2009;20:1431-40.
85. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation 2014;129:479-86.
86. Bassand JP. Acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: Impact of bleeding and blood transfusion. Hamostaseologie 2009;29:381-7.
87. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the synergy randomized trial. JAMA 2004;292:45-54.
88. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203-16.
89. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
90. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003;289:853-63.
91. 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.
92. 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.
93. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005;96:1200-6.
94. 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.
95. 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.
96. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2006;47:809-16.
97. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. Am J Cardiol 2007;100:1364-9.
98. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol 2003;92:930-5.
99. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP, et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among

patients admitted with myocardial infarction: A report from the NCDR ACTION Registry- GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry- Get With The Guidelines). JACC Cardiovasc Interv 2010;3:1166-77.
100. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Niemela K, Steg PG, Worthley M, et al. Procedural volume and outcomes with radial or femoral access for coronary angiography and intervention. J Am Coll Cardiol 2014;63:954-63.
101. Narayan SM, Cain ME, Smith JM. Atrial fibrillation. Lancet 1997;350:943-50.
102. Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1990;65:344-59.
103. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. Stroke 1997;28:311-15.
104. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study. Stroke 2005;36:1115-9.
105. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Venti M, Milia P, Silvestrelli G, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: Frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. J Thromb Haemost 2005;3:1218-23.
106. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Fibrilacion Auricular. Rev Argent Cardiol 2015;83(Supl 1):1-28.
107. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e44S-88S.
108. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-67.
109. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. Stroke 2006;37:1070-4.
110. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007;115:2689-96.
111. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008;118:2029-37.
112. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.
113. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066-78.
114. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A Randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903-12.
115. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitz Maurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. Lancet 2007;370:493-503.
116. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.
117. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. Circulation 1996;93:1262-77.
118. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: High risk periods and implications for new antithrombotic drugs. Thromb Haemost 2010;104:1099-105.
119. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. Am J Cardiol 2005;96:595-8.
120. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Valvulopatías. Rev Argent Cardiol 2015;83 (Supl 2):1-104.
121. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2438-88.
122. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of Valvular Heart Disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96.
123. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg 1995;60:1836-44.
124. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults- an update. J Am Coll Cardiol 2010;55:2413-26.
125. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206-14.
126. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: Interim results from the prospective randomized ON-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. J Thorac Cardiovas Surg 2014;147:1202-10.
127. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli M, Romano G, De Santo L, et al. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: Results from the "LOWERING-IT" Trial. Am Heart J 2010;160:171-8.
128. Williams MA, van Riet S. The ON-X heart valve: Mid-term results in a poorly anticoagulated population. J Heart Valve Dis 2006;15:80-6.
129. Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001;37:569-78.
130. 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;133:299S-339S.
131. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009;30:2769-812.
132. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J 2005;26:2463-71.

133. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:370-2.
134. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous Thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98:756-64.
135. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. Chest 2010;138:1432-40.
136. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: Case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010;152:578-89.
137. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: A clinically oriented review. Eur Resp J 2015;45:201-10.
138. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001100.
139. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: A meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139:893-900.
140. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014;12:320-8.
141. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129:764-72.
142. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003;349:631-9.
143. Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, et al. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomized clinical trial. The Antenox Study group. Haemostasis 1998;28:70-7.
144. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003;348:1425-34.
145. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. Blood 1991;78:2337-43.
146. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
147. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med 1999;159:457-60.
148. Scherz N, Mean M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. J Thrombosis Haemost 2013;11:435-43.
149. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. J Thromb Thrombol 2016;41:312-20.
150. Oprea AD, Noto CJ, Halaszynski TM. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy. J Clin Anesth 2016;34:586-99.
151. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013;368:2113-24.
152. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC Registry. Eur Heart J 2014;35:1888-96.
153. van Veen JJ, Makris M. Management of peri-operative anti-thrombotic therapy. Anaesthesia 2015;70 Suppl 1:58-67.
154. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol 2011;154:311-24.
155. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Rhyne RR, Itani KM, Maddox TM, et al. The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2014;64:2730-9.
156. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. Circulation Cardiovasc Intervent 2010;3:236-42.
157. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. JAMA 2013;310:1462-72.
158. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca. Rev Argent Cardiol 2016;84(Supl 1):1-38.
159. Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. Br J Haematol 2016;175:602-13.
160. Alshawabkeh LI, Prasad A, Lenkovsky F, Makary LF, Kandil ES, Weideman RA, et al. Outcomes of a preoperative "bridging" strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. EuroIntervention 2013;9:204-11.
161. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. JAMA 2012;307:265-74.
162. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: A phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. Br J Anaesth 2010;104:285-91.
163. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, DE Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost 2011;9:2133-42.
164. Warshauer J, Patel VG, Christopoulos G, Kotsia AP, Banerjee S, Brilakis ES. Outcomes of preoperative bridging therapy for patients undergoing surgery after coronary stent implantation: A weighted meta-analysis of 280 patients from eight studies. Catheter Cardiovasc Interv 2015;85:25-31.
165. Gurajala I, Gopinath R. Perioperative management of patient with intracoronary stent presenting for noncardiac surgery. Ann Cardiac Anaesth 2016;19:122-31.

166. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e326S-50S.
167. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Aanaesthesiology (ESA). Eur J Anaesthesiol 2014;31:517-73.
168. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. Br J Anaesth 2012;109 Suppl 1:i39-i46.
169. Shaftan GW, Chiu CJ, Dennis C, Harris B. Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. Surgery 1965;58:851-6.
170. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. J Trauma 1999;46:216-23.
171. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA 2014;311:836-43.
172. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: Analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. JACC Cardiovasc Interv 2009;2:624-32.
173. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignalou JB, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: THE TRANSFUSION-2 Study (Impact of Transfusion of Red Blood Cell on Platelet Activation and Aggregation Studied with Flow Cytometry use and light transmission aggregometry). J Am Coll Cardiol 2014;63:1289-96.
174. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: A meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. JAMA Intern Med 2013;173:132-9.
175. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;155:1047-53.
176. Baber U, Dangas G, Chandrasekhar J, Sartori S, Steg PG, Cohen DJ, et al. Time-dependent associations between actionable bleeding, coronary thrombotic events, and mortality following percutaneous coronary intervention: Results from the Paris Registry. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1349-57.
177. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): A randomised, Open-Label, Phase 3 trial. Lancet 2016;387:2605-13.
178. Ageno W, Crowther M, Steidl L, Ultori C, Mera V, Dentali F, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: A randomized controlled trial. Thromb Haemost 2002;88:48-51.
179. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol 2005;46:732-3.
180. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: A randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:293-300.
181. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: A randomised controlled trial. Lancet 2000;356:1551-3.
182. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. Am J Hematol 2009;84:584-8.
183. Giorgi MA, Cohen Arazi H, González CD, Di Girolamo G. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: dabigatran, apixaban and rivaroxaban. Expert Opin Pharmacother 2011;12:567-77.
184. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2016;375:1131-41.
185. Pollack CV Jr , Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl Med 2015;373:511-20.
186. Aminocaproic acid (package insert). Shirley, NY: American Regent, Inc; 2007.
187. Kase CS. Intracerebral hemorrhage: Non-hypertensive causes. Stroke 1986;17:590-5.
188. Kase CS, Robinson RK, Stein RW, DeWitt LD, Hier DB, Harp DL, et al. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. Neurol 1985;35:943-8.
189. Kreitzer N, Adeoye O. Intracerebral hemorrhage in anticoagulated patients: Evidence-based emergency department management. Emerg Med Pract 2015;17:1-23.
190. Takizawa S, Tanaka F, Nishiyama K, Hasegawa Y, Nagata E, Mizuma A, et al. Protocol for Cerebral Microbleeds during the Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin Therapy in Stroke Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (CMB-NOW) Study: Multisite Pilot Trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24:2143-8.
191. Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. Stroke 2014;45:3436-9.
192. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, De Filippo V, Aita A, Di Giacomo L, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: A bayesian meta-analysis approach. Expert Opin Drug Saf 2015;14:7-20.
193. Mahaffey KW, Hager R, Wojdyla D, White HD, Armstrong PW, Alexander JH, et al. Meta-analysis of intracranial hemorrhage in acute coronary syndromes: Incidence, predictors, and clinical outcomes. J Am Heart Assoc 2015;4:e001512.
194. Steiner T, Bosel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 2010;41:402-9.
195. Flower O, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. Curr Opin Crit Care 2011;17:106-14.
196. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46:2032-60.
197. Veltkamp R, Rizos T, Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. Semin Thromb Hemost 2013;39:963-71.
198. da Silva IR, Provencio JJ. Intracerebral hemorrhage in patients receiving oral anticoagulation therapy. J Intensive Care Med 2015;30:63-78.
199. Poli D, Antonucci E, Dentali F, Erba N, Testa S, Tiraferri E, et al. Recurrence of ich after resumption of anticoagulation with VK antagonists: Chirone study. Neurol 2014;82:1020-6.

200. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. Stroke; 2014;45:2643-8.
201. Nishimura K, Koga M, Minematsu K, Takahashi JC, Nagatsuka K, Kobayashi J, et al. Intracerebral hemorrhage in patients after heart valve replacement. J Neurol Sci 2016;363:195-9.
202. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? Chest 2001;119:478-84.
203. Kawai H, Watanabe E, Yamamoto M, Harigaya H, Sano K, Takatsu H, et al. Major bleeding complications related to combined antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients 12 months after coronary artery stenting. J Cardiol 2015;65:197-202.
204. Patra S, Agrawal N, Manjunath CN, Nagesh CM, Srinivas BC, Ravindranath KS, et al. Thrombolytic therapy in the treatment of acute sub-massive pulmonary embolism: A prospective observational study. Blood Coagul Fibrinolysis 2014;25:167-71.
205. Pellegrini L, Cordier PY, Lerussi G, Velly L, Bruder N. [Pulmonary embolism and intracranial hemorrhage: Is there still an indication for a caval filter placement?]. Ann Fr Anesth Reanim 2012;31:731-3.
206. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, Ozawa S, Ishigooka S, Yamashita M, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. World J Crit Care Med 2015;4:40-6.
207. Koskinas KC, Raber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Circ Cardiovasc Interv 2015;8:pii:e002053.
208. NICE Guidelines 2013. Acute upper gastrointestinal bleeding in adults. p. 1-41.
209. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: A case-control study. Am J Gastroenterol 2007;102:2411-6.
210. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013;368:11-21.
211. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999;340:409-17.
212. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-25.
213. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 2016;111:755.
214. Resnic FS, Arora N, Matheny M, Reynolds MR. A cost-minimization analysis of the angio-seal vascular closure device following percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007;99:766-70.
215. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: Incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:202-9.
216. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2010;56:254-63.
217. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Kahl FR, Gandhi SK, Santos RM, et al. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:317-26.
218. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, VerLee P, Robb J, Ryan T, et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: A report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. Circulation Cardiovasc intervent 2009;2:423-9.
219. Dauerman HL, Applegate RJ, Cohen DJ. Vascular closure devices: The second decade. J Am Coll Cardiol 2007;50:1617-26.
220. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, et al. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA 2010;303:2156-64.
221. Blankenship JC, Balog C, Sapp SK, Califf RM, Lincoff AM, Tcheng JE, et al. Reduction in vascular access site bleeding in sequential abciximab coronary intervention trials. Catheter Cardiovasc Interv 2002;57:476-83.
222. Buchler JR, Ribeiro EE, Falcao JL, Martinez EE, Buchler RD, Feres F, et al. A randomized trial of 5 versus 7 French guiding catheters for transfemoral percutaneous coronary stent implantation. J Intervent Cardiol 2008;21:50-5.
223. Gallo R, Steinhubl SR, White HD, Montalescot G. Impact of anticoagulation regimens on sheath management and bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention in the steeple trial. Catheter Cardiovasc Interv 2009;73:319-25.
224. Sherev DA, Shaw RE, Brent BN. Angiographic predictors of femoral access site complications: Implication for planned percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2005;65:196-202.
225. Schnyder G, Sawhney N, Whisenant B, Tsimikas S, Turi ZG. Common femoral artery anatomy is influenced by demographics and comorbidity: Implications for cardiac and peripheral invasive studies. Catheter Cardiovasc Interv 2001;53:289-95.
226. Fitts J, Ver Lee P, Hofmaster P, Malenka D. Fluoroscopy-guided femoral artery puncture reduces the risk of PCI-related vascular complications. J Intervent Cardiol 2008;21:273-8.
227. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: The ACCESS Study. J Am Coll Cardiol 1997;29:1269-75.
228. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: A report from the national cardiovascular data registry. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:379-86.
229. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. 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.
230. Louvard Y, Lefevre T, Allain A, Morice M. Coronary angiography through the radial or the femoral approach: The CARAFE Study. Catheter Cardiovasc Interv 2001;52:181-7.
231. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, et al. ISAR-REACT 3A: A study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2010;31:2482-91.
232. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: Quantitative review of randomized trials. Arch Intern Med 2007;167:2423-30.

233. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006;355:1006-17.
234. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, Morrow DA, Ardissino D, Cohen M, et al. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the EXTRACT-TIMI 25 trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:2238-46.
235. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes after vena cava filter use in noncancer patients with acute venous thromboembolism: A population-based study. Circulation 2016;133:2018-29.
236. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly BM, Granger CB. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2007;153:960-9.
237. Cohen M, Levine GN, Pieper KS, Lan L, Antman EM, Aylward PE, et al. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTE ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. Catheter Cardiovasc Interv 2010;75:928-35.
238. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1149-59.
239. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Byrne RA, Schulz S, Neumann FJ, et al. Profile of bleeding and ischaemic complications with bivalirudin and unfractionated heparin after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009;30:290-6.
240. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2008;359:688-96.
241. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the OASIS-5 trial. J Am Coll Cardiol 2007;50:1742-51.
242. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, Flather M, Steg PG, Avezum A, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An individual patient-level combined analysis of the fifth and sixth organization to assess strategies in ischemic syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. Circulation 2008;118:2038-46.

Notas