

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Complicaciones hemorrágicas del tratamiento de los síndromes coronarios agudos

Mauro Echavarría-Pinto,¹ Úrsulo Juárez-Herrera,² Luis Antonio Meillón-García,³ Carlos Martínez-Sánchez⁴

¹Departamento de Médicos Residentes.

²Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D. F.

³Departamento de Hematología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D. F.

⁴Urgencias y Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D. F.

Recibido el 24 de septiembre de 2010; aceptado el 30 de marzo de 2011.

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo; Hemorragia; Pronóstico; México.

Resumen

Los síndromes coronarios agudos representan un problema de salud pública. La meta principal del tratamiento incluye la reperfusión temprana cuando está indicada y evitar la recurrencia de eventos isquémicos. Para ello, se utilizan fármacos trombolíticos, anticoagulantes y antiplquetarios cada vez más potentes que, aunque claramente mejoran el pronóstico isquémico, se acompañan de diversas complicaciones entre las que destacan las hemorrágicas. Cada vez se reconoce con mayor claridad la importancia de estas complicaciones y su impacto negativo en el pronóstico del paciente. Es indispensable reconocer al paciente que tiene un riesgo elevado de desarrollar hemorragia y escoger la terapéutica con el mejor perfil riesgo-beneficio. En caso de que el paciente presente un evento hemorrágico, debe de ser identificado y tratado prontamente de forma adecuada para minimizar su impacto negativo en el pronóstico.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Bleeding; Prognosis;
Mexico.

Hemorrhagic complications of acute coronary syndromes treatment

Abstract

Acute coronary syndromes represent a problem of public health. The main goal of the treatment includes early reperfusion and avoidance of recurrent ischemic events. For this, thrombolytic, anticoagulant and antiplatelet drugs are used and, although they clearly improve the ischemic prognosis, are also associated with bleeding. It is now clear that bleeding has a negative impact in the patient's evolution and that its treatment can be also detrimental. It is important to recognize patients at high bleeding risk and to choose the therapy with the best risk-benefit profile. If the patient develops bleeding, it should be identified and treated properly to minimize its negative impact in the patient's prognosis.

Correspondencia: Úrsulo Juárez Herrera. Juan Badiano N°1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080. México, D. F. Correo electrónico: ujuarez@webmedica.com.mx

Introducción

El tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SICA) ha evolucionado de forma importante en los últimos veinte años.^{1,2} El conocimiento de los mecanismos intrínsecos de la hemostasia, ruptura de la placa aterosclerosa y su repercusión, ha permitido el desarrollo de fármacos y estrategias cada vez más potentes que, en conjunto, han mejorado el pronóstico de los pacientes que sufren un SICA.^{1,3} Los avances en el tratamiento de los SICA (trombolisis, anticoagulación, antiagregación plaquetaria, stents medicados, etcétera) no han estado exentos de complicaciones y éstas se hacen más evidentes y relevantes a medida que se aplican en un mayor número de enfermos. Entre las complicaciones, la hemorragia asociada al tratamiento de los SICA (H-SICA) ha pasado al primer plano del tratamiento y cada vez se reconoce con mayor claridad su impacto negativo en el pronóstico del paciente.³ En el pasado, la H-SICA, se reconocía como un efecto adverso de trascendencia limitada, cuyo tratamiento (uso de hemoderivados y suspensión del tratamiento anticoagulante) influía de manera limitada en el pronóstico del paciente⁴ pero, a medida que la evidencia se ha ido acumulando, se ha mostrado que la H-SICA incrementa la estancia intrahospitalaria,⁵ costos⁶ y, lo más relevante, la morbi-mortalidad a corto y largo plazo.^{7,8} Por estos motivos, los estudios más recientes incluyen a estas complicaciones dentro de sus desenlaces primarios, las últimas guías de tratamiento de SICA las enfatizan^{1,3,9} y, actualmente, la H-SICA se reconoce como la complicación no cardiaca más común del tratamiento.^{3,10}

Epidemiología

Es difícil determinar la incidencia, prevalencia y repercusión de la H-SICA debido a que su importancia ha sido reconocida de forma reciente; un gran número de estudios no la documentó de forma adecuada y la estandarización de su definición ha sido controversial y difícil.⁴

En estudios aleatorizados, la incidencia de hemorragia mayor oscila entre <2%¹¹⁻¹³ y 8%.¹⁴ Un meta-análisis señaló incidencia de 2.3%,⁸ y se estima que uno de cada 35 pacientes con SICA cursa con un evento hemorrágico mayor.¹⁵ En la publicación del registro GRACE en 2003,¹⁰ 3.9% de los pacientes desarrolló una hemorragia mayor que disminuyó a 2.8% en la de 2007, lo que podría explicarse por el uso de medicamentos más específicos y refinamiento en la posología.^{16,17} La incidencia de hemorragia menor, oscila entre 2.1%¹⁸ y 36.8%⁶ y en relación con el sitio de sangrado, en el GRACE se localizó en sitios de punción vascular 29%, intracraneal 6%, otros sitios 53% y sin localización exacta 12%.¹⁵ En nuestro medio, la única referencia disponible al momento, es el RENASICA II que señaló una incidencia de hemorragia mayor de 1% y menor de 2%.¹⁹ Si se analiza de forma exclusiva el grupo de pacientes llevados a intervención coronaria percutánea (ICP), la proporción de pacientes que desarrollan alguna hemorragia es superior, hasta 30%^{20,21} y, si sólo se consideran eventos de hemorragia mayor, la incidencia oscila entre 4% y 7%.^{7,14,15} La disminución en la incidencia de las complicaciones isquémicas asociadas a la ICP ha sido tan importante que, en el momento actual, se considera a la

hemorragia como la complicación más frecuente asociada al tratamiento intervencionista de los SICA.²²

Relevancia clínica

Aunque en un inicio se consideró que la H-SICA tenía una repercusión limitada en el pronóstico, actualmente se reconoce que impacta negativa y significativamente en el desenlace clínico del paciente^{6,8,10,23-25} Por ejemplo, en el registro GRACE, los pacientes que presentaron hemorragia mayor, tuvieron una probabilidad mayor de morir (25.7% vs. 9.3%, $p < 0.0001$) y uno de cada cinco pacientes que la desarrolló, falleció.¹⁰ Un meta-análisis observó que la hemorragia mayor se asoció con un incremento significativo en la probabilidad de muerte en los primeros 30 días (HR 5.37), el efecto fue visible a los 180 días⁸ y otro estudio observó que el efecto negativo permaneció a un año de seguimiento [OR 3.53, (IC 95% 1.9 - 6.53)].²⁶ Se ha calculado que uno de cada diez pacientes que desarrolla un evento de hemorragia mayor, fallece a los 30 días, en comparación con uno de cada 40 pacientes que no lo desarrollan.⁸ Esta relación entre hemorragia y mortalidad es independiente de las características basales del paciente, comorbilidades, tratamiento y la H-SICA no sólo se asocia a mortalidad, sino también, a isquemia recurrente (23.1% vs. 6.8%, $p < 0.0001$) y trombosis *intrastent* (3.4% vs. 0.6%, $p < 0.0001$).⁷ Es notable que la variable más asociada a mortalidad en otro meta-análisis fue la hemorragia mayor, incluso superando al mismo SICA.²⁷

Finalmente, un subestudio del ACUITY mostró que los pacientes con un mayor riesgo de eventos isquémicos (en quienes el tratamiento anti-isquémico normalmente es más enérgico) fueron los mismos que tuvieron mayor riesgo de sangrado, lo que resalta la importancia de prevenir, identificar y tratar de forma adecuada a los pacientes que desarrollan este tipo de complicaciones.²⁸

Fisiopatología

Se ha determinado que la asociación entre hemorragia, reinfarto, accidente cerebrovascular (ACV) y muerte existe y es consistente entre los diferentes estudios. Los mecanismos propuestos para explicar esta asociación incluyen a la misma hemorragia, la suspensión del tratamiento anti-isquémico y el uso de hemoderivados (**Figura 1**). Si la hemorragia es suficientemente grave, puede producir hipovolemia, inestabilidad hemodinámica, taquicardia, incremento en el consumo de oxígeno miocárdico (MVO₂), hipoperfusión y agravamiento de la isquemia miocárdica.²⁹⁻³² Por ejemplo, los cambios dinámicos en el segmento ST fueron más prevalentes (26.6% vs. 44.8%, $p = 0.03$) en pacientes con hemorragia mayor en el estudio INTERACT.³³ Por otro lado, la hemorragia puede forzar al médico a suspender el tratamiento antitrombótico, situación que ha mostrado producir un aumento en la actividad plaquetaria e incrementar el riesgo de reinfarto (incluyendo trombosis *intrastent*), ACV y muerte cardiovascular.^{8,34} En el registro GRACE, la suspensión del tratamiento por H-SICA incrementó la mortalidad y la magnitud fue diferente dependiendo del fármaco: heparina no fraccionada (HNF) 1.91 (IC 95% 1.09 - 3.36), aspirina 7.55 (IC 95% 4.4 - 12.8) y tienopiridinas 8.9 (IC 95% 4.39 - 18.12).¹⁵

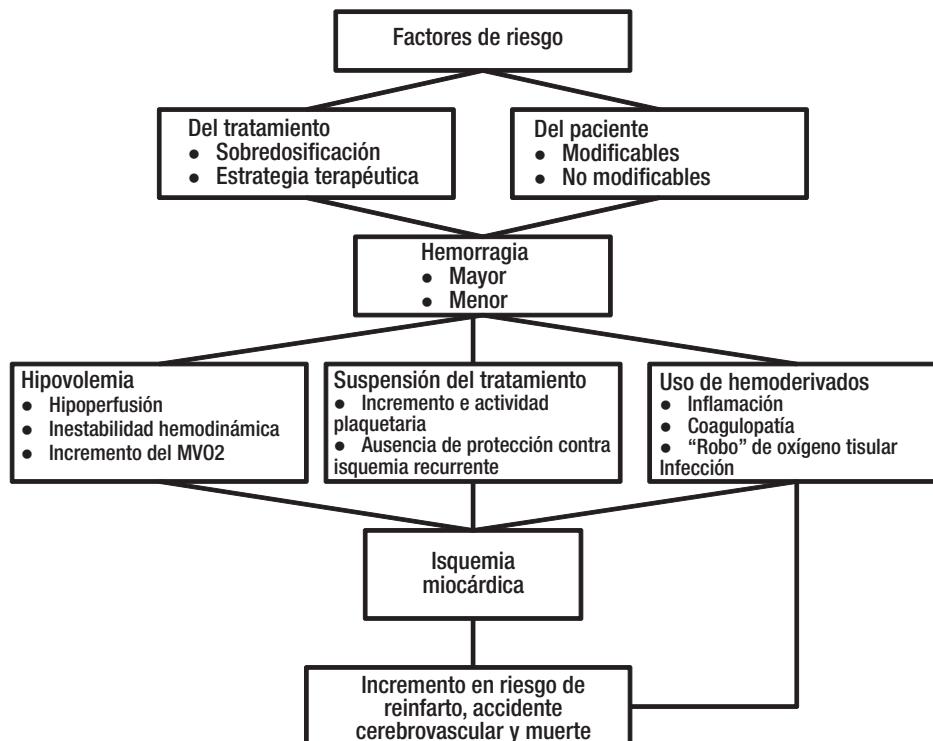


Figura 1. Implicaciones de la hemorragia asociada al tratamiento de lo SICA.

No sólo la hemorragia *per se* es deletérea, sino también, su tratamiento con hemoderivados (concentrado eritrocitario, plasma fresco, crioprecipitados y aférésis plaquetaria). Estos productos tienen la capacidad de aumentar la respuesta inflamatoria, atenuar la respuesta inmune^{30,31,35} y en diversos estudios, han sido asociados a incremento en el riesgo de infecciones perioperatorias, ACV, falla orgánica múltiple y muerte.^{5,30,35-38} Aunque los mecanismos implicados no son claros, se ha mostrado que los hemoderivados producen alteraciones metabólicas e inflamatorias (coagulopatía, hipotermia, hiperkalemia, entre otras) con posible impacto clínico.^{31,39} Por ejemplo, los hemoderivados pueden atenuar la respuesta inmune a través de disminución o disfunción de: macrófagos, células NK, CD4 y CD8 positivas^{31,40} y, debido a citocinas proinflamatorias como P selectina y VCAM 1, podrían promover isquemia local.⁴¹ Los eritrocitos almacenados pierden rápidamente el 2,3 difosfoglicerato, lo que desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda aumentando así, su afinidad por oxígeno. Este fenómeno, teóricamente podría producir un robo de oxígeno a los tejidos y, a pesar de un incremento en la concentración de hemoglobina (Hb), la oxigenación tisular podría no mejorar e incluso disminuir.⁴²⁻⁴⁴ De igual forma, los eritrocitos transfundidos pierden óxido nítrico, situación que favorece la vasoconstricción e hipoxia tisular con el deterioro hemodinámico microvascular subsecuente.^{44,45} Éstos últimos mecanismos parecen ser clínicamente relevantes ya que los pacientes que reciben hemoderivados más antiguos (más de 14 días vs. menos de 14 días) desarrollan con mayor frecuencia insuficiencia renal, sepsis, falla multiorgánica y su mortalidad se incrementa (7.4% vs. 11.0%, $p < 0.001$).⁴⁶

En este punto, hay que enfatizar la posible relevancia clínica de estos fenómenos ya que el uso de hemoderivados en pacientes con SICA es frecuente. Por ejemplo, en el registro CRUSADE,⁴⁷ 14.9% de los pacientes con SICA recibió transfusiones y en el GRACE,¹⁰ 57% de los casos de hemorragia mayor recibieron hemoderivados. Finalmente, Moscucci y colaboradores revisaron las indicaciones del uso de hemoderivados en su centro hospitalario y observaron que hasta 64% de las transfusiones probablemente eran innecesarias, lo que enfatiza la importancia y necesidad de utilizar de forma juiciosa estos productos con pleno conocimiento de sus riesgos y beneficios.⁴⁸

Impacto económico

En los Estados Unidos de Norteamérica, se ha calculado que la H-SICA aumenta en 10 000 dólares (US\$) el costo por cada evento y, en total, suman 400 US\$ al costo de cada ICP.^{6,22} Los resultados del subestudio económico del GUSTO IIb⁶ demuestran un incremento en los costos netos y en la estancia intrahospitalaria directamente relacionados con el evento hemorrágico: sin hemorragia: 5.4 días (14 282 US\$), hemorragia leve: 6.9 días (21 674 US\$), moderada: 15 días (45 798 US\$) y mayor: 16.9 días (66 564 US\$). En el estudio CURE,⁴⁹ la hemorragia mayor prolongó la estancia intrahospitalaria en 5.94 días, la hemorragia que pone en riesgo la vida (según definición del estudio) en 4.57 días y la ocurrencia de ambas en 9.91 días. El incremento en los costos es muy importante ya que disminuye el beneficio clínico neto de las estrategias terapéuticas, concepto que se refiere a la diferencia entre el éxito del tratamiento y las complicaciones asociadas

al mismo.⁵⁰ Por ejemplo, en el estudio TRITON TIMI-38, el prasugrel disminuyó de forma significativa las complicaciones isquémicas a expensas de un incremento en el riesgo de hemorragia, lo que disminuyó su beneficio clínico neto⁵¹ y en el estudio EPIC,⁵² que comparó el costo/beneficio del abciximab más heparina no fraccionada (HNF), la reducción en el costo por complicaciones isquémicas (523 US\$) fue opacada por un incremento en el costo de las complicaciones hemorrágicas (458 US\$) disminuyendo el beneficio económico neto a 65 US\$.⁵³ Otro ejemplo es el de la bivalirudina, que demostró un ahorro neto de 405 US\$ por paciente producto casi exclusivamente de una disminución en las complicaciones hemorrágicas⁷ lo que sugiere que los análisis económicos deben de orientar al clínico en la toma de decisiones y ser incluidos en políticas de salud pública.^{54,55}

Definición

La definición de la H-SICA ha sido y es tema de controversia. Se han propuesto muchas definiciones (**Tabla 1**) y han sido diseñadas acorde a los requerimientos de los estudios, lo que podría limitar su utilidad en la práctica clínica. La clasificación del grupo TIMI⁵⁶ divide al sangrado en mayor, menor o insignificante en base al descenso en la Hb o el hematocrito (Hto), mientras que la utilizada en el estudio GUSTO⁵⁷ se basa en parámetros clínicos. Esta diferencia produce resultados diferentes; por ejemplo, la incidencia de hemorragia mayor en el estudio TIMI⁵⁶ fue de 16% mientras que en el GUSTO⁵⁷ fue de sólo 0.45%. Rao y colaboradores^{58,59} compararon la utilidad de las definiciones de hemorragia TIMI⁵⁶ y GUSTO⁵⁷ y encontraron que ambas definiciones fueron capaces de identificar a pacientes en riesgo de desarrollar desenlaces adversos pero, sólo la definición del grupo GUSTO⁵⁷ tuvo poder pronóstico, lo que sugiere que las definiciones que utilizan variables clínicas y no sólo paraclínicas son más útiles en la práctica cotidiana.⁶⁰

Las definiciones presentan diversas limitaciones; por ejemplo, las más utilizadas [TIMI⁵⁶ y GUSTO⁵⁷], fueron diseñadas para evaluar la terapia fibrinolítica en pacientes con SICA con elevación del segmento ST (SICA CEST) y no han sido validadas con las estrategias actuales de tratamiento (terapia de reperfusión mecánica, asociación de nuevos antiagregantes, anticoagulantes y antitrombínicos). Es posible que la limitación más importante de utilizar diferentes definiciones, sea la dificultad para comparar frente a frente nuevos tratamientos por lo que se ha propuesto la necesidad que deben de ser simplificadas y estandarizadas.⁶¹ Recientemente se ha propuesto una nueva definición (Bleed score, **Tabla 1**),⁶¹ mientras que otros proponen la estandarización de las variables operacionales.⁶⁰ Aún queda por ver en el futuro cuál de estas dos estrategias es superior.

Factores de riesgo

La identificación y caracterización del riesgo tanto trombótico como hemorrágico en pacientes con un SICA, debe de ser prioritario, rutinario y establecerse antes de seleccionar e iniciar el tratamiento (**Tabla 2**). Eikelboom y colaboradores analizaron la información de 34 146

Tabla 1. Hemorragia asociada al tratamiento de los SICA. Clasificaciones más utilizadas.

TIMI ⁵⁶	Hemorragia mayor (cualquiera de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> • Descenso en Hb ≥ 5 g/dL o $\geq 15\%$ en Hto • Hemorragia intracraneal. • Hemorragia menor (cualquiera de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida visible de sangre y descenso en Hb ≥ 3 g/dL o $\geq 10\%$ en Hto. • Hematemesis macroscópica (>120 mL) o hematuria macroscópica aun cuando el descenso en la Hb sea <3 g/dL o $< 10\%$ del Hto. • Pérdida no visible de sangre y descenso en Hb ≥ 4 g/dL o descenso $\geq 12\%$ del Hto. 		
GUSTO ⁵⁷	Hemorragia grave: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia fatal. • Hemorragia intracraneal. • Hemorragia que produce inestabilidad hemodinámica que requiere tratamiento. • Hemorragia moderada: • Hemorragia que requiere uso de hemoderivados. • Hemorragia leve: • Hemorragia que no produce compromiso hemodinámico y que no requiere uso de hemoderivados. • Hemorragia insignificante: • Cualquiera que no cumple los criterios superiores. 		
GRACE ¹⁰	Hemorragia mayor: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia que pone en riesgo la vida y requiere ≥ 2 concentrados eritrocitarios • Hemorragia que condiciona un descenso $\geq 10\%$ del Hto. • Muerte. • Hematoma subdural. • Accidente cerebrovascular hemorrágico. 		
Bleed Score ⁶¹	Gravedad	Criterio	Puntuación
	Superficial	Equimosis, petequias, hemorragia proveniente de laceraciones pequeñas	1
	Interna	Hematomas, epistaxis, hemorragia oral, vaginal, melena, oftálmica, hematuria hematemesis	3
	Alarmante	Hemorragia intracraneal, que requiere CE, que pone en riesgo la vida	6

Hb: hemoglobina g/dL, Hto: hematocrito %.

pacientes y encontraron que la edad, la cifra de creatinina y el antecedente de ECV previa fueron predictores positivos significativos de hemorragia.⁸ En el registro GRA-CE^{10,62} múltiples variables se asociaron con un incremento en el riesgo de hemorragia y recientemente, el registro CRUSADE publicó una constructo que permite estimar la probabilidad de presentar una hemorragia mayor. Éste toma en cuenta variables de la historia del paciente, exploración física y paraclínicas.⁶³

Tabla 2. Factores asociados a hemorragia en pacientes con SICA.

Estudio GRACE10	Registro CRUSADE103
• Edad	• Hematócrito basal al ingreso (anemia).
• Sexo femenino	• Insuficiencia renal (depuración de creatinina).
• Insuficiencia renal	• Frecuencia cardíaca (taquicardia).
• Historia de hemorragia	• Sexo femenino.
• Hipotensión arterial	• Insuficiencia cardíaca congestiva al ingreso.
• Uso de diuréticos	• Enfermedad vascular previa.
• Heparinas de bajo peso molecular	• Diabetes.
• Trombolíticos	• Tensión arterial (hipotensión e hipertensión).
• Inhibidores IIb/IIIa	
• Trombolíticos + Inhibidores IIb/IIIa	
• Inotrópicos IV	
• Otros vasodilatadores	
• Uso de catéter swan ganz	
• Intervención coronaria percutánea	

Los factores de riesgo para hemorragia se pueden dividir en dos grupos:²⁷ no modificables y modificables.

A) Factores de riesgo no modificables:

Edad: Diversos análisis colocan a la edad como uno de los predictores positivos más potentes para el desarrollo de esta complicación.²¹ Por ejemplo, en el estudio REPLACE-2, el riesgo de hemorragia y de transfusión fue significativamente mayor en pacientes mayores de 75 años (6.7% vs. 2.7%, $p < 0.0001$ y 5.0% vs. 1.7%, $p < 0.0001$ respectivamente) y esta afirmación se extiende también a los pacientes llevados a ICP, como lo demostró el TACTICS-TIMI 18 (16.6% vs. 6.5%, $p = 0.009$).^{2,7} El incremento en el riesgo de hemorragia en personas mayores parece ser multifactorial y en parte, se explica por mayor fragilidad capilar, incremento en comorbilidades, menor peso, deterioro en la función renal y problemas en la posología.

Deterioro en la función renal: Se asocia de forma consistente con el riesgo de hemorragia, recurrencia de eventos isquémicos y se ha observado una relación exponencial inversa entre el descenso en la depuración de creatinina y las complicaciones hemorrágicas.⁶⁴⁻⁶⁷ Los pacientes con insuficiencia renal suelen tener mayor edad y comorbilidades, lo que los hace potencialmente más susceptibles a la sobredosificación, especialmente de HNF e Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP). Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia renal en quienes no se ajustó de forma adecuada el eptifibatide, la incidencia de hemorragia fue muy superior (0.0% vs. 20%, $p = 0.01$) en el estudio PROTECT-TIMI-30.⁶⁸

Anemia: En los pacientes con un SICA, la anemia es un factor de riesgo mayor para hemorragia, eventos cardiovasculares, transfusiones, hospitalización prolongada e incluso mortalidad.^{69,70} En el REPLACE-2 23% de los pacientes presentaron este diagnóstico y entre ellos, la incidencia de hemorragia (4.9% vs. 2.8%, $p = 0.0001$) y la mortalidad a un año (4.3% vs. 1.5%, $p = 0.0001$), fueron significativamente mayores.⁶⁹

Presión arterial al ingreso: Tanto la hipertensión como la hipotensión se han asociado a hemorragia. La hipertensión (tanto sistólica como diastólica) se ha asociado con hemorragia intracraneal (HIC)^{71,72} y también la hipotensión ($PAD \leq 70$ mmHg) fue un factor de riesgo para HIC en el ASSENT-2 (OR 1.33, IC 95%, 1.14 - 1.54).⁷³

Sexo femenino: Aunque en este punto la evidencia es controvertida, varios estudios han reportado un incremento en el riesgo de hemorragia entre las mujeres, entre estos: el registro GRACE¹⁰: OR 1.43 (IC 95%, 1.21 - 1.37), el ACUITY²⁸: OR 1.92 (IC 95%, 1.61 - 2.29), el análisis combinado del REPLACE-1 y REPLACE-2:⁷⁴ OR 1.57 (IC 95%, 1.11 - 1.22) y un análisis retrospectivo en más de 735 000 pacientes llevados a ICP, mostró que ser mujer⁷⁵ es un factor de riesgo independiente para mortalidad intrahospitalaria.⁷⁵ Este incremento en el riesgo de hemorragia y mortalidad parece multifactorial y aún está por establecerse si no es sólo debido a un mayor número de comorbilidades.

B) Factores de riesgo modificables:

Este grupo incluye a los medicamentos utilizados, la dosificación y en aquellos llevados a ICP, las características del procedimiento. Las dosis inadecuadas, especialmente la sobredosificación parece ser muy frecuente, ya que, por ejemplo, en el registro CRUSADE, hasta 40% de los pacientes recibieron dosis excesivas de uno o más medicamentos y ésto se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, hospitalización prolongada y muerte.⁷⁶ En relación con los pacientes llevados a ICP, se ha observado una asociación positiva entre la duración del procedimiento, el tamaño del introductor, la vía femoral y las complicaciones técnicas con la H-SICA.⁵³

Fármacos y riesgo de hemorragia

Cada uno de los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de los SICA afecta en diferente nivel y con diferente potencia la coagulación, trombogénesis y trombolisis. Aunque se puede suponer que el riesgo de hemorragia aumenta conforme aumenta la eficacia antitrombótica, la evidencia clínica no avala este razonamiento, por lo que es de gran importancia que el clínico conozca a profundidad el perfil de seguridad/riesgo de cada medicamento utilizado y de igual forma los resultados netos de la combinación de los mismos. Por ejemplo, en el ISIS-2 la aspirina y la estreptoquinasa disminuyeron de forma equiparable la mortalidad de causa isquémica, pero sólo la estreptoquinasa se asoció a HIC o necesidad de transfusión.⁷⁷

Trombolíticos: El tratamiento fibrinolítico se asocia con un aumento en el riesgo de hemorragia y la más temida es la HIC.⁷⁸ En el registro GRACE,¹⁰ de 5931 pacientes que recibieron fibrinolítico, 3.1% cursó con una hemorragia mayor y este riesgo es superior con esquemas fibrinolíticos más intensivos (alteplasa y heparina vs. estreptoquinasa y aspirina).⁷⁹ Al comparar estreptoquinasa,⁵⁷ alteplasa⁵⁷ y tenecteplasa,⁷³ encontramos lo siguiente: mortalidad a 30 días: 7.4%, 6.3%* y 6.2%, ACV total: 1.4%, 1.55% y 1.78%, ACV hemorrágico: 0.54%, 0.72%* y 0.94% y hemorragia mayor: 6.3%, 5.4% y 4.7%* (*diferencia significativa). En el GUSTO-1,⁵⁷ hubo dos ACV hemorrágicos más por cada 1000 pacientes tratados con alteplasa que con estreptoquinasa ($p = 0.03$) aunque la incidencia de

hemorragia mayor fue similar en ambos grupos. Aunque los nuevos trombolíticos como la reteplasa, tenecteplasa y lanoteplasa no han sido superiores a la alteplasa en reducir la mortalidad, el estudio ASSENT-2 mostró que tenecteplasa se asoció a menor hemorragia mayor (4.7% vs. 5.9%, $p = 0.0002$) y requerimiento de transfusión (4.3% vs. 5.5%, $p = 0.0002$) que alteplasa siendo esta diferencia más notable en las mujeres mayores de 75 años y peso menor de 67 kg.⁷³

Antiplaquetarios: De forma indirecta se ha observado que las dosis pequeñas de aspirina son más seguras que las altas, ya que reducen con la misma magnitud la probabilidad de eventos isquémicos con un menor riesgo de hemorragia;¹ por ejemplo, en el estudio CURE la probabilidad de hemorragia mayor se incrementó de manera directa con la dosis de aspirina: <100 mg: 2%, 100 mg a 200 mg: 2.3% y >200 mg: 4%, sin observarse beneficio en relación a eventos isquémicos con dosis >75 mg.⁴⁹ En cuanto al clopidogrel, en el mismo estudio se observó un incremento en el riesgo de hemorragia total en el grupo de clopidogrel (2.7% placebo vs. 3.7% clopidogrel, $p = 0.003$) pero no en hemorragia fatal ni en hemorragia capaz de poner en peligro la vida.⁴⁹ Este riesgo de hemorragia fue muy superior en los primeros cinco días posteriores a la suspensión del clopidogrel en pacientes llevados a revascularización quirúrgica, por lo que su uso en pacientes con sospecha de requerir este tratamiento, debe de valorarse con extrema cautela. Recientemente se compararon dosis bajas y altas tanto de aspirina como de clopidogrel en pacientes con SICA en un ensayo clínico con diseño factorial y no se observaron diferencias significativas entre las diferentes dosis de aspirina pero, en aquellos llevados a ICP, sí hubo una menor incidencia de mortalidad cardiovascular, reinfarto o ACV con dosis altas de clopidogrel a expensas de un incremento en hemorragia mayor.⁸⁰

Heparinas y fondaparinux: El riesgo hemorrágico asociado al uso de heparinas es bien conocido y dosis excesivas han mostrado incrementarlo. Un meta-análisis de pacientes llevados a ICP mostró, que aunque la incidencia de muerte, infarto y revascularización fue la misma entre los cuartiles de tiempo de tromboplastina activado (estrategia utilizada para medir el efecto de la heparina), la hemorragia sí fue significativamente mayor entre los cuartiles.⁸¹ Las heparinas de bajo peso molecular tienen ventajas en relación a la heparina convencional pero han sido asociadas a mayores incidencias de sangrado. Por ejemplo, el estudio SYNERGY que comparó a la HNF con la enoxaparina, no logró demostrar un beneficio a favor de ninguna estrategia en el desenlace primario (infarto y muerte); sin embargo, el riesgo de hemorragia fue significativamente mayor con enoxaparina (9.1% vs. 7.6%, $p = 0.008$).¹⁴ En el ESSENCE, la enoxaparina fue superior a HNF en relación a complicaciones isquémicas y no hubo diferencias en hemorragia mayor, aunque la hemorragia menor fue más prevalente con enoxaparina.⁸² Al comparar enoxaparina con fondaparinux en pacientes con SICA SEST, el estudio OASIS-5 mostró un beneficio a favor de fondaparinux en el desenlace compuesto por muerte, infarto, ACV o hemorragia mayor (7.3% vs. 9%, $p < 0.001$) y este efecto benéfico se explicó principalmente por la disminución en los eventos hemorrágicos (2.2% vs. 4.2%, $p = 0.001$). Se concluyó que el fondaparinux disminuye el

riesgo de hemorragia mayor en 54% pero duplica el riesgo de trombosis *intrastent*.⁸³ Estos resultados fueron la base para que tanto la guía del ACC/AHA¹ como la europea³ para el tratamiento del SICA SEST, incluyeran al fondaparinux en el tratamiento invasivo temprano y conservador. En la guía europea es el tratamiento de elección para ambas estrategias (conservadora e invasiva) mientras que en la del ACC/AHA es el tratamiento de elección sólo en la estrategia conservadora.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Este grupo de medicamentos ha mostrado ser efectivo en disminuir las complicaciones isquémicas, pero también incrementan el riesgo de hemorragia que típicamente es mucocutánea o en sitios de acceso vascular.^{1,84-87} En el estudio EPIC la incidencia de hemorragia mayor y de uso de hemoderivados fue significativamente mayor con el uso de abciximab (placebo: 3.3%, bolo de abciximab: 8.6% y 10.6% en los que recibieron bolo e infusión).⁵² En el PRISM-PLUS⁸⁸ no se observaron diferencias en hemorragia mayor entre tirofibán y placebo y en el PURSUIT,⁸⁹ la hemorragia mayor se presentó en 10.6% de los pacientes que recibieron eptifibatide vs. 9.1% en el grupo placebo ($p = 0.02$). Un punto importante es que ningún estudio ha encontrado un incremento en el riesgo de hemorragia intracranal asociado al uso de IGP.

Inhibidores directos de trombina: La bivalirudina ha mostrado disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin ser menos efectiva en términos de complicaciones isquémicas.^{64,84,90-92} El estudio REPLACE-2⁹³ comparó bivalirudina como monoterapia vs. HNF + IGP y mostró que la incidencia de complicaciones isquémicas (muerte, infarto o necesidad de revascularización urgente) fue similar en ambos grupos pero la hemorragia mayor y menor fueron significativamente menores con bivalirudina (mayor: 2.4% vs. 4.1% y menor: 13.4% vs. 25.7%). El estudio ACUITY comparó monoterapia con bivalirudina vs. bivalirudina más IGP vs. HNF más IGP y encontró resultados similares, ya que, aunque la prevalencia de complicaciones isquémicas fue similar en los tres grupos, en el grupo de bivalirudina las complicaciones hemorrágicas (mayores y menores) fueron significativamente menores.⁹⁴

Prevención

Es sumamente importante identificar a los pacientes que presentan riesgo elevado de hemorragia y la prevención de las complicaciones hemorrágicas es tan importante como la prevención de nuevos eventos isquémicos.⁹³ Se debe valorar de forma integral la estrategia terapéutica a utilizar, evitar la sobredosificación, no prolongar la duración de la terapia anticoagulante y ajustar para peso y función renal la dosis de los fármacos. En caso de ICP, hay que minimizar el tiempo de la intervención, favorecer el uso de introductores de diámetros menores, preferir la vía radial, medios de contraste de baja viscosidad, la deambulación y alta temprana.^{27,42} En pacientes con un elevado riesgo de hemorragia se prefiere utilizar, si se desea una estrategia conservadora, fondaparinux y bivalirudina si la estrategia será invasiva.³

Un meta-análisis que evaluó la seguridad de la HNF en pacientes llevados a intervencionismo, mostró que dosis mayores a 5000 unidades (o bolo de hasta 90 U/kg), se

asocian a un riesgo mayor de hemorragia sin producir un efecto benéfico en cuanto a la incidencia de infarto, necesidad de revascularización o muerte.⁸¹ Al utilizar HNF, el tiempo de tromboplastina activada (TTP) debe determinarse cada cuatro a seis horas y sólo después de dos determinaciones en rango terapéutico se puede medir cada 24 horas. Es recomendable medir de forma diaria el nivel de hemoglobina, hematocrito y plaquetas ya que hasta 20% de los pacientes pueden sufrir trombocitopenia leve y de 1% a 5% trombocitopenia significativa (menos de 100 000 plaquetas/mm³). Siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de plaquetopenia inducida por heparinas (HIT), complicación autoinmune grave, que se desarrolla en 0.2% entre el cuarto y catorceavo día. Cuando se usa enoxaparina debe de ajustarse a edad y función renal. Hay que recordar que su efecto es difícilmente cuantificado en el escenario clínico y que la protamina es menos efectiva para revertirla. Para medir su efecto se utiliza la actividad anti-Xa (recomendable entre 0.6 a 1.0 U/mL) y se ha observado un incremento en el riesgo de hemorragia cuando >1.0 U/mL; sin embargo, el nivel óptimo de la inhibición del Xa para las HBPM en SICA no ha sido establecido y no se recomienda el uso rutinario de la medición de la actividad anti-Xa, salvo en casos especiales como pacientes con disfunción renal importante. Al utilizar IGP también se recomienda determinar Hb, Hto y plaquetas diariamente ya que, aunque la trombocitopenia causada por estos medicamentos es rara (0.5%), puede ser grave y se asocia con un incremento en el riesgo de hemorragia. De igual forma en pacientes con historia de hemorragia del tubo digestivo se recomienda administrar medicamentos que minimicen éste riesgo (p. ej. Inhibidores de la bomba de protones) bajo un nivel de evidencia B.¹

En cuanto a los pacientes que serán llevados a cirugía, se recomienda suspender los IGP cuatro horas antes (nivel de evidencia B), el clopidogrel cinco a siete días (B), la enoxaparina 12 a 24 horas (B), el fondaparinux 24 horas (B) y la bivalirudina tres horas (B) antes de la cirugía. La aspirina y la HNF deben de continuarse bajo un control estrecho hasta el momento de la misma (nivel de evidencia A y B respectivamente).¹

Tratamiento

Todo médico que trate pacientes con SICA debe de conocer a profundidad los fármacos que utiliza incluyendo sus efectos secundarios y complicaciones. La hemorragia menor, a excepción de la persistente, no requiere tratamiento específico ni interrumpir el uso de medicamentos. La hemorragia mayor de difícil control (por ejemplo intracranial, retroperitoneal o gastrointestinal) requiere de la suspensión y neutralización de los antiplaquetarios y antitrombínicos utilizados valorando siempre el riesgo-beneficio. Si la hemorragia puede controlarse localmente (compresión en sitio de punción) no es necesario suspender el tratamiento. Se ha considerado que el riesgo de un evento trombótico asociado a la suspensión del tratamiento es máximo en los primeros cuatro a cinco días aunque puede persistir por 30 días.⁸

Neutralización de efectos farmacológicos: La actividad antiplaquetaria es difícil de revertir ya que tanto la aspirina como el clopidogrel son inhibidores irreversibles.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de complicaciones hemorrágicas asociadas al uso de fibrinolíticos.

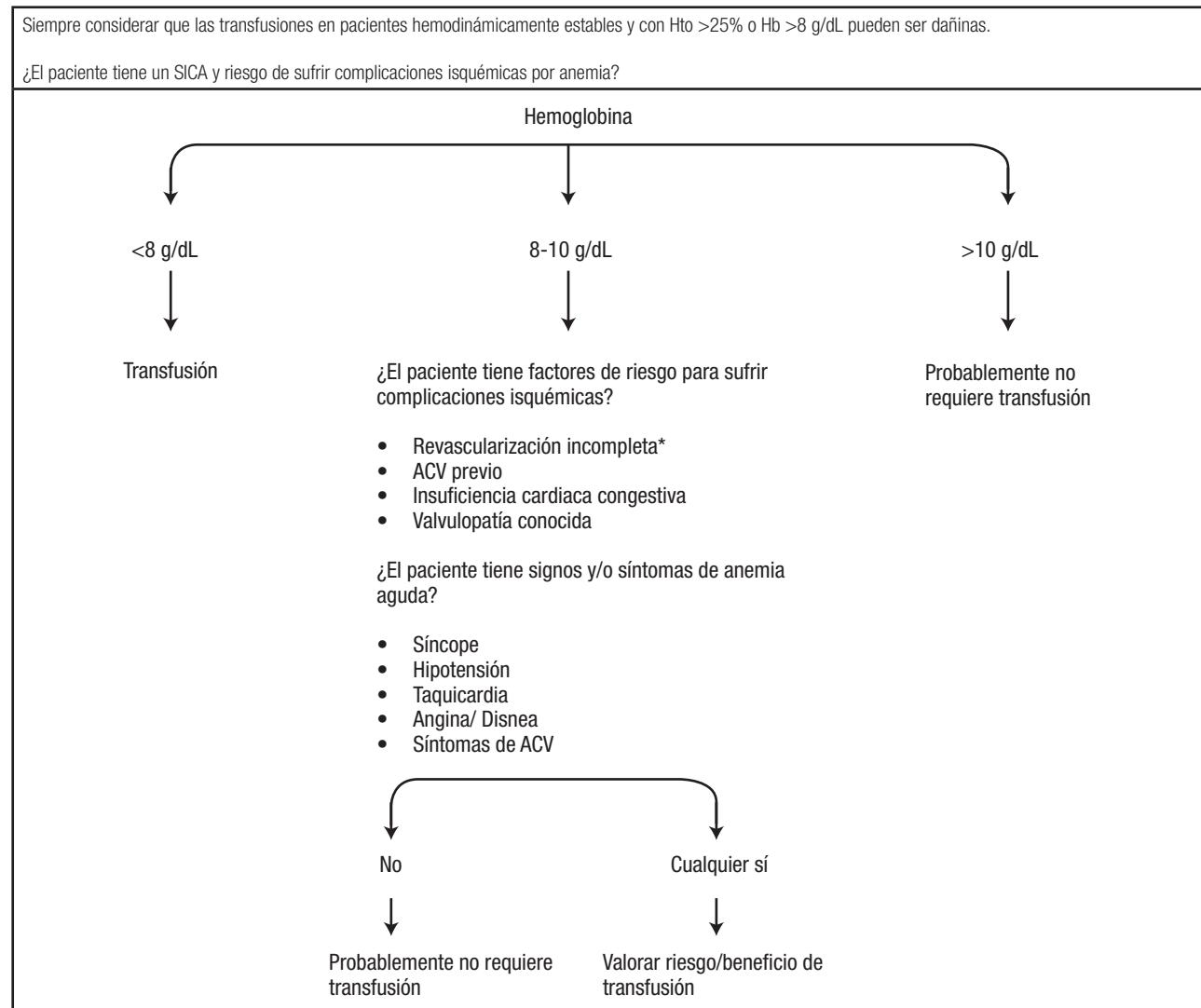
- Suspender infusión del fibrinolítico.
- Obtener muestras para: biometría hemática, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y fibrinógeno.
- Administrar 10 U de crioprecipitados IV.
- Administrar una aféresis plaquetaria o seis concentrados plaquetarios.
- En caso de utilizar heparinas: administrar protamina 50 mg IV.
- Valorar la administración de dos plasmas frescos congelados.
- En caso de hemorragia intracranial: interconsulta inmediata con hematólogo y neurocirujano.

U: unidades. Modificado de: Rasler F.⁹⁶

Posterior a su suspensión, la función plaquetaria se normaliza a razón de 10% a 20% por día por la producción de nuevas plaquetas. Dado que no hay ningún medicamento útil para revertir la inhibición plaquetaria, la transfusión de plaquetas es el único tratamiento disponible en la actualidad. Se recomienda una dosis mínima de 0.5 a 0.7 x 10¹¹ plaquetas por cada 7 kg de peso. En el caso del abciximab, la transfusión de plaquetas rápidamente restaura los niveles disponibles de receptores IIb/IIIa (neutralizando su efecto) mientras que en el caso del tirofibán y eptifibatide, es necesario su eliminación renal, lo que de forma normal tarda entre cuatro y ocho horas.³ La HNF se puede revertir con concentraciones equimolares de sulfato de protamina (que neutraliza la actividad del factor IIa, 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina) y, aunque se puede utilizar para neutralizar a la enoxaparina, su utilidad para éste efecto parece ser limitada. Se ha sugerido la utilización de factor VII recombinante para revertir a la enoxaparina aunque la experiencia clínica es escasa.⁹⁵ Los inhibidores directos de la trombina no pueden ser revertidos, por lo que se requiere además de la suspensión del medicamento, la transfusión de plasma fresco congelado, crioprecipitados o ambos.³ En el caso del fondaparinux, el único posible antídoto sería el factor VII recombinante pero esto no ha sido mostrado clínicamente. Si el tratamiento trombolítico se complica con una hemorragia mayor, se ha sugerido utilizar protamina, aféresis plaquetarias y crioprecipitados aunque estas acciones no han sido validadas clínicamente (**Tabla 3**).⁹⁶

La trombocitopenia producida por las heparinas y los IGP se define cuando la cuenta plaquetaria es menor de 100 000/mm³ o existe una disminución superior a 50% en relación a la previa. Se clasifica como leve (50 000 a 100 000 plaquetas/mm³), moderada (20 000 a 50 000 plaquetas/mm³) y grave (menos de 10 000 plaquetas/mm³). En caso de desarrollarse, se debe de buscar el origen y si se considera medicamentoso, suspender si es posible al fármaco causal. Hay que considerar que la primera causa de trombocitopenia es la pseudotrombocitopenia y que hasta 15% de los pacientes en tratamiento con heparina presentan un descenso leve en la cuenta plaquetaria sin repercusiones clínicas. En todos los casos, la terapia antiplaquetaria y antitrombótica se reiniciará hasta que la hemorragia haya permanecido bajo control por 24 horas.

Tabla 4. Uso correcto de hemoderivados en pacientes con SICA. Propuesta de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.



*Estenosis $\geq 50\%$ en cualquier arteria epicárdica mayor. Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, SICA: síndrome coronario agudo, ACV: accidente cerebrovascular. Modificado de Chetcutti et al.¹⁰⁴

Uso adecuado de hemoderivados: Como ya se comentó, los hemoderivados no son inocuos y se ha propuesto que el refinamiento en sus indicaciones podría mejorar el pronóstico de los pacientes con un SICA.⁴² Estos productos están indicados para el tratamiento de la anemia con compromiso hemodinámico y, aunque hay información observacional que sugiere un efecto benéfico de su uso en el contexto de pacientes con anemia (Hto menor de 30%) y SICA CEST,⁹⁷ hay otros estudios que han mostrado resultados adversos incluyendo un metanálisis con más de 24 000 pacientes con SICA.⁹⁸ Dos estudios aleatorizados en pacientes clínicamente enfermos mostraron que una estrategia restrictiva de transfusión (indicación de transfusión con Hb menor de 7 g/dL) fue superior a una estrategia liberal aunque al estudiar exclusivamente el subgrupo de

pacientes cardíacos no se encontraron diferencias significativas.^{30,99} La evidencia actual sugiere que los beneficios de transfundir cuando el Hto es menor a 21% pueden ser superiores a los riesgos y transfundir con Hto mayor de 30%, puede ser dañino en ausencia de hemorragia activa. Por ejemplo, un estudio informó que la mortalidad intrahospitalaria y el reinfarto fueron significativamente mayores en pacientes que recibieron transfusión con niveles de hemoglobina superiores a 10 g/dL (11.5% vs. 3.8% y 13.4% vs. 5.8% respectivamente).⁴⁷ En 1992 el *American College of Physicians* propuso una guía para el uso de hemoderivados aunque no ha sido validada en pacientes cardíacos.¹⁰⁰ En esta guía, la indicación de transfusión no se basa sólo en el nivel de hemoglobina sino también, en los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones

isquémicas y los signos o síntomas secundarios a anemia aguda. Historia de insuficiencia cardiaca congestiva, ACV, valvulopatía y revascularización incompleta se consideran factores de riesgo y, en presencia de signos y síntomas de anemia aguda se indica la transfusión. Recientemente, la guía europea para el tratamiento de pacientes con SICA SEST³ propone que el uso de hemoderivados en pacientes hemodinámicamente estables y con Hto mayor de 25% o Hb superior a 8 g/dL puede ser dañino por lo que cada transfusión debe de ser valorada de forma individual, considerándose siempre sus riesgos y beneficios (**Tabla 4**).

Por último, se encuentran en investigación diferentes alternativas a la transfusión, por ejemplo, la eritropoyetina que actualmente se encuentra en evaluación en pacientes con SICA debido a sus posibles efectos benéficos citoprotectores en la lesión celular por isquemia. Datos preliminares indican que su uso en dosis de 200 U/Kg/día por tres días, puede ser de utilidad.¹⁰¹ Así mismo, están en estudio nuevos fármacos antitrombóticos con un menor potencial hemorrágico como son los inhibidores del receptor tipo 1 de proteasa activada (PAR-1, por sus siglas en inglés) que inhiben la activación plaquetaria mediada por la trombina sin interferir con la coagulación y la generación de fibrina dependiente de trombina por lo que parecen no incrementar el riesgo de hemorragia.¹⁰²

Conclusiones

Hasta hace poco, la H-SICA se consideraba como una complicación leve y de importancia limitada; sin embargo, ahora es claro que la H-SICA impacta negativa y decisivamente en el pronóstico de los pacientes con SICA. Por este motivo, el clínico siempre deberá de estimar el riesgo de sangrado en un paciente con SICA, la dosificación farmacológica deberá de ser correcta y la estrategia terapéutica a utilizar deberá de ser lo más efectiva y segura posible. Una vez iniciado el tratamiento, debe mantenerse una alta sospecha clínica, previniendo e identificando precozmente su desarrollo y, en caso de que se presente una H-SICA, el tratamiento debe de ser oportuno considerando siempre el riesgo/beneficio de cada intervención.

Referencias

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
2. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660.
4. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007;154:3-11.
5. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562.
6. Rao SV, Kaul PR, Liao L, et al. Association between bleeding, blood transfusion and costs among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:369-374.
7. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007;100:1364-1369.
8. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
9. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-247.
10. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-1823.
11. Yusuf S. Design, baseline characteristics, and preliminary clinical results of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) trial. *Am J Cardiol* 1999;84:20M-25M.
12. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
13. Chierchia SL. [New strategies in the management of unstable angina/non-Q infarction: clinical results of the PURSUIT study]. *Cardiología* 1999;44:593-595.
14. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, 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.
15. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793-2801.
16. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497-2506.
17. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006-1017.
18. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:655-661.
19. Garcia-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermudez P, et al. Mexican registry of acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Mex* 2005;75:S6-32.
20. Spencer FA, Steg PG. Major bleeding after PCI. Where is our crystal ball? *Eur Heart J* 2007;28:1917-1919.
21. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930-935.
22. Milkovich G, Gibson G. Economic impact of bleeding complications and the role of antithrombotic therapies in percutaneous coronary intervention. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:S15-21.
23. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1193-204.
24. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial

- infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
25. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. *Am Heart J* 2006;151:1032 e1-1037.
26. Rajagopal V, Lincoff AM, Cohen DJ, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes who are treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: an analysis from the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE-2) trial. *Am Heart J* 2006;152:149-154.
27. Manoukian SV, Voelitz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007;30:1124-34.
28. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, 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;49:1362-1368.
29. Fransen E, Maessen J, Dentener M, et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116:1233-9.
30. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39-52.
31. Despotis GJ, Zhang L, Lublin DM. Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:147-161.
32. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002042.
33. Yan AT, Yan RT, Huynh T, et al. Bleeding and outcome in acute coronary syndrome: insights from continuous electrocardiogram monitoring in the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTER-ACT) trial. *Am Heart J* 2008;156:769-775.
34. Blankenship JC, Haldis T, Feit F, et al. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). *Am J Cardiol* 2006;97:1591-1596.
35. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003;54:908-914.
36. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:472-478.
37. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132:620-625.
38. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Early predictors of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1994;129:39-45.
39. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996;101:299-308.
40. Landers DF, Hill GE, Wong KC, et al. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996;82:187-204.
41. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, et al. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001;85:623-627.
42. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, et al. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2019-2027.
43. Spiess BD. Blood transfusion for cardiopulmonary bypass: the need to answer a basic question. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:535-538.
44. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002;8:711-717.
45. Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005;15:1-11.
46. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-1239.
47. Yang X, Alexander KP, Chen AY, et al. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1490-1495.
48. Moscucci M, Ricciardi M, Eagle KA, et al. Frequency, predictors and appropriateness of blood transfusion after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 1998;81:702-707.
49. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
50. Sutton AJ, Cooper NJ, Abrams KR, et al. A Bayesian approach to evaluating net clinical benefit allowed for parameter uncertainty. *J Clin Epidemiol* 2005;58:26-40.
51. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-2033.
52. van Hout BA, Bowman L, Zelinger DJ, et al. Costs and effects in therapy for acute coronary syndromes: the case of abciximab in high-risk patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty in the EPIC study. Evaluation of 7E3 for the prevention of ischemic complications. *Eur Heart J* 1998;19:D59-66.
53. van Hout BA, Bowman L, Zelinger DJ, et al. Costs and effects in therapy for acute coronary syndromes: the case of abciximab in high-risk patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty in the EPIC study. Evaluation of 7E3 for the prevention of ischemic complications. *Am Heart J* 1998;135:S98-106.
54. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1095-1103.
55. Rao SV, Chiswell K, Sun JL, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008;101:25-29.
56. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.
57. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
58. Rao SV. Bleeding as a predictor of mortality risk. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7 Suppl 3:S12-18.
59. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-1206.
60. Wallace TW, Rao SV. The challenge of defining bleeding among patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2007;30:II16-23.
61. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials-proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007;99:288-290.

62. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post-acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153:29-35.
63. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, 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;119:1873-1882.
64. Chew DP, Lincoff AM, Gurm H, et al. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *Am J Cardiol* 2005;95:581-585.
65. Hulot JS, Vantelon C, Urien S, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit* 2004;26:305-310.
66. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-684.
67. Schiele F, Seronde MF, Descotes-Genon V, et al. Impact of renal dysfunction and glucometabolic status on one month mortality after acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2007;9:34-42.
68. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, et al. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2374-2379.
69. Voeltz MD, Patel AD, Feit F, et al. Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:1513-1517.
70. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-2049.
71. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global use of strategies to open occluded coronary arteries. *Circulation* 1995;92:2811-2818.
72. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the national registry of myocardial infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:597-604.
73. Van De Werf F, Adey J, Ardissono D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.
74. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007;28:1936-1945.
75. Mukherjee D, Wainess RM, Dimick JB, et al. Variation in outcomes after percutaneous coronary intervention in the United States and predictors of periprocedural mortality. *Cardiology* 2005;103:143-147.
76. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.
77. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
78. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
79. Collins R, Peto R, Parish S, Sleight P. ISIS-3 and GISSI-2: no survival advantage with tissue plasminogen activator over streptokinase, but a significant excess of strokes with tissue plasminogen activator in both trials. *Am J Cardiol* 1993;71:1127-1130.
80. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
81. Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, et al. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:994-998.
82. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave coronary events. *Am J Cardiol* 1998;82:19L-24L.
83. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, 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;50:1742-1751.
84. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807-814.
85. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.
86. Madan M, Blankenship JC, Berkowitz SD. Bleeding complications with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Curr Opin Hematol* 1999;6:334-341.
87. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation* 2004;109:874-880.
88. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999;100:1609-1615.
89. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
90. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
91. Maroo A, Lincoff AM. Bivalirudin in PCI: an overview of the REPLACE-2 trial. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:329-336.
92. Feit F, Manoukian SV, Ebrahimi R, et al. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes

- mellitus and acute coronary syndromes: a report from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1645-1652.
93. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, 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;289:853-863.
94. Stone GW, White HD, Ohman EM, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907-919.
95. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-298.
96. Rasler F. Emergency treatment of hemorrhagic complications of thrombolysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:485.
97. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236.
98. Rao SV JJ, Harrington RA, Granger CB, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562.
99. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-234.
100. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1992;116:403-406.
101. Tang YD, Hasan F, Giordano FJ, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on platelet activation in acute myocardial infarction: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am Heart J* 2009;158:941-947.
102. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:17-28.
103. Abu-Assi E, Gracia-Acuna JM, Ferreira-González I, et al. Evaluating the performance of the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2010;121:2419-2426.
104. Chetcuti SJ, Grossman PM, Kline-Rogers EM, et al. Improving outcomes of percutaneous coronary intervention through the application of guidelines and benchmarking: reduction of major bleeding and blood transfusion as a model. *Clin Cardiol* 2007;30:II44-48.