



ORIGINAL

Antiagregación plaquetaria dual y nivel de hemoglobina: un estudio observacional



M.P. Quinteiro-Alonso^a, M. González-Cao^b, C. Barreales-Cardín^c y G.J. Díaz-Grávalos^{d,*}

^a Centro de Salud Ribadavia, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Ribadavia, Ourense, España

^b Centro de Salud San Amaro, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), San Amaro, Ourense, España

^c Centro de Salud O Carballiño, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), O Carballiño, Ourense, España

^d Centro de Salud Cea, Servizo Galego de Saúde (SERGAS), San Cristovo de Cea, Ourense, España

Recibido el 19 de diciembre de 2014; aceptado el 10 de junio de 2015

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de agregación plaquetaria/efectos adversos;
Anemia;
Quimioterapia combinada

Resumen

Introducción: Determinar el grado de asociación entre la terapia de antiagregación plaquetaria dual (TAAD) (clopidogrel y ácido acetilsalicílico) y el nivel de hemoglobina (Hb) en la práctica clínica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes con TAAD durante al menos 6 meses, siendo el tamaño muestral necesario de 63 pacientes. Se determinó la Hb antes de la TAAD y el valor más próximo al cierre del estudio, la duración del tratamiento y las prescripciones o enfermedades que pudieran disminuir la Hb. Se calculó la variación de Hb tras TAAD y la aparición o empeoramiento de anemia previa. Se comparó la Hb previa y la posterior mediante prueba t para muestras apareadas. La aparición de anemia fue la variable dependiente en un análisis de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 122 casos. Noventa y dos eran varones (75,4%), con una edad media de 74,5 (DE 9,9) años. La duración de la TAAD era de 19,3 (11,8) meses, siendo la Hb previa de 14,3 (1,4) y la posterior de 12,8 (1,9) g/dl. Había anemia pretratamiento en 11 casos (9,1%) y postratamiento en 56 (45,9%). La comparación de medias mostró un descenso de 1,5 (1,6) (IC95% 1,2-1,8; $p < 0,001$) g/dl, asociándose la anemia postratamiento a la edad, causas concomitantes de anemia, hemorragias en el seguimiento y, de forma inversa, al nivel de Hb pretratamiento.

Conclusiones: La TAAD se asocia con un descenso de la Hb, apareciendo anemia o empeoramiento de la misma en cerca de la mitad de los sujetos, y siendo este efecto más probable en los pacientes con hemorragias en el seguimiento y en presencia de otras causas de anemia.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gabriel.diaz.gravalos@sergas.es (G.J. Díaz-Grávalos).

KEYWORDS

Platelet aggregation inhibitors/adverse effects;
Anaemia;
Drug therapy combination

Dual antiplatelet therapy and haemoglobin level: An observational study**Abstract**

Introduction: To determine the degree of association between dual antiplatelet therapy (DAPT) (clopidogrel plus acetylsalicylic acid) and haemoglobin (Hb) in clinical practice.

Material and methods: A retrospective longitudinal analysis was conducted on all patients on DAPT for at least 6 months. The required sample size was 63 patients. Hb value was determined before DAPT and at least 6 months after, as well as length of treatment, drugs, and diseases that might reduce the Hb. Changes in Hb after DAPT and the emergence or worsening of pre-existing anaemia was determined. Before and after Hb was compared using the t-test for paired samples. The occurrence of anaemia was considered dependent variable in a logistic regression analysis.

Results: A total of 122 cases were included. There were 92 (75.4%) males, and the mean age was 74.5 (SD 9.9) years. DAPT duration was 19.3 (11.8) months. The pre-treatment Hb was 14.3 (1.4) g/dl and 12.8 (1.9) g/dl post-treatment. The prevalence of pre-DAPT anaemia was 9.1% (11 cases), and 45.9% post-treatment (56 cases). Comparison of means showed a decrease of 1.5 g/dl (1.6) (95% CI; 1.2-1.8, $P < .001$). Anaemia post-treatment was associated with concomitant causes of anaemia, bleeding in the follow-up, and inversely with pre-treatment Hb level.

Conclusions: DAPT is associated with a decrease in Hb. Anaemia or worsening of previous anaemia appeared in about half of the subjects, and this effect was most likely in patients with bleeding in the follow-up and if other causes of anaemia were present.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad aterotrombótica (coronaria, cerebrovascular y de la circulación arterial periférica) es una de las principales causas de morbimortalidad, y en su prevención y tratamiento se utilizan antiagregantes plaquetarios, salvo contraindicación o cambio a una situación cardioembólica, en la que se precisaría la anticoagulación¹.

La terapia antiagregante dual (TAAD) con asociación de antiagregantes con mecanismo de acción complementario, combinando clopidogrel o similar y ácido acetilsalicílico (AAS), se demostró útil en cuanto a la prevención y el tratamiento de eventos coronarios (SCASEST², ACTP³, y en pacientes con SCACEST fibrinolizados⁴).

La utilización de TAAD para la prevención de eventos cerebrovasculares (ACV o AIT recurrente) de origen no cardioembólico no parece aportar beneficios frente a la monoterapia^{5,6}, aunque en algún estudio⁷ ha demostrado ser superior a esta a corto plazo.

La revisión de la evidencia muestra que no existe unanimidad a la hora de considerar sus posibles beneficios. No obstante, en la práctica habitual se siguen instaurando tratamientos con dicha pauta, con frecuencia sobrepasando ampliamente el tiempo recomendado de uso.

Independientemente de su efectividad, la literatura muestra un importante grado de preocupación por los posibles efectos secundarios de este tratamiento, particularmente en lo que se refiere a la aparición de hemorragias mayores, habitualmente de origen digestivo o intracraneal. Por este motivo se ha discutido igualmente la conveniencia de asociar a la TAAD fármacos que pudieran minimizar el riesgo de sangrado digestivo.

Aunque de menor importancia, la posibilidad de aparición de anemia (o empeoramiento de la existente) en los pacientes tratados con la combinación de clopidogrel y AAS puede ser un factor limitante de dicho tratamiento y una complicación no despreciable en pacientes cuyo estado de salud general no es óptimo.

Con este planteamiento, el objetivo del presente estudio es analizar la variación de los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes sometidos a TAAD durante más de 6 meses.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Fueron incluidos todos los pacientes mayores de 18 años que se encontraban con tratamiento combinado de clopidogrel y AAS, independientemente del motivo del mismo (neurológico, cardiovascular), y que llevaban al menos 6 meses con dicho tratamiento, pertenecientes a los servicios de Atención Primaria de Ribadavia y O Carballiño (Ourense). Dichos servicios prestan asistencia a una población de 40.344 personas. Dado que, en nuestro sistema sanitario, la prescripción de clopidogrel está sometida a visado farmacéutico, los pacientes fueron identificados a través del procedimiento de visado por sus farmacéuticos de Atención Primaria, solicitándose el permiso para su inclusión en el estudio. La recogida de datos se realizó entre los meses de febrero y mayo de 2014.

De cada paciente incluido se registraron las variables demográficas y clínicas reflejadas en la [tabla 1](#). Se definió el riesgo previo de anemización como la existencia de

Tabla 1 Variables demográficas y clínicas recogidas

| Variables | | | |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Edad al inicio de la TAAD en años, media (DE) | | 74,5 (9,9) | |
| Sexo, varones, n (%) | | 92 (74,5) | |
| Origen de la prescripción, % | Cardiología 63,1 | Neurología 27,0 | Angiología 9,8 |
| Duración en meses de la TAAD hasta el segundo control de Hb, media (DE)/mediana | | 19,3 (11,8)/15,5 | |
| Hb pretratamiento en g/dl, media (DE) | | 14,3 (1,4) | |
| Hb final en g/dl, media (DE) | | 12,8 (1,9) | |
| Riesgo previo de anemización, n (%) ^a | | 35 (28,7) | |
| Uso concomitante de IBP/anti-H ₂ , n (%) | | 108 (88,5) | |
| Aparición de hemorragias mayores/menores en el seguimiento, n (%) | | 24 (19,7) | |
| Anemia pretratamiento, n (%) | | 11 (9,1) | |
| Anemia postratamiento, n (%) | | 56 (45,9) | |

anti-H₂: antagonista de los receptores H₂; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; TAAD: terapia antiagregante dual.

^a Definido en el apartado de «Material y métodos».

enfermedad y/o tratamiento que, a juicio de los investigadores, pudieran desembocar en la aparición de una anemia (enfermedades del tubo digestivo, neoplasias, insuficiencia renal crónica, uso crónico de fármacos con potencial anemizante, hipotiroidismo, enfermedades hematológicas que cursan con anemia, enfermedades inflamatorias crónicas). La presencia de hemorragia se consideró en función de su registro en la historia clínica del paciente, aunque dadas las características del estudio no se diferenció en función de su intensidad. Se consideró anemia en varones un valor de Hb menor de 13 g/dl, y en mujeres, menor de 12 g/dl⁸.

Se determinó la concentración de Hb antes del inicio del tratamiento y tras un periodo mínimo de 6 meses del mismo, aprovechando los controles analíticos realizados por cualquier causa. Se calculó la diferencia entre ambos valores, constituyendo la variable diferencia de Hb. Cada paciente actuó como su propio control.

La determinación de Hb que se consideró como pretratamiento fue la disponible antes del inicio del mismo. En caso de ingreso hospitalario se usó la obtenida en dicho momento. Todos los análisis se realizaron en el laboratorio central del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Por un muestreo previo se determinó la desviación estándar (DE) de la Hb en la población pretratamiento (0,76) y postratamiento (1,65). El coeficiente de correlación calculado entre ambas distribuciones fue de 0,72. Aceptando como significativa una diferencia de 0,5 g/dl de Hb, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 90%, se estimó un tamaño muestral mínimo necesario de 63 pacientes.

Se solicitó y obtuvo el dictamen favorable del Comité Autonomo de Ética de la Investigación de Galicia (ref. 124/2014).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® v. 15. Para la descripción de las variables demográficas y clínicas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (media y DE), y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

El análisis bivariable se realizó mediante la comparación de proporciones y medias (Chi cuadrado y t de Student para

medias apareadas). La variable presencia de anemia postratamiento se consideró variable dependiente en un análisis de regresión logística. Como variables independientes se incluyeron las que habían sido significativas en el análisis bivariable (edad, meses de uso de la TAAD, sexo, existencia de motivos de disminución de Hb y aparición de hemorragias durante el tratamiento), además de la utilización de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica, esta por motivos teóricos. Se analizó mediante el método de pasos hacia atrás. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Fueron incluidos 122 pacientes, 92 varones (75,4%). La media de la edad era de 74,5 (DE 9,9) años, sin diferencias en función del sexo. La [tabla 1](#) muestra los valores de las diferentes variables registradas.

La comparación de medias para muestras apareadas mostró una diferencia significativa (diferencia de medias 1,5 [DE 1,6] g/dl; IC95% de la diferencia 1,2-1,8; $p < 0,001$) entre los valores de Hb pre y postratamiento. El análisis estratificado según existieran o no hemorragias a lo largo del tratamiento mostró que la diferencia se mantenía en ambos grupos, siendo de 3,1 (DE 2,1) g/dl (IC95% 2,2-4,0; $p < 0,001$) si habían aparecido hemorragias, y de 1,1 (DE 1,2) g/dl (IC95% 0,9-1,3; $p < 0,001$) en caso de no constar hemorragias en el seguimiento.

El análisis bivariable mostró los resultados que se ofrecen en [tabla 2](#).

La regresión logística considerando como variable dependiente la aparición de anemia postratamiento ofrecía los resultados presentados en la [tabla 3](#).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el número de pacientes con diagnóstico de anemia se multiplicó por

Tabla 2 Resultados del análisis bivariable

| | Anemia postratamiento | | |
|--|-----------------------|-------------|--------------------------------|
| | Sí | No | |
| Edad en años, media (DE) | 78,7 (7,3) | 70,8 (10,6) | Dif 7,8; p < 0,001 |
| Hb pretratamiento en g/dl, media (DE) | 13,6 (1,4) | 14,9 (1,1) | Dif 1,2; p < 0,001 |
| Sexo, % | | | |
| Varón | 40,7 | 59,3 | $\chi^2 = 4,7$; p = 0,03 |
| Mujer | 63,3 | 36,7 | |
| Causas concomitantes de descenso de la Hb, % | | | |
| Sí | 77,1 | 22,9 | $\chi^2 = 18,9$; p < 0,001 |
| No | 33,7 | 66,3 | |
| Hemorragias en el seguimiento, % | | | |
| Sí | 78,3 | 21,7 | $\chi^2 = 11,7$; p = 0,001 |
| No | 38,8 | 61,2 | |

DE: desviación estándar; Dif: diferencia de medias; Hb: hemoglobina.

5 durante el tratamiento con TAAD, siendo la edad, la existencia de causas concomitantes de aparición de anemia y, sobre todo, la presencia de hemorragias en el seguimiento los factores asociados a la aparición de anemia, entre los analizados. Por el contrario, la cifra previa de Hb al comienzo del TAAD se asocia de forma inversa a esta situación.

Hasta donde ha sido posible revisar, este es el primer estudio que analiza la relación entre el uso de TAAD y la aparición de anemia, habiéndose centrado todos los análisis de seguridad publicados en la aparición de hemorragias graves^{9,10}.

El estudio CREDO¹¹ consideró el descenso de Hb mayor de 4 g/dl sin sangrado evidente como criterio de hemorragia menor, pero sin considerar el diagnóstico clínico de anemia basado en la concentración previa y posterior de Hb. Aunque sus autores constatan un porcentaje de hemorragias muy inferior al registrado aquí (7,6 frente a 19,7%), la diferencia de criterios a la hora de interpretar el sangrado no hace posible la comparación.

La presencia de anemia en los pacientes sometidos a TAAD puede explicarse, entre otras causas, por la posibilidad de pérdidas sanguíneas, bien a partir de sangrados mayores, bien a partir de pérdidas menores originadas en el aparato digestivo.

El uso de dosis bajas de AAS se asocia a un incremento de casi 2 veces en el riesgo de sangrado en el tracto intestinal

superior comparado con la no utilización del mismo. En el caso de que exista asociación con clopidogrel, el riesgo se incrementa más todavía^{12,13}.

La existencia de hemorragias en los pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con TAAD se analizó en el estudio CHARISMA, mostrando un riesgo de sangrado mayor (0,8% en términos absolutos) solo durante el primer año¹⁴. Sin embargo, en ese mismo estudio se demostró un incremento de la mortalidad asociado a los sangrados moderados.

Bhatt et al.¹⁵ encontraron un incremento moderado de las hemorragias, aunque, como la mayoría de los autores, no estudiaron la aparición de anemia a lo largo de su seguimiento. En general, se acepta que el uso combinado se asocia a un alto riesgo de sangrado intestinal, mayor incluso que la suma de los de ambos fármacos por separado¹⁶, lo que podría explicar la aparición de la anemia en un plazo de tiempo suficientemente prolongado.

Otra posible causa de la presencia de anemia sería la aplásica. Está descrita la aparición de este tipo de anemia asociada al uso de clopidogrel, pero los datos reflejados en la literatura no avalan una incidencia mayor del 1%, con lo que no parece coherente aceptar que los casos encontrados en este seguimiento puedan ser atribuidos a dicho efecto secundario¹⁷.

Por otra parte, el descenso de la Hb se mantiene aunque se excluyan los pacientes en los que no figuran registros de hemorragias en el seguimiento, lo que hace suponer que fueron las pérdidas digestivas menores las causantes del descenso. Sin embargo, el uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica no demuestra asociación con una menor proporción de anemias en el seguimiento. Cabe considerar que la situación general del paciente, no analizada en este estudio, puede haber sido un factor determinante en el resultado final.

Esta situación conlleva incluso un incremento del riesgo para el paciente, más allá del descenso de la Hb, puesto que la existencia de anemia parece limitar la efectividad de clopidogrel¹⁸, lo que se sumaría a la reducción del margen beneficio/riesgo que supone la aparición de hemorragias, como encontró Bowry et al.⁹ en un metaanálisis de ensayos clínicos con TAAD.

Tabla 3 Resultados de la regresión logística

| | OR | IC95% | p |
|---|-----|----------|---------|
| Edad | 1,1 | 1,03-1,2 | < 0,01 |
| Hb pretratamiento | 0,4 | 0,2-0,6 | < 0,001 |
| Causas concomitantes de descenso de la Hb | 3,2 | 1,02-9,9 | 0,046 |
| Hemorragias en el seguimiento | 8,1 | 1,7-37,5 | < 0,01 |

Hb: hemoglobina; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

Es necesario analizar estos resultados teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. El hecho de que sea un análisis retrospectivo puede hacer que existan errores en los datos registrados. Por otra parte, no se determinaron otros predictores de hemorragias como, por ejemplo, la función renal. Igualmente, no se determinaron las posibles enfermedades aparecidas en el paciente a lo largo del seguimiento y que podían influir en la aparición de anemia, aunque se registraron las existentes al inicio del mismo.

Entendemos que realizar un seguimiento prospectivo con la finalidad de determinar la aparición de anemia en pacientes sometidos a TAAD permitiría conocer de forma precisa el potencial de la asociación para producir este efecto secundario.

En conclusión, parece necesario, a la hora de valorar la asociación de ambos fármacos, analizar la situación hematológica del paciente previamente a la instauración del tratamiento, así como supervisar de forma estrecha la posible aparición de anemia en estas personas, independientemente de que presenten episodios hemorrágicos o no.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- López Menchaca R, Herrero Martínez JM, Suárez Fernández C. Asociación de antiagregantes, ¿cuándo y cómo? *Med Clin (Barc)*. 2007;128:383-9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
- Steinbuhl S, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
- Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA, SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-25.
- Wang Y, Johnston SC, CHANCE Investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3-month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event. *Am Heart J*. 2010;160:380-6.
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Ginebra: OMS; 2011 [consultado 20 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.es.pdf>
- Bowry AD, Broohhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*. 2008;101:960-6.
- Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:463-70.
- Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J*. 2009;157:369-74.
- García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123:1108-15.
- Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, et al. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e65754.
- Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, et al., CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: Results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation*. 2010;121:2575-83.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al., CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177:347-51.
- Trivier JM, Caron J, Mahieu M, Cambier N, Rose C. Fatal aplastic anaemia associated with clopidogrel. *Lancet*. 2001;357:446.
- Toma C, Zahr F, Moguilanski D, Grate S, Semaan RW, Lemieux N, et al. Impact of anemia on platelet response to clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2012;109:1148-53.