

Viviana Laredo de la Torre

Riesgo de hemorragia
gastrointestinal durante la doble
terapia antiagregante basada en
ácido acetil salicílico asociado a
Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel
tras cateterismo cardiaco.

Director/es

Dr. D. Ángel Lanas Arbeloa
Dr. D. Carlos Sostres Homedes

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
DURANTE LA DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE
BASADA EN ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO
ASOCIADO A CLOPIDOGREL, TICAGRELOR O
PRASUGREL TRAS CATETERISMO CARDIACO.**

Autor

Viviana Laredo de la Torre

Director/es

Dr. D. Ángel Lanas Arbeloa
Dr. D. Carlos Sostres Homedes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
U. Z.**

Riesgo de hemorragia gastrointestinal durante la doble terapia antiagregante basada en ácido acetil salicílico asociado a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel tras cateterismo cardiaco

Viviana Laredo de la Torre

**Directores: Prof. Ángel Lanas Arbeloa
Dr. Carlos Sostres Homedes**

Memoria presentada por Doña Viviana Laredo de la Torre para optar al título de Doctor

2021



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

Riesgo de hemorragia gastrointestinal durante la doble terapia antiagregante basada en ácido acetil salicílico asociado a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel tras cateterismo cardiaco

Autor

Viviana Laredo de la Torre

Directores

Ángel Lanas Arbeloa

Carlos Sostres Homedes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría transmitir mi agradecimiento a mis directores de tesis, por su colaboración y apoyo a lo largo de este camino. Al Dr Ángel Lanás por transmitir su pasión y compromiso por la investigación, así como por su ayuda a lo largo de estos años. Al Dr. Carlos Sostres por la confianza depositada en mí y por su supervisión e implicación para desarrollar este proyecto.

A Patricia Carrera, por su trabajo minucioso, su paciencia y su ayuda, que han resultado fundamentales para poder culminar este estudio.

A todos mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa, por ser un ejemplo a seguir y ofrecer su ayuda desde el principio de este proyecto. Por prestarme no solo apoyo en el ámbito científico y de la investigación, sino también por el apoyo emocional a lo largo de los años.

A todas las personas que han contribuido, en mayor o menor medida, al desarrollo de este estudio, es especial a Sandra García. Os estoy muy agradecida por ello.

A mis padres y abuelos, por haber trabajado duro para que yo pudiera alcanzar mis objetivos profesionales y por haberme transmitido el valor del esfuerzo.

Finalmente, quería transmitir mi especial agradecimiento a Héctor, por apoyarme siempre de forma incondicional y creer en mí, sin ti este trabajo nunca hubiera sido posible.

ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidónico
AAS	Ácido acetil salicílico
AC	Adenilato ciclasa
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACO	Anticoagulación oral
ACP	Angioplastia coronaria percutánea
ADP	Adenosín difosfato
AHA	<i>American Heart Association</i>
aHR	Hazard ratio ajustada
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AIT	Accidente isquémico transitorio
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ARC-HBR	<i>Academic Research Consortium for High Bleeding Risk</i>
ARH	Alto riesgo hemorrágico
ATP	Adenosín trifosfato
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
C	Clopidogrel
Ca+	Calcio
CES	Carboxilesterasa
CH	Concentrado de hematíes
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COXIB	Inhibidores selectivos de la COX-2
CV	Cardiovascular
CYP	Citocromo P-450
DAG	Diacilglicerol
DAP	Doble antiagregación plaquetaria
DAP-C	Doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y clopidogrel
DAP-P	Doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y prasugrel
DAP-T	Doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y ticagrelor
DAP-X	Doble antiagregación plaquetaria con nuevo fármaco o control

DE	Desviación estándar
dl	Decilitro
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEUU	Estados Unidos
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
FDA	<i>United States Food and Drugs administration</i>
FR	Factores de riesgo
FvW	Factor de von Willebrand
Gi	Receptor acoplado a Gi
GI	Gastrointestinal
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
gr	gramo
Hb	Hemoglobina
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDB	Hemorragia digestiva baja
HCULB	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
IAM	Infarto agudo de miocardio
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
INR	Índice internacional normalizado
IRP	Índice de reactividad plaquetaria
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Kg	Kilogramos
lpm	Latidos por minuto
MACE	Major cardiovascular adverse events (eventos cardiovasculares mayores)
MDR1	Gen de multirresistencia a drogas (también conocido como ABCB1: ATP-Binding Cassette subfamily B member 1)
mg	Miligramos

microgr	Microgramos
min	Minuto
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
NACE	Net adverse clinical events (incidencia neta de eventos adversos)
ng	Nanogramos
OR	Odds ratio
PAR-1	Receptor activado por proteasa tipo 1
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PG	Prostaglandina
PGE1	Prostaglandina E1
PGE2	Prostaglandina E2
PGI2	Prostaciclina
PI3K	Fosfatidil-inositol trifosfato kinasa
PIP2	Fosfoinositol 2
PKA	Proteincinasa A/tirosin kinasa A
PLA2	Fosfolipasa A2
PLC	Fosfolipasa C
PON1	Paraoxonasa 1
R	Receptor
RR	Riesgo relativo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SNP	Single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido único)
TC	Tomografía computarizada
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TP	Receptor de tromboxano
TXA2	Tromboxano A2
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VASP	Fosfoproteína estimulada por vasodilatadores
VASP-P	Fosfoproteína estimulada por vasodilatadores fosforilada

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	1
1.1.1 <i>Proceso de aterotrombosis</i>	1
1.1.2 <i>Fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 1</i>	3
1.1.2.1 Ácido acetil salicílico (AAS).....	4
1.1.2.2 Triflusal.....	5
1.1.3 <i>Fármacos antagonistas del receptor del ADP (P2Y₁₂)</i>	5
1.1.3.1 Tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel).....	5
1.1.3.1.1 Ticlopidina	6
1.1.3.1.2 Clopidogrel.....	6
1.1.3.1.2.1 Variabilidad interindividual de clopidogrel.....	8
1.1.3.1.2.2 Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones	11
1.1.3.1.3 Prasugrel	15
1.1.3.2 Ticagrelor.....	15
1.1.3.3 Cangrelor.....	16
1.1.4 <i>Otros antiagregantes plaquetarios</i>	17
1.2 DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA	18
1.2.1 <i>Eficacia y seguridad de la doble antiagregación basada en AAS y clopidogrel</i>	18
1.2.2 <i>Eficacia y seguridad de la doble antiagregación basada en AAS y nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor)</i>	23
1.2.2.1 Prasugrel	23
1.2.2.2 Ticagrelor	26
1.3 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN	29
1.4 UTILIZACIÓN DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL	33
1.4.1 <i>Características de los pacientes en práctica clínica habitual</i>	33
1.4.2 <i>Eficacia-seguridad en práctica clínica habitual y beneficio neto</i>	40
1.4.3 <i>Duración de la doble antiagregación en práctica clínica habitual</i>	43
1.4.4 <i>Tendencia actual en el uso de la doble antiagregación</i>	45
1.5 RIESGO HEMORRÁGICO GLOBAL ASOCIADO A LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN	48
1.5.1 <i>Importancia de los eventos hemorrágicos</i>	48
1.5.2 <i>Diferencias en la definición de hemorragia y dificultad para las comparaciones</i>	49
1.5.3 <i>Estrategias para disminuir los eventos hemorrágicos</i>	58
1.5.4 <i>Manejo del tratamiento antiagregante y anticoagulante ante un evento hemorrágico de cualquier origen</i>	59
1.5.4.1 Evento hemorrágico trivial	60
1.5.4.2 Evento hemorrágico leve.....	60
1.5.4.3 Evento hemorrágico moderado	60
1.5.4.4 Evento hemorrágico grave.....	61
1.5.4.5 Evento hemorrágico que amenaza la vida.....	61
1.6 RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL ASOCIADO A LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN	62
1.6.1 <i>Efectos gastrointestinales de los antiagregantes plaquetarios</i>	62
1.6.1.1 Ácido acetil salicílico.....	62
1.6.1.1.1 Mecanismo de producción de lesiones gastrointestinales	62
1.6.1.1.2 Tipos de lesiones.....	65
1.6.1.1.3 Riesgo de hemorragia digestiva	67
1.6.1.1.4 Prevención.....	70
1.6.1.1.4.1 AAS con cubierta entérica y con formulación tamponada	72
1.6.1.1.4.2 Misoprostol.....	72
1.6.1.1.4.3 Probióticos.....	72
1.6.1.2 Clopidogrel.....	73
1.6.1.2.1 Mecanismo de lesión.....	73
1.6.1.2.2 Riesgo hemorrágico	74
1.6.1.3 Nuevos antiagregantes plaquetarios: prasugrel y ticagrelor	75
1.6.2 <i>Riesgo y tipo de hemorragia gastrointestinal asociado a la doble antiagregación</i>	77

1.6.3	<i>Actuación ante hemorragia digestiva</i>	81
1.6.3.1	Manejo de la hemorragia digestiva.....	81
1.6.3.1.1	Hemorragia digestiva alta no varicosa.....	81
1.6.3.1.2	Hemorragia digestiva baja.....	84
1.6.3.2	Manejo específico del tratamiento antiagregante	85
1.6.4	<i>Utilización de inhibidores de la bomba de protones</i>	90
1.6.4.1	Indicaciones de uso del tratamiento con IBP	92
1.6.4.2	Efectos adversos del tratamiento con IBP.....	93
1.6.4.3	Tendencias en la utilización de IBP	95
2.	HIPÓTESIS	99
3.	OBJETIVOS	101
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	101
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	101
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	103
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	103
4.2	POBLACIÓN A ESTUDIO.....	104
4.2.1	<i>Criterios de inclusión</i>	104
4.2.2	<i>Criterios de exclusión</i>	104
4.3	TAMAÑO MUESTRAL	105
4.4	DEFINICIÓN DE LOS EVENTOS DURANTE EL SEGUIMIENTO	106
4.5	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	107
4.5.1	<i>Variables demográficas</i>	107
4.5.2	<i>Variables referentes a la comorbilidad general del paciente</i>	107
4.5.3	<i>Variables referentes a la comorbilidad gastrointestinal del paciente</i>	108
4.5.4	<i>Variables relacionadas con el evento cardiovascular índice</i>	108
4.5.5	<i>Variables relacionadas con los eventos gastrointestinales en el seguimiento</i>	109
4.5.6	<i>Variables relacionadas con otros eventos en el seguimiento</i>	111
4.5.7	<i>Evaluación en el mes 15 desde el evento cardiovascular índice</i>	112
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
4.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	115
5.	RESULTADOS	117
5.1	CARACTERÍSTICAS BASALES.....	117
5.1.1	<i>Selección de pacientes y distribución por grupos de tratamiento</i>	117
5.1.2	<i>Variables clínico-demográficas</i>	119
5.2	EVENTOS GASTROINTESTINALES EN EL SEGUIMIENTO	123
5.2.1	<i>Eventos gastrointestinales mayores</i>	127
5.3	EVENTOS GLOBALES DURANTE EL SEGUIMIENTO	129
5.3.1	<i>Eventos hemorrágicos no gastrointestinales</i>	130
5.3.2	<i>Eventos isquémicos</i>	130
5.4	TRATAMIENTO CON IBP Y DOBLE ANTIAGREGACIÓN DESPUÉS DE UN EVENTO GASTROINTESTINAL MAYOR	131
5.5	MUERTE	133
6.	DISCUSIÓN	135
6.1	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN	136
6.2	RIESGO HEMORRÁGICO	140
6.3	TIPO, LOCALIZACIÓN Y ETIOLOGÍA DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS GASTROINTESTINALES	146
6.4	ANEMIA Y DOBLE ANTIAGREGACIÓN.....	151
6.5	MANEJO DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN DURANTE Y TRAS EL EVENTO HEMORRÁGICO	154
6.6	OTROS EVENTOS NO GASTROINTESTINALES EN EL SEGUIMIENTO	158
6.7	UTILIZACIÓN DE IBP.....	159

6.8	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	160
7.	CONCLUSIONES.....	162
8.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	165
9.	INDICE DE TABLAS.....	167
10.	ANEXOS.....	170
10.1	ANEXO I: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.....	170
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	171

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antiagregantes plaquetarios

1.1.1 Proceso de aterotrombosis

Las complicaciones de la aterosclerosis, tales como el síndrome coronario agudo, los eventos cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica, son las principales causas de morbimortalidad en nuestro entorno(1). Las plaquetas son un componente esencial en el proceso fisiológico de la hemostasia, pero también son fundamentales en el proceso de aterotrombosis, puesto que ante la ruptura de una placa de ateroma, pueden proliferar de forma descontrolada originando la formación de un trombo y la consiguiente oclusión vascular(2). Tras la erosión o rotura de las placas de ateroma, las estructuras vasculares y el núcleo necrótico quedan expuestas a la circulación sanguínea, originando la activación del factor tisular, la formación de una capa de fibrina (activación de la coagulación), así como el reclutamiento de plaquetas y células inflamatorias(3).

La interacción del factor de von Willebrand (FvW) sanguíneo con el colágeno expuesto facilita la adhesión plaquetaria con su dominio A1 a través del receptor plaquetario glucoproteína P (Ib-IX-V) originando la activación plaquetaria. Tras la activación, las plaquetas liberan adenosín difosfato (ADP) y tromboxano A2 (TXA2). El ADP se une a los receptores plaquetarios P2Y₁ y P2Y₁₂, incrementando el calcio intracelular y originando un cambio conformacional que da lugar a la agregación plaquetaria de forma irreversible en el caso del P2Y₁₂ (3).

Durante este proceso se produce la activación de la enzima fosfolipasa A2 (PLA2), liberando ácido araquidónico (AA), que interactúa con la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1), originando el TXA2, que interactúa con su receptor perpetuando el proceso de agregación (3).

Por último, tras la activación de la coagulación se sintetiza trombina, que interactúa con su receptor activado por proteasa tipo 1 (PAR-1) de la superficie de la plaqueta, activando la fosfolipasa C (PLC), que origina también un cambio conformacional con

activación del receptor plaquetario GPIIb/IIIa a través del cuál se unen al fibrinógeno, formando puentes interplaquetarios (3).

Por tanto, el TXA2, el ADP y la trombina, juegan un papel fundamental en la activación y agregación plaquetaria y, por ello, constituyen la diana terapéutica de los principales fármacos antiplaquetarios, como se muestra en la **Figura 1(1)**.

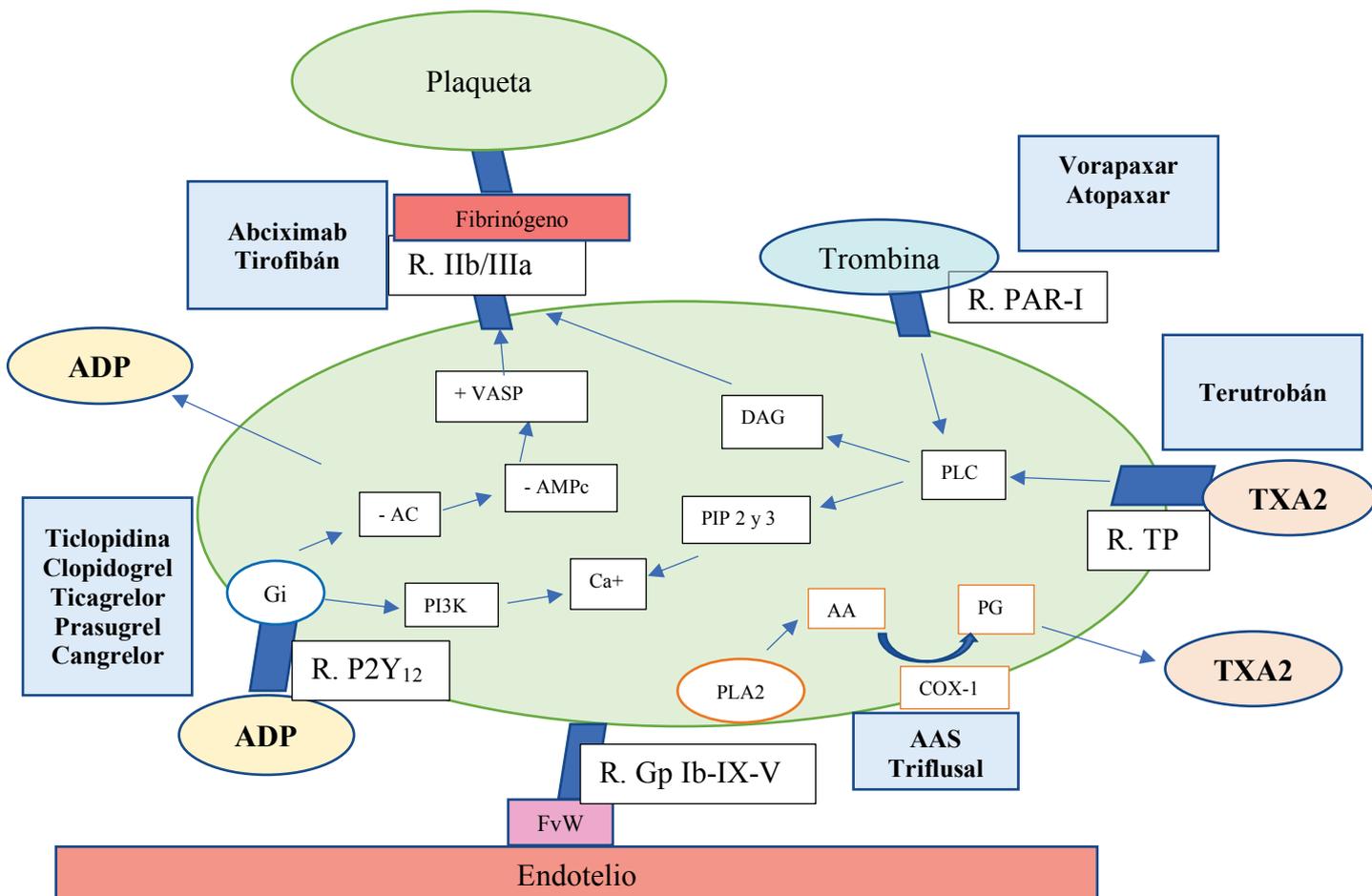


Figura 1. Vías de activación y agregación plaquetaria y dianas terapéuticas de los principales antiagregantes plaquetarios (Adaptado de Badimon L, et al) (1)

Abreviaturas: AA: ácido araquidónico; AC: adenilato ciclasa; ADP: adenosín difosfato; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; COX: ciclooxigenasa; DAG: diacilglicerol; FvW: factor de von Willebrand; PAR: receptor activado por proteasas; PG: prostaglandina; PI3K: fosfatidil-inositol trifosfato kinasa; PIP2 y 3: fosfoinositol 2 y 3; PLA2: fosfolipasa A2; PLC: fosfolipasa C; TP: receptor de tromboxano; TXA2: tromboxano A2, Ca+: calcio, VASP: fosfoproteína estimulada por vasodilatadores; Gi: receptor acoplado a Gi

El receptor Gp Ib-IX-V plaquetario se une al factor de von Willebrand y al colágeno endotelial, produciendo la activación plaquetaria y liberación de ADP y TXA₂. El ADP se une al receptor P₂Y₁₂, originando un incremento en la concentración de calcio intracelular, así como una disminución de la AC, AMPc y un incremento de VASP no fosforilado, lo que favorece la activación de los receptores I₁b/III_a y la agregación plaquetaria. La activación de la PLA₂, produce un incremento del AA, que, a través de la COX-1, conduce a la producción de TXA₂, que se une a su receptor favoreciendo la agregación plaquetaria.

1.1.2 FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 1

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima responsable de la síntesis de prostanoides que presenta tres isoformas, siendo la COX-1 y COX-2 las más estudiadas. La COX-1 se encuentra de forma constitutiva en todos los tejidos, destacando su presencia en el tracto gastrointestinal, y está presente en plaquetas recién formadas y maduras, desempeñando un papel fundamental en la producción del TXA₂, implicado en la agregación plaquetaria y con efecto vasoconstrictor. Por el contrario, la COX-2 se encuentra de forma constitutiva únicamente en el riñón y en el cerebro y su expresión también es inducible en otras localizaciones, especialmente en situaciones de inflamación o cambios hemodinámicos, siendo la principal fuente de producción de prostaciclina (PGI₂), que posee un efecto antiagregante, vasodilatador, antiproliferativo y antioxidante, desempeñando un papel fundamental en el control de la tensión arterial y en la resistencia vascular a la aterotrombosis (4,5).

In vitro, todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son capaces de inhibir tanto la COX-1 como la COX-2 en función de la dosis, ejerciendo su efecto antiinflamatorio predominantemente mediante la inhibición de la COX-2. Incluso los COXIB (fármacos que inhiben de forma selectiva la COX-2) pueden inhibir la COX-1 si se administran a dosis elevadas. La relación entre la inhibición plaquetaria de la COX-1 y la disminución en la síntesis del TXA₂ no es lineal, siendo necesaria una inhibición del 97-100% de la COX-1 para detectar una disminución del 50-80% del tromboxano. Sin embargo, la relación entre la inhibición de la COX-2 y la producción de PGI₂ sí es lineal (6). Esto explica por qué la mayor parte de los AINE tradicionales y COXIB no son

capaces de producir una inhibición de la COX-1 suficiente para producir un efecto antiagregante, ya que producen una inhibición de la misma inferior al 95%, exceptuando el naproxeno a dosis elevadas (1000 mg/día).

La inhibición de la COX-2, además de producir un efecto analgésico y antiinflamatorio, se ha asociado con un incremento del riesgo cardiovascular por bloquear su efecto antitrombótico y antiproliferativo, así como su efecto modulador de la tensión arterial. Del mismo modo, los datos sugieren que una inactivación simultánea de la COX-1 suficiente como para inhibir la agregación plaquetaria, podría compensar estos efectos deletéreos (5,6).

1.1.2.1 Ácido acetil salicílico (AAS)

El ácido acetil salicílico (AAS) ejerce su efecto antiagregante principalmente a través de la inactivación irreversible la COX-1, que inhibe la producción de TXA₂, y dura toda la vida de la plaqueta (5-10 días). Dosis bajas de AAS (teóricamente incluso dosis diarias de 30-50 mg podrían producir una inhibición completa de la síntesis de tromboxano) producen una inactivación completa y prolongada de la COX-1, mientras que son necesarias dosis más elevadas para conseguir una inhibición de la COX-2, y ejercer así un efecto analgésico y antiinflamatorio(7).

Otros mecanismos responsables de su acción antiagregante, son la disminución de la secreción de gránulos densos, relacionados con la liberación de sustancias proagregantes y vasoactivas, y la acción fibrinolítica de su metabolito, el ácido salicílico. A dosis muy altas (> 650 mg/día) inhibe la producción plaquetaria de diacilglicerol, bloqueando la agregación secundaria; sin embargo, la aparición de efectos adversos derivados de la inhibición de la COX-2 impide su uso a estas dosis en la práctica clínica habitual. Esto podría explicar, en parte, los fracasos terapéuticos observados en algunos pacientes, en los que ésta segunda vía podría desempeñar un papel más relevante en el proceso de aterotrombosis(1).

Los beneficios cardiovasculares de este fármaco no solo se deben a su efecto antiagregante, sino que también es capaz de inhibir las prostaglandinas, la síntesis de

interleucina 6 y reducir la actividad de los inhibidores de la óxido-nítrico-sintetasa endotelial.

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe de forma rápida en el tracto gastrointestinal superior (mayoritariamente en el duodeno) y se metaboliza principalmente por vía hepática, dando lugar al ácido salicílico. La vida media del AAS es de 15-20 minutos, mientras que la del ácido salicílico oscila entre 2-6 horas (2-3 horas en el caso de AAS a dosis bajas) (8).

1.1.2.2 Triflusal

Presenta similitud estructural con el AAS, pero ejerce su mecanismo de acción a través de la inhibición de la fosfodiesterasa, del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo que afecta a la agregación plaquetaria dependiente del calcio, y su actividad se limita a la COX-1, no ejerciendo prácticamente ningún efecto a nivel de la COX-2. Además, es capaz de producir un mayor incremento en la producción de óxido nítrico que el AAS(1). Este antiplaquetario ha demostrado una eficacia similar al AAS en el tratamiento del infarto agudo de miocardio(3).

1.1.3 Fármacos antagonistas del receptor del ADP (P2Y₁₂)

1.1.3.1 Tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel)

El ADP es fundamental para el reclutamiento plaquetario, por lo que las plaquetas disponen de tres receptores para su unión (P2Y₁, P2Y₁₂, P2X), siendo el P2Y₁₂ el responsable último de la agregación persistente. A este nivel actúan los metabolitos activos de dos profármacos: ticlopidina y clopidogrel, que se unen de forma covalente al receptor P2Y₁₂, modificándolo de forma irreversible. Estos metabolitos se generan por acción de las isoenzimas hepáticas del citocromo P-450 (CYP), lo que hace que la inhibición plaquetaria dependiente de ADP sea menos predecible que la dependiente del TXA₂(2). Una disponibilidad insuficiente del metabolito activo puede originar una inactivación incompleta del P2Y₁₂ a dosis terapéuticas del fármaco (2). Tras la suspensión del fármaco, la función plaquetaria se recupera en 7-8 días.

1.1.3.1.1 Ticlopidina

La ticlopidina fue el primer antiagregante de la familia de las tienopiridinas que mostró eficacia en la disminución de eventos trombóticos(9,10). Tras la biotransformación hepática a través de CYP2C19 y CYP2B6 se convierte en su metabolito activo, que bloquea de forma irreversible el receptor P2Y₁₂, con una vida media de entre 30-50 horas y alcanzando su máximo efecto a los 3-5 días (3). A pesar de su eficacia, el comienzo tardío en su acción (reducción del 50% de la agregación plaquetaria a los 5 días), así como la incidencia de neutropenia como efecto adverso, limitaron su uso y fomentaron el desarrollo de nuevas moléculas como clopidogrel(1).

1.1.3.1.2 Clopidogrel

Clopidogrel es también un profármaco que bloquea de forma irreversible el receptor P2Y₁₂ y es capaz de producir un efecto antiagregante más rápido que la ticlopidina, reduciendo de forma significativa la agregación plaquetaria a las 2 horas de una dosis de carga de 600 mg, siendo capaz de alcanzar su efecto máximo a las 6 horas (40-60% de reducción). Dosis de carga superiores no aumentan la velocidad de actuación del fármaco y se asocian con la aparición de eventos hemorrágicos(1). La irreversibilidad de su efecto conlleva un efecto antiagregante que dura toda la vida de la plaqueta (5-10 días). Su vida media es de 7 horas(3).

Para su absorción, precisa de la glicoproteína P, que es codificada por el gen de multirresistencia a drogas 1 (MDR1) o ABCB1 y se trata de un transportador dependiente de adenosín trifosfato (ATP) que expulsa nuevamente al lumen intestinal parte de las sustancias absorbidas (11). El metabolismo de este fármaco implica una vía hepática a través de una carboxilesterasa (CES), que inactiva el 85% del mismo, y una segunda vía que produce el metabolito activo a través de dos pasos hepáticos: primero se convierte a través de las enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6 en 2-oxo-clopidogrel (que también puede ser sustrato de las esterasas y metabolizarse a su forma inactiva)y, posteriormente, en metabolito activo a través de CYP2B6, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19, como se representa en la **Figura 2** (12). Al ser sustrato de estas enzimas, es más susceptible a interacciones farmacológicas y variaciones interindividuales en su efecto (3).

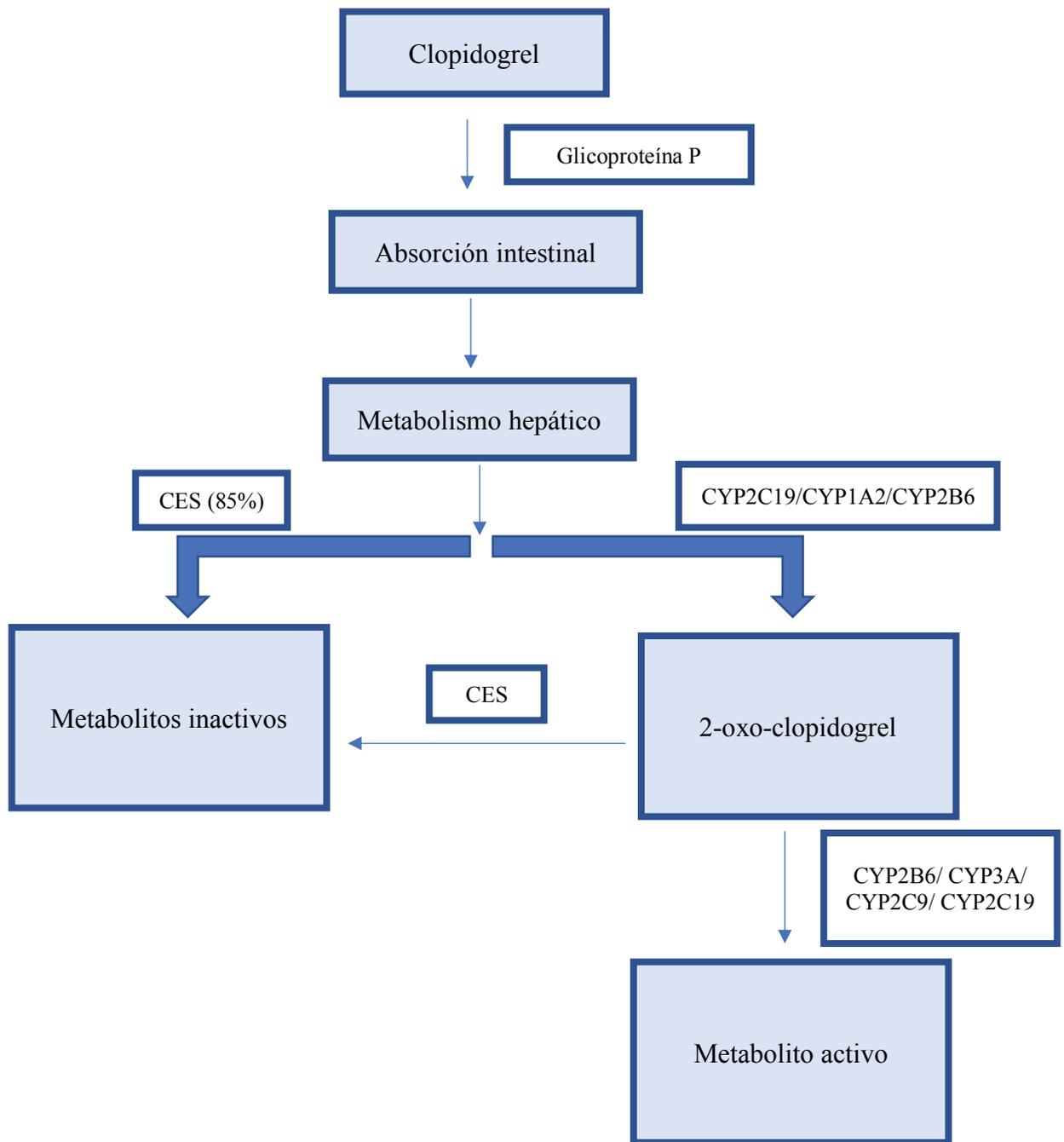


Figura 2. Farmacocinética de clopidogrel y polimorfismos enzimáticos que afectan a su metabolismo
 (Adaptado de Ramos A, et al)(12).

Abreviaturas: CES: Carboxil-Esterasa; CYP: Citocromos enzimáticos P450.

El primer estudio que demostró la eficacia de este nuevo fármaco frente a AAS en la reducción del riesgo de ictus isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular, fue el estudio CAPRIE, con una reducción del riesgo relativo del 8,7% (IC 95% 0,3-16,5) a favor de clopidogrel (13).

1.1.3.1.2.1 Variabilidad interindividual de clopidogrel

En múltiples estudios se ha descrito una amplia variabilidad en la respuesta individual a clopidogrel, incluso una ausencia de respuesta. Gran parte de esta variabilidad puede explicarse por variantes genéticas en las proteínas relacionadas con la absorción y metabolización del fármaco. El gen ABCB1 (que codifica la proteína MDR1) es altamente polimórfico, existiendo una variante T alélica en el haplotipo C3435T SNP (polimorfismo de nucleótido único) que puede aparecer hasta en el 60% de la población. En algunos estudios se ha sugerido que los individuos homocigotos para esta variante podrían tener una reducción significativa de la cantidad de profármaco y metabolito activo (11), sin embargo, la evidencia actual sobre su relevancia clínica es contradictoria. Así, en 2009 se publicó un estudio que incluía 2208 pacientes con síndrome coronario agudo tratados con clopidogrel, a los que se realizó estudio genético, evidenciando un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares al año en aquellos pacientes homocigotos para la variante 3435-T del gen ABCB1 con respecto a los wild-type (CC) (HR: 1,72; IC 95% 1,20-2,47) (14). Del mismo modo, en el estudio TRITON-TIMI, los pacientes en tratamiento con clopidogrel portadores del alelo 3435 T en homocigosis, tenían un incremento del 72% en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto o ictus (15). Sin embargo, un meta-análisis publicado en 2011 únicamente evidenció incremento del riesgo en estos pacientes para la recurrencia precoz de eventos isquémicos, pero no para la trombosis del stent ni para el número total de eventos (16). Estos mismos resultados se han objetivado en otro meta-análisis publicado en 2017, con incremento en el riesgo de recurrencia precoz para estas variantes alélicas y recurrencia a largo plazo para subgrupos de pacientes (17). En esta línea existen también otros estudios (entre ellos el análisis genético del estudio PLATO) en los que no se evidencia asociación entre los eventos cardiovasculares y el alelo 3435 (TT) (18,19). Por tanto, es posible que parte de la variabilidad en la respuesta a clopidogrel se deba a variantes del gen ABCB1, pero la

evidencia actual es insuficiente para su determinación de forma rutinaria en la práctica clínica (11).

Tras la absorción de clopidogrel, múltiples enzimas hepáticas transforman el fármaco en metabolito activo, siendo el CYP2C19 el que más contribuye a ello, existiendo variantes genéticas que pueden suponer una pérdida o ganancia de función, como se muestra en la **Tabla 1**(20). Una de las variantes alélicas más estudiadas es la CYP2C19*2 (11). En pacientes con pérdida de la función en al menos un alelo, existe una disminución del 32% del metabolito activo (21).

Tabla 1. Polimorfismos de CYP2C19: fenotipo, % población en Estados Unidos (EEUU), genotipo y respuesta a clopidogrel (Adaptado de Klein MD, et al) (20)

Fenotipo (% en EEUU)	Genotipo	Respuesta plaquetaria a clopidogrel
Metabolizador ultrarrápido (1-5%)	2 alelos con función incrementada (*17/*17)	Normal o incrementada
Metabolizador rápido (20-30%)	1 alelo con función incrementada/1 alelo normal (*17/*1)	Normal o incrementada
Metabolizador normal (35-50%)	2 alelos normales (1*/1*)	Normal
Metabolizador intermedio (20-30%)	1 alelo con pérdida de función (1*/2*, 1*/3, 2*/17 y 3*/17*)	Disminuida
Metabolizador lento (1-5%)	2 alelos con pérdida de función (2*/2*, 2*/3, 3*/3*)	Disminuida de forma significativa

En nuestro medio, se estima que un 1,8% de la población son metabolizadores lentos y un 23%, intermedios; sin embargo, la frecuencia poblacional depende del área geográfica. Así, por ejemplo, el porcentaje de metabolizadores lentos e intermedios en población asiática es muy superior (12,2% y 45,5%, respectivamente) (20).

En varios estudios se demostró que tras un cateterismo cardíaco, los pacientes portadores de al menos un alelo CYP2C19*2 tenían más riesgo de eventos mayores isquémicos, así como de trombosis del stent (22–24). Sin embargo, en un estudio posterior

realizado en poblaciones diferentes procedentes del estudio CURE (25,26), en pacientes con angina inestable en los que la mayoría no se sometió a angioplastia; y en el estudio ACTIVE-A (27), realizado en pacientes con fibrilación auricular para prevenir eventos cardiovasculares, no se encontró asociación entre el genotipo de CYP2C19 y la aparición de eventos adversos cardiovasculares. Estos datos sugieren que el impacto de la variante CYP2C19*2 es mayor en pacientes de mayor riesgo cardiovascular, especialmente en aquellos que se someten a cateterismo cardiaco, incrementando el riesgo de trombosis del stent (11). En este sentido, algunas guías sugieren la determinación del genotipo CYP2C19 en pacientes con síndrome coronario agudo o cateterismo cardiaco, recomendando el uso de antiagregantes diferentes a clopidogrel en metabolizadores lentos e incluso en intermedios, como se muestra en la **Tabla 2** (28).

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento antiagregante basadas en el CYP2C19 cuando se considera el tratamiento con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo/cateterismo cardiaco (Adaptado de Scott SA, et al) (28)

Fenotipo	Respuesta a clopidogrel	Abordaje
Metabolizador ultrarrápido	Incremento de la inhibición plaquetaria	Dosis habitual
Metabolizador intermedio	Disminución de la inhibición plaquetaria/riesgo de eventos CV	Valorar otro antiagregante (prasugrel, ticagrelor)
Metabolizador lento	Disminución significativa de la inhibición plaquetaria/riesgo de eventos CV	Valorar otro antiagregante (prasugrel, ticagrelor)

Abreviaturas: CV: cardiovasculares

Sin embargo, a pesar de la recomendación de algunas guías, el estudio ARCTIC-GENE no evidenció utilidad en la determinación del perfil genético de CYP2C19, sin objetivar diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares entre metabolizadores lentos y rápidos (29). Por todo ello, las actuales guías de práctica clínica no recomiendan la determinación sistemática del genotipo CYP2C19 en práctica clínica habitual, puesto que los cambios genotípicos únicamente explican entre un 6-12% de la variabilidad

individual en la respuesta a clopidogrel, pudiendo plantear su utilización en pacientes con eventos isquémicos recurrentes (30).

Del mismo modo, la paraoxonasa 1 (PON1) es una esterasa hepática que participa en el metabolismo de clopidogrel. En algunos estudios se ha sugerido que el alelo Q192R se asociaba a una disminución del efecto de clopidogrel, originando un incremento en la trombosis del stent en pacientes homocigotos, mientras que otros estudios no muestran asociación(31).

1.1.3.1.2.2 Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones

Debido al papel esencial del citocromo P450 en la bioactivación de clopidogrel, se ha postulado que los fármacos que inhiben este citocromo pueden disminuir el efecto antiagregante. Las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes tratados con doble antiagregación para disminuir el riesgo de eventos gastrointestinales(32); sin embargo, algunos de estos IBP pueden inhibir el citocromo P450, disminuyendo, teóricamente, el efecto de clopidogrel.

La fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP) es una proteína intracelular inhibitoria que desempeña un papel fundamental en la activación de la plaqueta. De esta forma, si la adenilato-ciclasa (AC) intraplaquetaria se activa por vasodilatadores como las prostaglandinas E1 y E2 (PGE 1 y PGE 2), incrementa la síntesis de AMPc, produciendo la activación de la tirosin-kinasa A (PKA). Esta PKA fosforila la VASP (VASP-P), de modo que la plaqueta no se activa y continúa en reposo. Sin embargo, la unión del ADP al receptor plaquetario P2Y₁₂, inhibe esta cascada, disminuyendo la fosforilación de VASP y favoreciendo la agregación plaquetaria. Clopidogrel inhibe el efecto del ADP, lo que produce un incremento de VASP-P, impidiendo la activación plaquetaria, como se muestra en las **Figuras 3A y 3B** (33). De este modo, es posible determinar el índice de reactividad plaquetaria (IRP) a través de la VASP, de forma que, a mayor índice de reactividad plaquetaria, mayor riesgo de trombosis, indicando un menor efecto de clopidogrel.

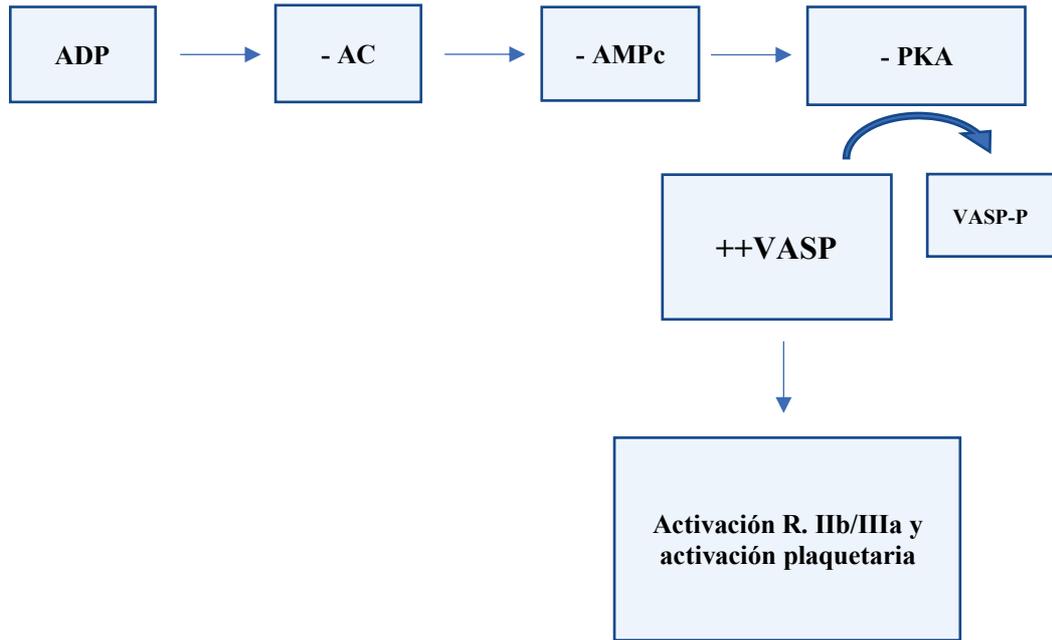


Figura 3A. Regulación de la activación plaquetaria a través de VASP: activación de la agregación por el ADP (Adaptado de Barragan P, et al) (33).

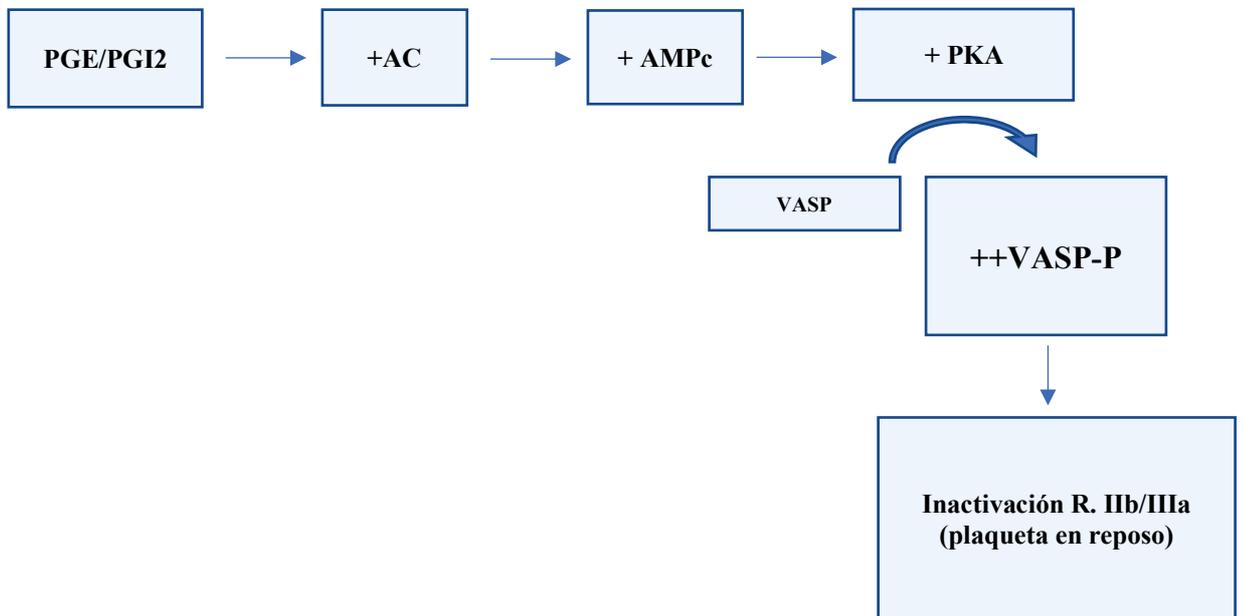


Figura 3B. Regulación de la activación plaquetaria a través de VASP: inhibición de la agregación por las prostaglandinas (Adaptado de Barragan P, et al) (33).

Abreviaturas: ADP: adenosín difosfato; AC: adenilato ciclasa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; PKA: proteincinasa A; VASP: fosfoproteína estimulada por vasodilatadores; VASP-P: fosfoproteína estimulada por vasodilatadores fosforilada; R: receptor; PGE: prostaglandina E; PGI2: prostaciclina

Basándose en este índice de reactividad plaquetaria, se han publicado múltiples estudios que pretenden evaluar la variabilidad en el efecto antiagregante producida por una posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (34–36). Gilard et al realizaron un ensayo clínico que analizó la variabilidad de este índice en los primeros siete días tras un síndrome coronario agudo, en pacientes en tratamiento con clopidogrel, en función de la administración concomitante de omeprazol (36). En este estudio se evidenció una mayor reactividad plaquetaria en aquellos pacientes que recibieron terapia concomitante con omeprazol. No obstante, la relevancia clínica de este efecto no fue evaluada.

Todos los IBP se metabolizan por el citocromo P-450, pero estudios in vitro sugieren que pantoprazol es el IBP que menos inhibe el CYP2C19 (37) y, en varios estudios basados en el IRP, esta posible interacción con clopidogrel no se detecta en pacientes tratados con pantoprazol o esomeprazol (34,35,38,39).

En 2009 se publicó el primer estudio que comparaba el riesgo de eventos cardiovasculares tras síndrome coronario agudo en pacientes en tratamiento con clopidogrel e IBP, con respecto a aquellos que recibían clopidogrel sin IBP(40). Este estudio observacional y retrospectivo evidenció un incremento del riesgo, ajustado por los principales factores de confusión hallados en el estudio, de muerte o re-hospitalización por síndrome coronario agudo en el grupo de pacientes que recibían tratamiento concomitante con IBP (OR ajustada 1,25; IC 95% 1,14-1,41). El IBP más prescrito en el estudio fue omeprazol (60%) y se evidenció un mayor riesgo de eventos cardiovasculares a mayor duración del tratamiento combinado. No obstante, a pesar de los hallazgos, los autores concluyen que los resultados del estudio no permiten confirmar una relación causal entre la aparición de eventos cardiovasculares y una interacción clopidogrel-IBP. Por otra parte, en este estudio los autores consideran que el paciente recibe tratamiento con IBP si retira el fármaco utilizando receta médica, sin embargo, desde 2003 en Estados Unidos se pueden adquirir estos fármacos sin necesidad de prescripción médica, por lo que no se puede asegurar que el grupo control no reciba tratamiento “*over-the-counter*” con IBP. Otras limitaciones del estudio son el gran porcentaje de varones en la muestra, próximo al 100%, lo que difiere de la población general, así como el hecho de no disponer de información sobre la causa de muerte. El diseño observacional del estudio presenta

varias limitaciones que los autores exponen, como la posible utilización de IBP en pacientes con más comorbilidades o la prescripción de estos fármacos en pacientes con síntomas cardiovasculares que pueden ser interpretados como gastrointestinales.

En esta línea, se publicó otro estudio de casos y controles en el que se evidenciaba un incremento del riesgo de re-infarto en pacientes tratados con clopidogrel y omeprazol (OR ajustada: 1,27; IC 95% 1,03-1,57), sin encontrar diferencias en el riesgo para los pacientes tratados con clopidogrel y pantoprazol (OR 1,02; IC 95% 0,70-1,47)(41). Sin embargo, nuevamente este estudio presenta importantes limitaciones para demostrar causalidad (falta de datos sobre factores de riesgo cardiovascular, ausencia de información sobre tratamientos “*over-the counter*”, posibles errores de codificación...).

Por el contrario, otros estudios, también observacionales, no encontraron asociación entre el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y el tratamiento concomitante con IBP(42,43), sugiriendo que la asociación encontrada previamente puede ser debida a factores de confusión (42). Por otra parte, O'Donoghue et al, evidenciaron una menor inhibición plaquetaria en pacientes tratados con IBP y clopidogrel, con respecto a aquellos que recibían solo clopidogrel, pero no se evidenciaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que esta posible interacción no fue clínicamente relevante (44). Estos hallazgos se vieron reforzados por los resultados del estudio COGENT (45), ensayo clínico, internacional, aleatorizado y doble ciego, que analizó la incidencia de eventos cardiovasculares y gastrointestinales en pacientes tratados con clopidogrel, en función de si recibían tratamiento concomitante con IBP o placebo. Se evidenció una disminución significativa en la tasa de eventos gastrointestinales en el grupo de IBP (2,9% en el grupo de placebo vs 1,1% en el grupo de IBP; $p < 0,001$), sin encontrar diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares (5,7% en el grupo de placebo vs 4,9% en el grupo de IBP; $p=0,98$).

Por todo ello, a pesar de los resultados controvertidos en los estudios, parece que la posible interacción IBP-clopidogrel no tiene tanta relevancia clínica como parecía previamente, con la demostrada disminución de eventos gastrointestinales en pacientes tratados con doble antiagregación e inhibidores de la bomba de protones. No obstante, la

decisión ha de individualizarse en función de los factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente (46).

1.1.3.1.3 Prasugrel

Al igual que el resto de tienopiridinas, prasugrel es un profármaco que inhibe de forma irreversible el receptor P2Y₁₂(3); sin embargo, a diferencia de clopidogrel, requiere de un solo paso metabólico de las isoenzimas CYP para originar su metabolito activo. Esto explica por qué concentraciones equimolares de los metabolitos activos de prasugrel y clopidogrel producen una inhibición plaquetaria similar “in vitro”, pero tras la administración “in vivo” hay 10 veces más exposición plaquetaria a prasugrel que clopidogrel, con un efecto más rápido, más intenso y con menor variabilidad (2). Además, la conversión a metabolito activo se realiza principalmente a través de CYP3A4 y CYP2B6, por lo que, a diferencia de clopidogrel, al no participar la CYP2C19, disminuye notablemente la variabilidad en la respuesta interindividual debida a sus polimorfismos(3). Prasugrel se absorbe vía intestinal y un 70% se hidroliza para, posteriormente, metabolizarse a través de las CYP mediante un único paso hepático, dando lugar a su molécula activa, lo que también explica la rapidez y eficacia de este compuesto(8). Del mismo modo, su efecto no se modifica por la adición de otros fármacos como estatinas o IBP, así como por los polimorfismos de las isoenzimas. Sin embargo, su efecto sí que se puede ver modificado por pesos extremos o edades avanzadas (41).

Su vida media es de 3,5 horas, su actividad antiplaquetaria dura 5-10 días y su excreción es principalmente urinaria (68%)(3).

1.1.3.2 Ticagrelor

Es un análogo del nucleótido adenosín trifosfato, que se une de forma directa y reversible al receptor P2Y₁₂(47). A diferencia de las tienopiridinas, no es un profármaco, por lo que tras su absorción es metabólicamente activo, siendo más rápido (efecto antiplaquetario entre 1,5-2 horas tras la ingesta) y potente que clopidogrel(3). Además, se metaboliza a través de la enzima CYP3A que genera también un metabolito activo (ARC124910XX), que presenta una potencia similar a la de ticagrelor. Este fármaco es

capaz de inducir las enzimas CYP2B6 y CYP2C9, pero a las dosis utilizadas en práctica clínica es muy improbable que produzca interacciones farmacológicas. No obstante, la administración concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP3A podría interferir en su metabolismo. Del mismo modo, ticagrelor también es un sustrato e inhibidor leve de la glicoproteína P, por lo que pueden aparecer interacciones con fármacos que utilicen esta vía (8).

Por otra parte, la inhibición reversible del receptor P2Y₁₂ condiciona la actitud terapéutica en el tratamiento de pacientes con hemorragia. Así, en el caso de prasugrel y clopidogrel, al producir una inhibición irreversible del P2Y₁₂, la transfusión de plaquetas podría plantearse en pacientes con complicación hemorrágica, mientras que en el caso de ticagrelor, su unión reversible al receptor P2Y₁₂ le permite afectar también a las plaquetas transfundidas (48,49). Su excreción es básicamente biliar y únicamente un 1% se excreta vía urinaria. Su vida media es de 8-12 horas y su efecto antiagregante disminuye de forma significativa a las 48 horas de la última administración(3).

Desde el punto de vista farmacodinámico, ticagrelor presenta otros efectos independientes de su unión al receptor P2Y₁₂ y que se relacionan principalmente con su capacidad para incrementar la adenosina plasmática. El incremento de la adenosina produce vasodilatación coronaria, disminuye el daño por reperfusión y posee efectos cronotropos negativos. Sin embargo, este incremento de la adenosina es capaz de estimular las fibras vagales pulmonares, lo que explicaría la aparición de disnea, uno de los efectos adversos más frecuentes de este fármaco (48,50).

1.1.3.3 Cangrelor

Se trata de un análogo del adenosín trifosfato (ATP), utilizado vía intravenosa, que inhibe de forma directa y reversible el receptor P2Y₁₂. Su vida media es de 2-5 minutos y el efecto antiplaquetario desaparece a las 2 horas. No se ha demostrado su superioridad con respecto a clopidogrel en el tratamiento del síndrome coronario agudo(3).

Las características de los principales fármacos antiagregantes utilizados en práctica clínica habitual y en los que se centra este estudio, se sintetizan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Características de los principales fármacos antiagregantes

Fármaco	Profármaco	Mecanismo acción	Efecto reversible	Vida media	Duración acción
AAS	No	(-) COX-1	No	2-3 horas	5-10 días
Clopidogrel	Si	(-) R. P2Y ₁₂	No	7 horas	5-10 días
Prasugrel	Si	(-) R. P2Y ₁₂	No	2-15 horas	5-10 días
Ticagrelor	No	(-) R. P2Y ₁₂	Si	6-13 horas	3-5 días

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; COX-1: ciclooxigenasa 1; R: receptor

1.1.4 Otros antiagregantes plaquetarios

Además de los mencionados previamente, existen otros fármacos antiagregantes que actúan a diferentes niveles. Los fármacos bloqueadores del receptor de tromboxano (terutrobán), no solo inhiben la agregación plaquetaria a través de vías dependientes de calcio, sino que también parece que impiden la interacción de leucocitos con el endotelio y la vasoconstricción, actuando en contra del desarrollo de aterosclerosis(1). Otro grupo farmacológico eficaz en el tratamiento del síndrome coronario agudo son los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, que pueden bloquear los receptores de forma irreversible (abciximab) o reversible (tirofiban). Actualmente solo se dispone de formulación para uso intravenoso(1). Por otra parte, la trombina es capaz de activar las plaquetas al entrar en contacto con dos receptores acoplados a proteína G (PAR 1 Y PAR 4). Es a este nivel donde actúan fármacos antagonistas orales del receptor PAR-1, como vorapaxar y atopaxar, que a pesar de inhibir la agregación plaquetaria no han demostrado su eficacia en el tratamiento del síndrome coronario agudo(1). Finalmente, dipiridamol, ejerce un efecto antiagregante a través de la inhibición de la fosfodiesterasa.

1.2 Doble antiagregación plaquetaria

1.2.1 Eficacia y seguridad de la doble antiagregación basada en AAS y clopidogrel

Clásicamente, para el tratamiento del síndrome coronario agudo se utilizaba el AAS como único antiagregante; sin embargo, la elevada tasa de eventos isquémicos en el seguimiento, así como la aparición de nuevos fármacos antiplaquetarios, favorecieron el desarrollo de nuevas estrategias. El AAS inhibe la vía de la ciclooxigenasa, sin actuar a nivel del receptor de ADP (P2Y₁₂), por lo que una inhibición de ambas vías, utilizando de forma simultánea otro antiagregante, podría ser una estrategia más eficaz para el abordaje terapéutico de estos pacientes (51).

En el estudio CAPRIE se aleatorizaron 19185 pacientes con cardiopatía isquémica, patología cerebrovascular o arteriopatía periférica a recibir tratamiento con AAS o clopidogrel, evidenciando un descenso del 8,7% en la aparición de eventos isquémicos en el grupo de clopidogrel (13). Los resultados del estudio CAPRIE, las hipótesis de un efecto aditivo de ambos antiagregantes, así como la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas fueron la base para el desarrollo del estudio CURE, que pretendía comparar la eficacia del tratamiento combinado con AAS y clopidogrel, con respecto a AAS en pacientes con síndrome coronario agudo (26). Se incluyeron 12562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), que se aleatorizaron a recibir tratamiento con AAS y placebo o AAS y clopidogrel, siendo el objetivo primario determinar la incidencia de muerte por causa cardiovascular, aparición de infarto de miocardio no fatal o ictus. Los pacientes en el grupo de AAS y placebo presentaron más eventos que los del grupo de clopidogrel, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (11,4% vs 9,3%; $p < 0,001$).

En el estudio CURE se utilizó una dosis estándar de clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día), mientras que se permitió la utilización de AAS a dosis variables (entre 75 y 325 mg). Un estudio posterior evaluó la influencia de la dosis de AAS sin evidenciar un cambio significativo en la superioridad del tratamiento combinado (AAS y clopidogrel) con respecto a la monoterapia con AAS, en función de la dosis de éste último fármaco (52). Además, como se muestra en la **Tabla 4**,

dosis elevadas de AAS en combinación con clopidogrel no se asociaron con mayor eficacia.

Tabla 4. Incidencia del endpoint primario (muerte por causa cardiovascular, aparición de infarto de miocardio no fatal o ictus) según dosis de AAS (Adaptado de Peters RJG, et al) (52)

	AAS en monoterapia	AAS + clopidogrel	HR** AAS+clopidogrel vs AAS	IC 95%**
AAS ≤ 100 mg	10,5%	8,6%	0,81	0,68-0,97
AAS 101-199 mg	9,8%	9,5%	0,97	0,77-1,22
AAS ≥ 200 mg	13,6%	9,8%	0,71	0,59-0,85
Tendencia de p valor	0,0016	0,17		
aHR* 101-199 vs ≤ 100 mg	1,0 IC 95% (0,82-1,23)	1,2 IC 95% (0,98-1,48)		
aHR* ≥ 200 vs ≤ 100 mg	1,3 IC 95% (1,08-1,52)	1,2 IC 95% (0,95-1,40)		

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; aHR: hazard ratio ajustada

*Ajuste por género, peso, hipertensión, factores de riesgo de TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) score y tasas de angiografía, angioplastia y cirugía de revascularización.

** Los p valores significativos se resaltan en negrita

La superioridad del tratamiento combinado con clopidogrel también se demostró en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) en el estudio COMMIT(53). En una cohorte de 45852 pacientes con infarto agudo de miocardio aleatorizados a recibir tratamiento con AAS y placebo o AAS y clopidogrel, ésta última combinación fue superior en la prevención de re-infarto, mortalidad o el endpoint combinado de muerte, re-infarto e ictus, como se evidencia en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Incidencia de eventos en el estudio COMMIT según grupo de tratamiento (Adaptado de Chen ZM, et al) (53)

	AAS + clopidogrel (n= 22961)	AAS + placebo (n= 22891)	OR (IC 95%)	p valor*
Muerte, reinfarto e ictus, n (%)	2121 (9,2)	2310 (10,1)	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Muerte por cualquier causa, n (%)	1726 (7,5)	1845 (8,1)	0,93 (0,87-0,99)	0,03
Reinfarto sin fallecimiento, n (%)	270 (1,2)	330 (1,4)	0,81 (0,69-0,95)	0,01
Ictus sin fallecimiento, n (%)	127 (0,6)	142 (0,6)	0,89 (0,70-1,13)	0,33

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

* Los p valores significativos se resaltan en negrita

Por otra parte, el estudio CHARISMA es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con un total de 15603 pacientes, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con AAS y clopidogrel, con respecto al tratamiento en monoterapia con AAS, en pacientes con alto riesgo cardiovascular (múltiples factores de riesgo, enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica) (51). El objetivo de eficacia fue la aparición de evento cardiovascular, cerebrovascular o muerte, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos (6,8% vs 7,3%; IC 95% 0,83-1,05; p= 0,22), salvo para el subgrupo con evidencia clínica de aterotrombosis (6,9% vs 7,9%; IC 95% 0,77-0,998; p = 0,046). Se concluye que el tratamiento combinado puede ser útil en pacientes con aterotrombosis sintomática, pero no en pacientes asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular.

Desde el punto de vista de la seguridad del tratamiento, en el estudio CURE se evaluó la incidencia de sangrado mayor, que fue más frecuente en el grupo de clopidogrel (3,7% vs 2,7%; RR 1,38; IC 95% 1,13-1,67; p=0,001), siendo principalmente hemorragias gastrointestinales o del lugar de punción para la realización de la angioplastia

(26). Este incremento del riesgo se mantuvo a corto y largo plazo (RR 1,31 a los 30 días; IC 95% 1,01-1,70; RR 1,48 después de los primeros 30 días; IC 95% 1,10-1,99). La incidencia de eventos hemorrágicos menores también fue superior en el grupo de clopidogrel (5,1% en el grupo de clopidogrel vs 2,4% en el grupo de placebo; $p < 0,001$). El análisis de seguridad de expone en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Análisis de seguridad del estudio CURE: eventos hemorrágicos en el grupo de clopidogrel y AAS comparado con placebo y AAS (Adaptado de Design S, et al) (26)

	AAS + clopidogrel (n= 6259)	AAS + placebo (n= 6303)	RR (IC 95%)	p valor**
Evento hemorrágico mayor*, n (%)	231 (3,7)	169 (2,7)	1,38 (1,13-1,67)	0,001
<ul style="list-style-type: none"> • Precisa trasfusión ≥ 2 CH • Sangrado que amenaza la vida* • Sangrado que no amenaza la vida 	177 (2,8)	137 (2,2)	1,30 (1,04-1,62)	0,02
	135 (2,2)	112 (1,8)	1,21 (0,95-1,56)	0,13
	96 (1,5)	57 (0,9)	1,70 (1,22-2,35)	0,002
Evento hemorrágico menor, n (%)	322 (5,1)	153 (2,4)	2,12 (1,75-2,56)	< 0,001

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; CH: concentrado de hematies

*Se utilizaron los criterios TIMI que se exponen en los apartados siguientes para caracterizar los eventos hemorrágicos mayores. Se utilizaron los criterios de "Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries trial" para definir el sangrado que amenaza la vida.

** Los p valores significativos se resaltan en negrita

Analizando la incidencia de sangrado según la dosis de AAS, el tratamiento combinado con AAS y clopidogrel incrementa el riesgo de sangrado con todas las dosis de AAS comparado con el tratamiento con AAS y placebo; sin embargo, el riesgo hemorrágico en ambos grupos (grupo placebo y grupo clopidogrel) también se incrementa

de forma significativa a mayor dosis de AAS (**Figura 4**)(52). A destacar también que el riesgo de sangrado con AAS a dosis bajas asociado a clopidogrel fue inferior al de AAS a dosis altas asociado a placebo (3% vs 3,7%).

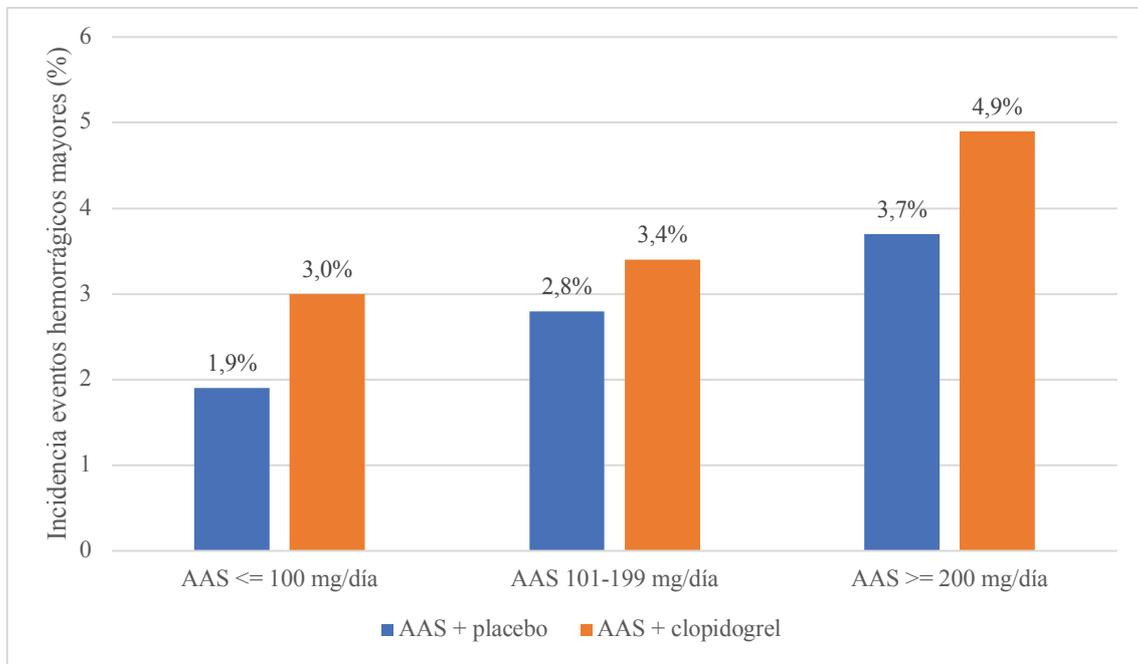


Figura 4. Incidencia de eventos hemorrágicos mayores por grupo de tratamiento (AAS asociado a placebo o AAS asociado a clopidogrel) según dosis de AAS (Adaptado de Peters RJG , et al) (52)

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico, mg: miligramos

Estos resultados sugieren que la utilización de AAS a dosis bajas asociado a clopidogrel es el tratamiento más beneficioso de forma global, ya que disminuye el riesgo cardiovascular y minimiza los eventos hemorrágicos.

1.2.2 Eficacia y seguridad de la doble antiagregación basada en AAS y nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor)

La eficacia de los nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor) combinados con AAS en el tratamiento del síndrome coronario agudo fue inicialmente validada por dos estudios de registro.

1.2.2.1 Prasugrel

En el caso de prasugrel, se publicó en 2007 el estudio TRITON-TIMI 38 (54), que incluyó 13608 pacientes con síndrome coronario agudo, que iban a ser sometidos a angioplastia coronaria percutánea, aleatorizados a recibir tratamiento con AAS y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y, posteriormente, 75 mg/día) o AAS y prasugrel (dosis de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento de 10 mg/día). El objetivo primario combinado de eficacia fue determinar la tasa de muerte por proceso cardiovascular, así como la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus no fatal, durante un periodo de seguimiento entre 6 y 15 meses, evidenciando una disminución significativa del número de eventos en el grupo de prasugrel (**Figura 5**), tanto en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,93; p= 0,002) como con elevación del ST (HR 0,79; IC 95% 0,67-0,97; p= 0,02). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad cardiovascular global.

Como objetivo de seguridad se determinó la incidencia de hemorragia según los criterios TIMI (55,56), que valoran la incidencia global de hemorragia, no únicamente la hemorragia digestiva (**Tabla 7**), siendo significativamente superior en el grupo de prasugrel (2,4% vs 1,8%; HR 1,32, IC 95% 1,03-1,68, p=0,03, para hemorragia mayor no relacionada con el bypass) (**Figura 5**).

A pesar de los resultados negativos en el perfil de seguridad de prasugrel, el beneficio neto del tratamiento con este fármaco fue superior al obtenido con clopidogrel. A destacar un análisis post-hoc realizado en este estudio que evidencia un riesgo

significativo de eventos hemorrágicos sin beneficio cardiovascular claro en pacientes que reciben tratamiento con prasugrel y tienen antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, peso inferior a 60 kg o edad igual o superior a 75 años; por lo que en la práctica clínica se evita su utilización en este subgrupo. Por otra parte, el subgrupo de pacientes diabéticos fue el que más se benefició del tratamiento con prasugrel.

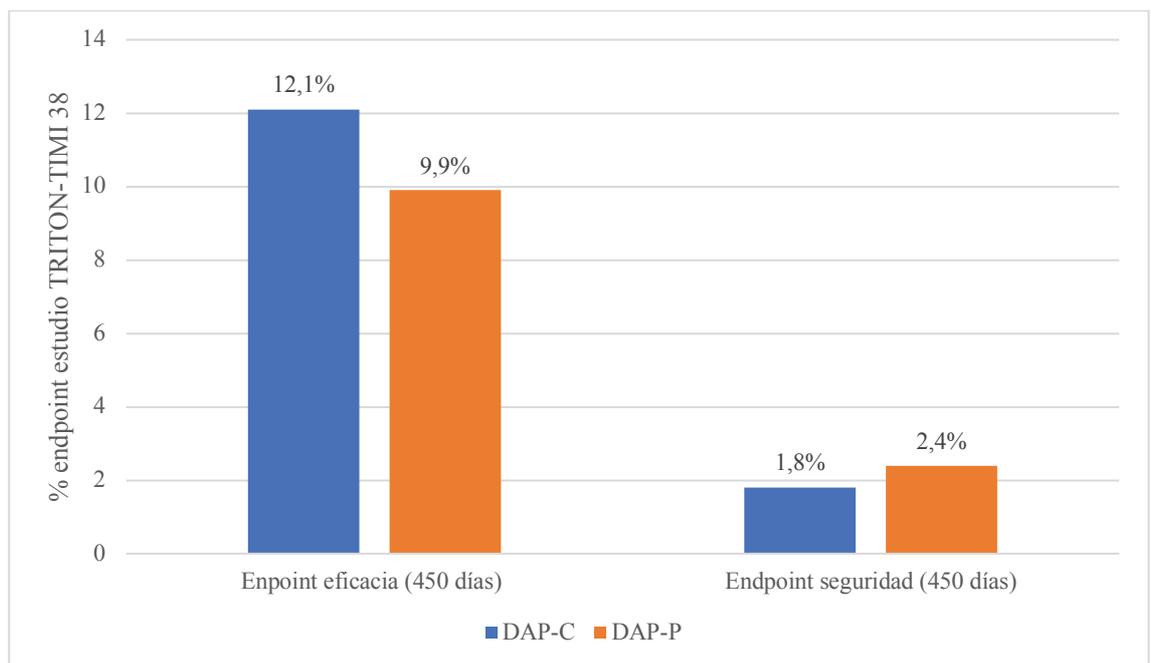


Figura 5. Endpoints de eficacia y seguridad del estudio TRITON-TIMI 38 según grupo de tratamiento (Adaptado de Wiviott SD, et al) (54)

Abreviaturas: DAP-C: doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y clopidogrel; DAP-P: doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y prasugrel

- Endpoint combinado de eficacia: tasa de muerte por proceso cardiovascular, aparición de infarto agudo de miocardio o ictus no fatal
- Endpoint de seguridad: incidencia de sangrado mayor según criterios TIMI

Tabla 7. Criterios TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) de hemorragia

Hemorragia no relacionada con el by-pass coronario	
1. <u>Hemorragia mayor</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier hemorragia intracraneal (excepto microhemorragias < 10 mm) • Signos clínicos de hemorragia asociados a descenso de hemoglobina (Hb) mayor o igual a 5 gr/dl • Hemorragia fatal (hemorragia que conlleva el fallecimiento en 7 días)
2. <u>Hemorragia menor</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos/imagen hemorrágicos y descenso de Hb > 3 gr/dl, pero < 5 gr/dl
3. <u>Hemorragia mínima</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos/imagen hemorrágicos y descenso de Hb < 3 gr/dl
Hemorragia relacionada con el by-pass coronario	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado fatal (resulta en fallecimiento) • Sangrado intracraneal perioperatorio • Reintervención tras cierre de esternotomía para controlar un sangrado • Trasfusión \geq 5 concentrados de hematíes en 48 horas • Débito a través de tubo de tórax > 2 litros en 24 horas

Abreviaturas: mm: milímetro; Hb: hemoglobina, gr: gramo, dl: decilitro

En cuanto al manejo del síndrome coronario agudo, en el caso del SCACEST la angioplastia ha de realizarse de forma muy precoz, preferiblemente en las primeras 2 horas desde que el paciente contacta con el servicio de urgencias, mientras que, en el caso del SCASEST, en función del riesgo isquémico del paciente, el intervencionismo coronario se puede realizar entre 2-72 horas desde el contacto con el paciente(57).

En el estudio TRITON-TIMI 38 en los pacientes incluidos que presentaban un SCASEST (un 74% del total), se realizó la aleatorización del tratamiento tras realizar la angiografía, es decir, la aleatorización y administración de prasugrel o clopidogrel no se realizó hasta no conocer la anatomía coronaria; a diferencia del subgrupo de pacientes incluidos con SCACEST, en los que no fue necesario conocer la anatomía coronaria previa a la randomización. Por tanto, los resultados de este estudio demostraron la eficacia

de prasugrel en el SCASEST solo tras conocer la anatomía coronaria; por lo que en 2013 se publicó el estudio ACCOAST cuyo objetivo fue evaluar si existían diferencias en eficacia y seguridad entre iniciar un pretratamiento con prasugrel antes de conocer la anatomía coronaria o después (58). Para ello se aleatorizaron 4033 pacientes con SCASEST que iban a ser sometidos a angioplastia en las próximas 48 horas, a recibir placebo o prasugrel antes de conocer la anatomía coronaria, seguido de una nueva dosis de prasugrel en el momento del intervencionismo. El pretratamiento con prasugrel no se asoció con mayor tasa de eficacia (endpoint primario combinado de eficacia: muerte por causa cardiovascular, infarto, ictus, revascularización urgente o necesidad de terapia de rescate; 10% con pretratamiento vs 9,8% con placebo; HR 1,02; IC 95% 0,8-1,25; p= 0,81), pero sí incremento de forma significativa el riesgo de sangrado mayor (2,6% con pretratamiento vs 1,4% con placebo; HR 1,90; IC 95% 1,19-3,02; p = 0,0006).

En el estudio TRITON-TIMI 38 todos los pacientes incluidos iban a ser sometidos a angioplastia, por lo que en 2012 se publicó el estudio TRILOGY-ACS, que pretendía comparar la eficacia de la doble antiagregación basada en prasugrel con respecto a clopidogrel en aquellos pacientes con SCASEST que no iban a ser sometidos a angioplastia (59). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de muerte cardiovascular, infarto o ictus entre ambos tratamientos (13,9% en el subgrupo de prasugrel vs 16,0% en el de clopidogrel; HR 0,91; IC 95% 0,79-1,05; p= 0,21)

1.2.2.2 Ticagrelor

El estudio de registro PLATO publicado en 2009 evaluó la eficacia y seguridad de ticagrelor (60). Se incluyeron 18624 pacientes con síndrome coronario agudo (tanto SCACEST como SCASEST- 42% del total -; así como candidatos a intervencionismo coronario o tratamiento conservador) aleatorizados a recibir tratamiento con AAS y clopidogrel o AAS y ticagrelor. En este caso la aleatorización de los pacientes y el tratamiento se administró en todos los subgrupos antes de conocer la anatomía coronaria. Como objetivo primario de eficacia se evaluó el tiempo hasta el evento de muerte por

causa cardiovascular, infarto o ictus, siendo significativamente inferior en el grupo de ticagrelor (9,8% pacientes vs 11,7% a los 12 meses; HR 0,84; IC 95% 0,77-0,91; $p < 0,001$), como se muestra en la **Figura 6**.

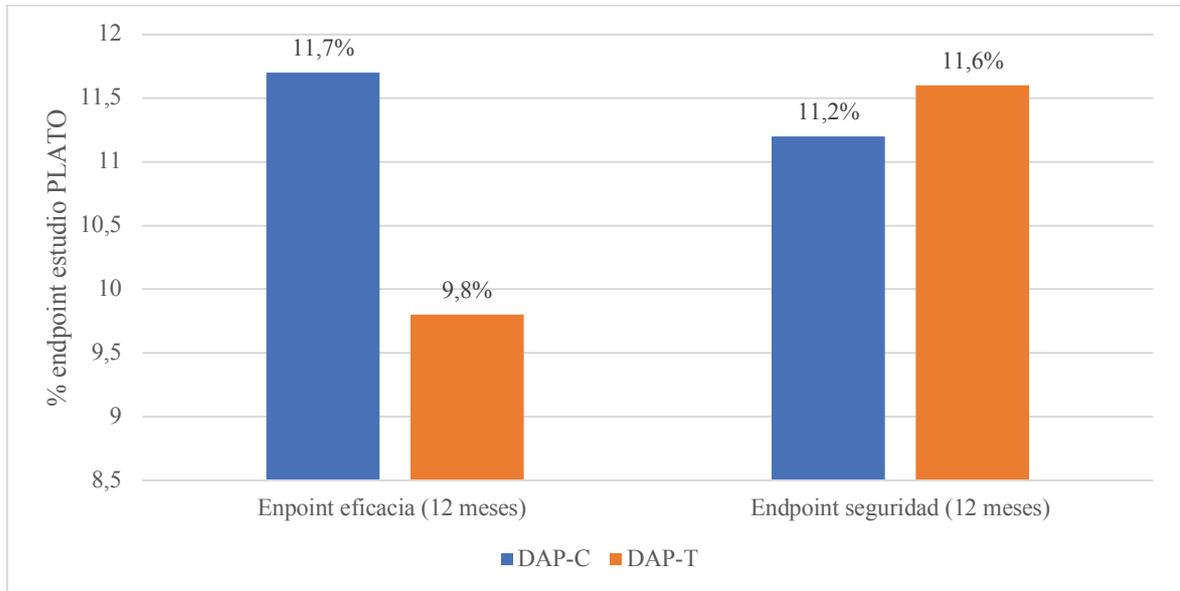


Figura 6. Endpoints de eficacia y seguridad del estudio PLATO según grupo de tratamiento (Adaptado de Wallentin L, et al) (60)

Abreviaturas: DAP-C: doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y clopidogrel; DAP-T: doble antiagregación plaquetaria basada en AAS y ticagrelor

- Endpoint de eficacia: muerte por causa cardiovascular, infarto o ictus
- Endpoint de seguridad: incidencia de sangrado mayor según criterios del estudio

La seguridad se evaluó determinando la incidencia de sangrado mayor según los criterios TIMI (**Tabla 7**) y según los criterios establecidos por el propio estudio, todos ellos referentes a la hemorragia en general, no específicamente a la hemorragia digestiva (**Tabla 8**).

Tabla 8. Criterios hemorrágicos definidos en el estudio PLATO

Hemorragia mayor que amenaza la vida
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia fatal • Hemorragia intracraneal • Taponamiento cardiaco secundario a hemorragia • Shock hipovolémico o hipotensión que precisa fármacos vasoactivos o cirugía • Descenso de hemoglobina (Hb) ≥ 5 gr/dl • Necesidad de transfusión de al menos 4 concentrados de hematíes
Otras hemorragias mayores
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia que origine disfunción orgánica • Descenso de Hb ≥ 3 gr/dl, pero < 5 gr/dl • Necesidad de transfusión de 2-3 concentrados de hematíes
Hemorragia menor
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia que requiere actuación, pero no cumple los criterios anteriores

Abreviaturas: Hb: hemoglobina, gr: gramo, dl: decilitro

En términos generales, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eventos hemorrágicos mayores entre los dos grupos de tratamiento (**Figura 6**); sin embargo, se evidenció una mayor incidencia de sangrado mayor no relacionado con el bypass en el grupo de ticagrelor (4,5% vs 3,8%; $p= 0,03$ según criterios del estudio; 2,8% vs 2,2%; $p= 0,03$ según criterios TIMI). Destaca también una menor incidencia de sangrado fatal no intracraneal en el grupo de ticagrelor (0,1% vs 0,3%; $p= 0,03$). A diferencia de prasugrel, en este estudio el beneficio neto del tratamiento con ticagrelor fue independiente de la edad de los pacientes.

1.3 Indicaciones del tratamiento con doble antiagregación

En 2017 la *Sociedad Europea de Cardiología* elaboró una guía de práctica clínica con recomendaciones sobre el manejo de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica(30).

El tipo de doble antiagregación plaquetaria depende del riesgo hemorrágico, que se puede evaluar con diferentes scores, destacando el PRECISE-DAPT(61). En pacientes con síndrome coronario agudo que van a ser sometidos a angioplastia se recomienda como primera opción la doble antiagregación plaquetaria basada en nuevos antiagregantes. Hasta el momento se recomendaba preferiblemente la utilización de ticagrelor, incluso en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con clopidogrel. La utilización de prasugrel se presentaba como alternativa en pacientes que iban a ser sometidos a angioplastia, *naive* para antagonistas del receptor P2Y₁₂ y sin elevado riesgo hemorrágico o contraindicación(30). En el caso de riesgo hemorrágico elevado, las últimas guías publicadas sobre el manejo del síndrome coronario agudo, en concreto del SCASEST, recomiendan doble antiagregación basada en clopidogrel (**Figura 7**)(62).

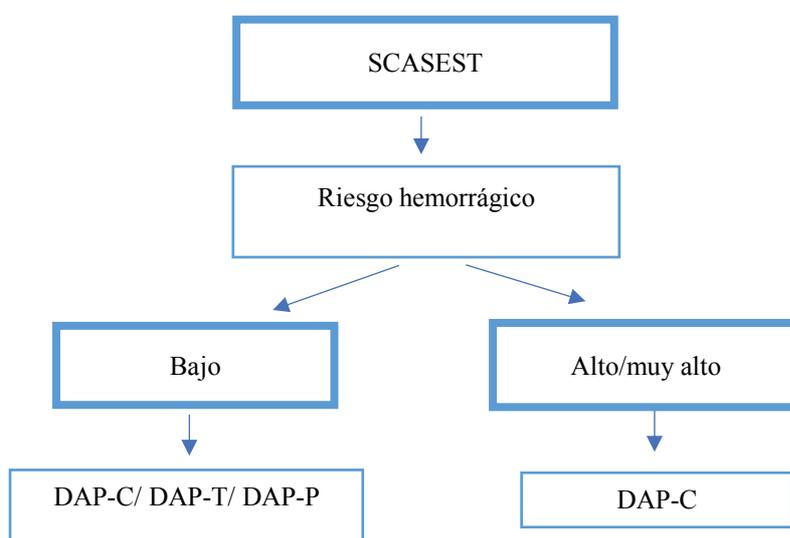


Figura 7. Algoritmo simplificado de la Sociedad europea de Cardiología para la utilización de la doble antiagregación plaquetaria en el SCASEST en función del riesgo hemorrágico (Adaptado de Collet J, et al) (62)

Abreviaturas: SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; DAP-C/DAP-T/DAP-P: doble antiagregación plaquetaria basada en clopidogrel/ticagrelor/prasugrel

Sin embargo, aunque las indicaciones de nuevos antiagregantes frente a clopidogrel persisten invariables en los últimos años, cabe destacar que la preferencia de ticagrelor sobre prasugrel se ha invertido en base a los resultados del estudio ISAR-REACT 5 publicado en 2019 (63). Se trata de un ensayo clínico abierto y multicéntrico en el que se aleatorizaron 4018 pacientes con síndrome coronario agudo que iban a ser sometidos a angioplastia, tanto SCACEST como SCASEST, a recibir doble antiagregación basada en AAS y ticagrelor o AAS y prasugrel. En el caso del SCACEST ambos fármacos se administraron en el momento de la aleatorización, mientras que en los pacientes con SCASEST, el tratamiento con ticagrelor se inició en el momento de la aleatorización, mientras que prasugrel se administró tras conocer la anatomía coronaria. El endpoint primario (combinado para muerte, infarto o ictus) ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de pacientes asignado a ticagrelor que prasugrel (9,3% vs 6,9%; $p = 0,006$), sin diferencias en la incidencia de sangrado (5,4% vs 4,8%, respectivamente; HR 1,12; IC 95% 0,83-1,51; $p = 0,46$). En base a estos nuevos datos, en 2020 se publicó la nueva guía de la sociedad europea de cardiología sobre el manejo del SCASEST(62). En pacientes con SCASEST que van a ser sometidos a una angioplastia precoz, se recomienda no iniciar tratamiento con doble antiagregación hasta conocer la anatomía coronaria. En el caso de, tras conocer la anatomía coronaria, no precisarse tratamiento quirúrgico, y tratarse de un paciente con bajo riesgo hemorrágico, se recomienda iniciar doble antiagregación, preferiblemente con prasugrel. Los resultados de este estudio podrían cambiar también el abordaje del SCACEST, sin embargo, las últimas guías de práctica clínica sobre el manejo de este síndrome son anteriores a la publicación de estos datos(57).

En el caso de pacientes que van a recibir tratamiento conservador, no hay datos para la recomendación de tratamiento con prasugrel (59), por lo que, en función del riesgo hemorrágico, se utilizaría ticagrelor o clopidogrel (preferiblemente ticagrelor, salvo riesgo hemorrágico elevado) (30). En pacientes con cardiopatía isquémica estable o con contraindicación para nuevos antiagregantes (antecedente de sangrado intracraneal o tratamiento concomitante con anticoagulantes) se recomienda la utilización de clopidogrel. En ocasiones, valorando el riesgo/beneficio, se puede plantear la utilización

de nuevos antiagregantes en cardiopatía isquémica estable. También se recomienda clopidogrel en el síndrome coronario agudo que va a ser tratado con trombolisis.

En cuanto a la duración del tratamiento, en general se recomienda mantenerlo 6 meses en cardiopatía isquémica estable y 12 meses tras síndrome coronario agudo, en función del tipo de stent implantado (farmacoactivo o metálico). En el caso de riesgo hemorrágico elevado, se puede suspender a los 3 y 6 meses, respectivamente. En pacientes que toleran de forma adecuada el tratamiento se puede plantear prolongarlo más allá de los 12 meses.

Hasta un 8% de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea, tienen también indicación para tratamiento con anticoagulación oral. Ante la ausencia de ensayos clínicos controlados, se recomienda evitar el tratamiento con prasugrel y ticagrelor en este subgrupo de pacientes (30). La triple terapia con AAS, clopidogrel y anticoagulación oral se mantendrá un mes, pudiendo prolongar hasta los 6 meses si el riesgo isquémico es muy elevado. En pacientes en los que el riesgo hemorrágico supere al isquémico, se puede plantear doble terapia con clopidogrel y anticoagulante oral como alternativa a la triple terapia durante el primer mes (**Figura 8**).

Las guías recomiendan también un control estricto del índice internacional normalizado (INR) en el caso de tratamiento con acenocumarol y utilizar la menor dosis efectiva en el caso de nuevos anticoagulantes. La suspensión del tratamiento antiagregante se puede plantear a los 12 meses (30).

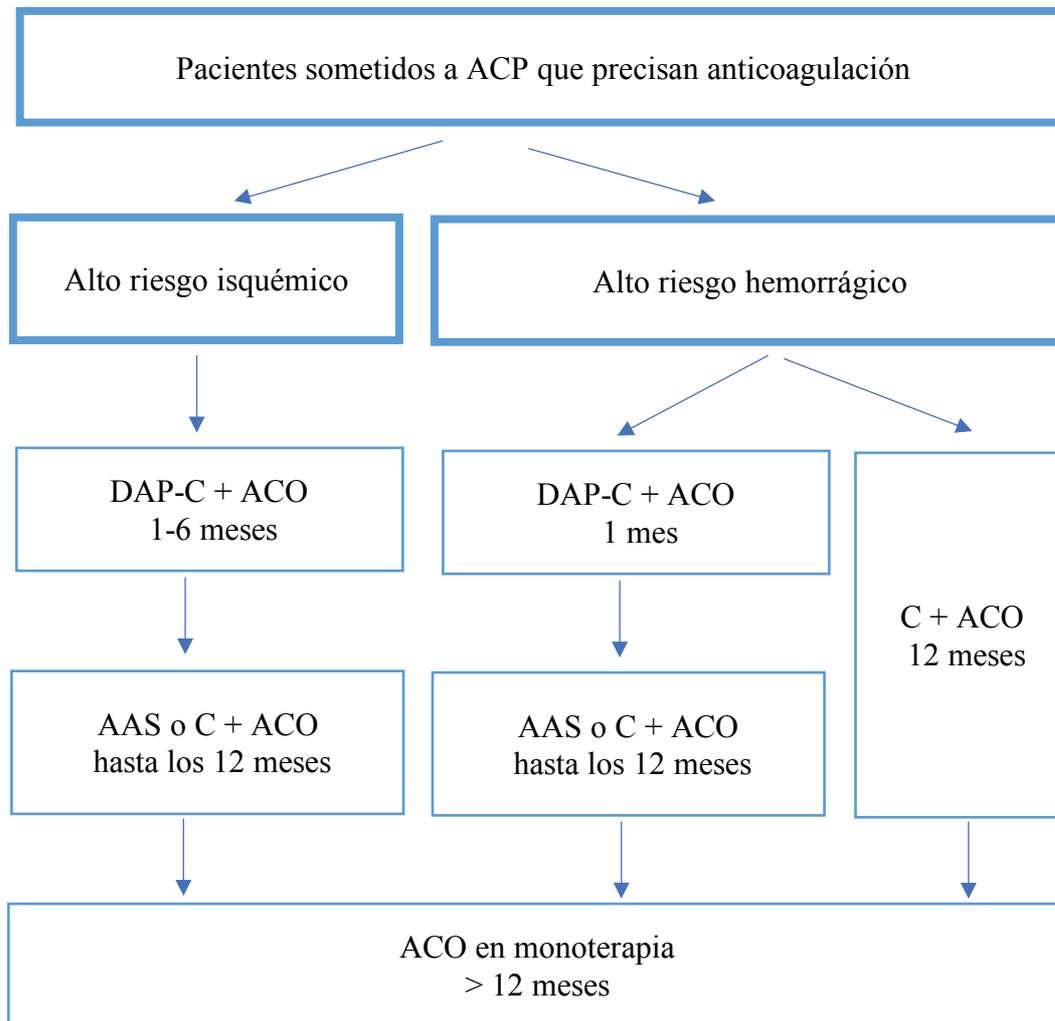


Figura 8. Adaptación del algoritmo de la *Sociedad Europea de Cardiología* para la utilización de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes orales (30)

ACP: angioplastia coronaria percutánea; DAP-C: doble antiagregación plaquetaria basada en clopidogrel; ACO: anticoagulación oral; AAS: ácido acetil salicílico; C: clopidogrel

1.4 Utilización de la doble antiagregación en práctica clínica habitual

1.4.1 Características de los pacientes en práctica clínica habitual

El incremento del riesgo hemorrágico asociado a los nuevos antiagregantes plaquetarios evidenciado en los estudios de registro, ha condicionado la utilización de estos fármacos en la práctica clínica habitual, que tienden a utilizarse en pacientes muy seleccionados, como reflejan algunos de los estudios publicados en los últimos años.

Así, en 2016 se publicó un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico que incluyó 1093 pacientes con síndrome coronario agudo que iban a ser sometidos a angioplastia coronaria y cuyo objetivo primario fue evaluar la utilización de nuevos antiagregantes en la práctica clínica habitual e identificar factores asociados a la infrautilización de estos fármacos(64). De los pacientes con SCACEST, un 76% recibió tratamiento con nuevos inhibidores del R. P2Y₁₂, siendo prasugrel el más utilizado y, de los pacientes con SCASEST, un 49% recibió clopidogrel y un 51% nuevos inhibidores. En este estudio, las características de los pacientes tratados con nuevos antiagregantes o clopidogrel fueron distintas, como se evidencia en la **Tabla 9**. Los pacientes tratados con clopidogrel en comparación con nuevos antiagregantes, fueron de edad más avanzada (edad media 69 +/- 13 vs 59 +/- 11; p< 0,001) y con un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable (antecedente previo de síndrome coronario agudo, angioplastia o bypass coronario). Además, este fármaco fue menos utilizado en pacientes con SCACEST.

En cuanto a la utilización de nuevos inhibidores del R. P2Y₁₂, prasugrel con respecto a ticagrelor se utilizó en pacientes más jóvenes, sin historia previa de ictus y con menos antecedentes de intervencionismo coronario o fallo renal. Por otra parte, la edad avanzada, la historia previa de ictus y el SCASEST fueron factores asociados a la no prescripción de nuevos antiagregantes. Los autores concluyen que, paradójicamente, los pacientes más jóvenes y menos complejos reciben con más frecuencia tratamiento con nuevos antiagregantes.

Tabla 9. Características basales de los pacientes y tipo de doble antiagregación utilizada (Adaptado de Beigel R, et al) (64)

Característica	Clopidogrel (n= 381)	Nuevos antiagregantes (n=712)	p valor*	Prasugrel (n= 468)	p valor*	Ticagrelor (n=244)	p valor*
Edad (media ± DE)	69±13	59±11	<0,001	57±8	<0,001	64±12	<0,001
Sexo, varón (%)	74	84	<0,001	85	<0,001	80	0,069
Antecedente de IAM (%)	31	23	0,008	22	0,003	26	0,228
Antecedente de ACP (%)	36	26	0,001	24	<0,001	32	0,256
Antecedente de by-pass coronario (%)	10	5	<0,001	4	<0,001	7	0,162
SCACEST (%)	39	66	<0,001	79	<0,001	41	0,640
Diabetes (%)	39	33	0,033	32	0,021	35	0,287
HTA (%)	73	53	<0,001	50	<0,001	59	<0,001
Dislipemia (%)	77	70	0,01	70	0,024	69	0,019
Tabaquismo (%)	31	50	<0,001	57	<0,001	35	0,335
Antecedente de evento cerebrovascular (%)	14	4	<0,001	1	<0,001	10	0,206

Abreviaturas: DE: desviación estándar, IAM: infarto agudo de miocardio; ACP: angioplastia coronaria percutánea; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; HTA: hipertensión arterial

* p valor con respecto a clopidogrel. Los p valores significativos se resaltan en negrita

En cuanto a la incidencia de eventos adversos mayores (muerte, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares o sangrado mayor), en este estudio, son menos frecuentes con nuevos antiagregantes que con clopidogrel; pero, tras ajustar por factores de confusión, se pierde la significación estadística (HR 0,68; IC 95% 0,38-1,22; p=0,19). Tampoco se evidenciaron diferencias en cuanto a la incidencia de sangrado mayor.

También durante el año 2016 se publicaron los resultados en práctica clínica habitual de una cohorte americana sometida a intervencionismo coronario tras síndrome coronario agudo, incluyendo principalmente pacientes con SCASEST(65). Con respecto a ticagrelor, los pacientes tratados con prasugrel fueron más jóvenes, con menos comorbilidades y con menor riesgo hemorrágico. A los 30 días del evento isquémico, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y hemorragia fue inferior en el grupo de prasugrel (RR MACE 0,80; IC 95% 0,64–0,98 y RR sangrado mayor 0,65; IC 95% 0,45–0,95). El tratamiento con prasugrel está contraindicado en pacientes con evento cerebrovascular previo, por lo que es posible que los pacientes que recibieron prasugrel tengan un riesgo isquémico y hemorrágico menor, aunque muchos estudios ajustan por variables de confusión(66).

En 2020 se publicó un estudio español observacional, prospectivo y multicéntrico, con datos provenientes del registro ACHILLES que pretendía analizar la utilización en práctica clínica habitual, así como la seguridad y eficacia de los nuevos antiagregantes plaquetarios tras síndrome coronario agudo(67). Los nuevos antiagregantes se prescribieron en un 47% de los pacientes incluidos en el estudio, cifra similar a la reportada en el estudio italiano EYESHOT (68) y en el estudio griego GRAPE(69). Nuevamente en este estudio los pacientes con mayor riesgo cardiovascular recibieron con más frecuencia tratamiento con clopidogrel. Para la estratificación del riesgo isquémico y hemorrágico, se utilizaron las escalas de GRACE (70) y CRUSADE (71), respectivamente (**Tablas 10 y 11**). Ambos riesgos fueron inferiores en los pacientes que recibieron nuevos antiagregantes con respecto a los que recibieron clopidogrel (GRACE score 106,1 +/- 30,5 en el grupo de nuevos antiagregantes vs 117,9 +/- 35,7 en el de clopidogrel; p < 0,01 y CRUSADE score 23,9 +/- 13,1 vs 31,7 +/- 16,7; p < 0,01). En el estudio no se evidenciaron diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 10. GRACE score para riesgo isquémico (Adaptado de Eagle KA, et al) (70)

Parámetro	Puntuación (puntos)
Antecedentes médicos	
Edad	
<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 29 años • 30-39 • 40-49 • 50-59 • 60-69 • 70-79 • 80-89 • ≥ 90 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 0 • 18 • 36 • 55 • 73 • 91 • 100
Antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva	• 24
Antecedente de infarto de miocardio	• 12
Hallazgos a la llegada al hospital	
Frecuencia cardiaca (lpm)	
<ul style="list-style-type: none"> • ≤49 • 50-69 • 70-89 • 90-109 • 110-149 • 150-199 • ≥200 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 3 • 9 • 14 • 23 • 35 • 43
Tensión arterial sistólica (mmHg)	
<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 79 • 80-99 • 100-119 • 120-139 • 140-159 • 160-199 • ≥200 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 • 22 • 18 • 14 • 10 • 4 • 0
Descenso del ST	• 11
Hallazgos durante el ingreso	
Creatinina inicial (mg/dl)	
<ul style="list-style-type: none"> • 0-0,39 • 0,4-0,79 • 0,8-1,19 • 1,2-1,59 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 3 • 5 • 7

<ul style="list-style-type: none"> • 1,6-1,99 • 2-3,99 • >=4 	<ul style="list-style-type: none"> • 9 • 15 • 20
Elevación de troponinas	<ul style="list-style-type: none"> • 15
No angioplastia coronaria percutánea	<ul style="list-style-type: none"> • 14

Abreviaturas: lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; mg: miligramo; dl: decilitro

El score se calcula sumando la puntuación total de todos los apartados. En el artículo de Eagle KA (70), existe un nomograma en el que la puntuación obtenida se correlaciona con la probabilidad de fallecimiento en los 6 meses posteriores al alta hospitalaria.

Tabla 11. CRUSADE score para riesgo hemorrágico(71)

Parámetro	Puntuación (puntos)
Hematocrito basal	
<ul style="list-style-type: none"> • < 31 • 31-33,9 • 34-36,9 • 37-39,9 • >= 40 	<ul style="list-style-type: none"> • 9 • 7 • 3 • 2 • 0
Frecuencia cardiaca (lpm)	
<ul style="list-style-type: none"> • <= 70 • 71-80 • 81-90 • 91-100 • 101-110 • 111-120 • >= 121 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 3 • 6 • 8 • 10 • 11
Tensión arterial sistólica (mmHg)	
<ul style="list-style-type: none"> • <= 90 • 91-100 • 101-120 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 • 8 • 5

<ul style="list-style-type: none"> • 121-180 • 181-200 • > 200 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 3 • 5
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	
<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 15 • 16-30 • 31-60 • 61-90 • 91-120 • >120 	<ul style="list-style-type: none"> • 39 • 35 • 28 • 17 • 7 • 0
Presencia de diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • 6
Sexo femenino	<ul style="list-style-type: none"> • 8
Antecedente de enfermedad vascular	<ul style="list-style-type: none"> • 6
Signos de fallo cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> • 7

Abreviaturas: lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; ml: mililitro; min: minuto

El score se calcula sumando la puntuación total de todos los apartados. Puntuación: ≤ 20: riesgo hemorrágico del 3,1%; 21-30: riesgo hemorrágico del 5,5%; 31-40: riesgo hemorrágico del 8,6%; 41-50: riesgo hemorrágico del 11,9%; > 50: riesgo hemorrágico del 19,5%

Por otra parte, existen dudas en la práctica clínica habitual sobre el tipo idóneo de doble antiagregación en el subgrupo de pacientes de edad avanzada. En el estudio TRITON no hubo un beneficio neto del tratamiento con prasugrel con respecto a clopidogrel en pacientes con edad igual o superior a 75 años (54). Por el contrario, en el caso de ticagrelor, sí que se evidenció un beneficio neto del tratamiento en pacientes de edad avanzada (60). A pesar de ello, cabe destacar que la población de edad avanzada está infrarrepresentada en estos estudios (un 13% y 15%, para estudios TRITON y PLATO, respectivamente)(72). Esta infrarrepresentación supone que las conclusiones extraídas de estos estudios no puedan aplicarse a este subgrupo de pacientes, que, por otra parte, constituyen el grupo con mayor riesgo de complicaciones (73).

En la actualidad disponemos de los datos provenientes del ensayo clínico aleatorizado POPular AGE study, que pretende evaluar el beneficio de los nuevos antiagregantes en pacientes con edad superior a 70 años, y cuyo objetivo primario es comparar la incidencia de eventos hemorrágicos entre los pacientes que reciben doble antiagregación con nuevos antiagregantes y aquellos que utilizan clopidogrel(74). Como objetivo secundario pretende valorar el beneficio neto del tratamiento. En este estudio se incluyeron pacientes con SCASEST y edad superior a 70 años y se aleatorizaron a recibir doble antiagregación con clopidogrel o ticagrelor(75). El beneficio clínico neto fue no inferior en el grupo de clopidogrel con respecto a ticagrelor (28% clopidogrel vs 32% ticagrelor; diferencia de riesgo absoluto -4%; IC 95% -10,0 a 1,4; p=0,03 para no inferioridad). Además, el riesgo hemorrágico fue significativamente inferior en el grupo de clopidogrel (18% vs 24%; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,94; p=0,02 para superioridad).

Sin embargo, algunos estudios en práctica clínica habitual (realizados en pacientes con SCACEST) obtienen resultados distintos. En 2019 se publicó un estudio de práctica clínica habitual que evaluaba la eficacia y seguridad de la doble antiagregación basada en ticagrelor tras SCACEST en pacientes con edad igual o superior a 75 años, utilizando los datos provenientes de un registro alemán (73). Como se muestra en la **Tabla 12**, tras ajustar por factores de confusión, la doble antiagregación basada en ticagrelor con respecto a clopidogrel, disminuía de forma significativa el riesgo de eventos isquémicos sin diferencias en cuanto a la aparición de eventos hemorrágicos.

Tabla 12. Riesgo de eventos asociado a la doble antiagregación basada en ticagrelor vs clopidogrel en pacientes de edad avanzada (Adaptado de Schmucker J, et al) (73)

Eventos DAP basada en ticagrelor vs clopidogrel	HR (IC 95%)
Eventos cardiovasculares mayores (1 año)	0,69 (0,49-0,97)
Mortalidad (1 año)	0,89 (0,67-1,28)
Hemorragia intrahospitalaria	1,22 (0,51-2,95)
Hemorragia al alta	0,67 (0,11-3,99)
Eventos hemorrágicos en un año	1,08 (0,49-2,37)

Abreviaturas: DAP: doble antiagregación plaquetaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

A la espera de más evidencia sobre este aspecto, algunos autores recomiendan considerar la doble antiagregación basada en ticagrelor en pacientes con edad avanzada, pero en aquellos con elevado riesgo de sangrado sugieren valorar terapias de reducción de riesgo hemorrágico (sustituir ticagrelor por clopidogrel entre los meses 1-3, iniciar directamente antiagregación con clopidogrel o disminuir la duración del tratamiento con doble antiagregación)(72).

Finalmente, la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son de etnia caucásica, por lo que un estudio de práctica clínica habitual realizado en Korea analizó las diferencias entre la doble antiagregación con ticagrelor o clopidogrel en esa población tras un infarto con afectación multivaso(76). El tratamiento con ticagrelor disminuyó de forma significativa la incidencia de MACE, con respecto a clopidogrel, con un incremento en el riesgo hemorrágico. Sin embargo, el beneficio neto de ambos tratamientos fue similar (11,3 % ticagrelor vs 13,6 % clopidogrel; HR 0,82; IC 95 % 0,60–1,11; p =0,195).

1.4.2 Eficacia-seguridad en práctica clínica habitual y beneficio neto

Los estudios de práctica clínica habitual pretenden analizar si los resultados provenientes de los estudios de registro pueden reproducirse en población no seleccionada. En un reciente estudio sueco se analizaron los datos del registro SCAAR comparando la eficacia y seguridad de la doble antiagregación con ticagrelor o clopidogrel en práctica clínica habitual (77). Al contrario de los datos provenientes de los ensayos clínicos, en este estudio, la doble antiagregación basada en ticagrelor no fue superior a la basada en clopidogrel para el endpoint primario de mortalidad y trombosis del stent (OR 1,20; IC 95% 0,87-1,61; p= 0,250) ni para la mortalidad a 30 días (OR 1,18; IC 95% 0,88-1,64; p= 0,287) o al año (OR 1,28; IC 95% 0,86-1,64; p = 0,556). Además, en este estudio el riesgo de hemorragia intrahospitalaria fue superior para el grupo de ticagrelor (OR 2,88; IC 95% 1,53-5,44; p= 0,001).

Existen pocos estudios que comparen directamente la doble antiagregación basada en ticagrelor y prasugrel. El estudio PRAGUE-18 es un ensayo clínico que compara ambas estrategias en pacientes con SCACEST (90%) o SCASEST de alto riesgo sometidos a angioplastia coronaria percutánea (78). A los 30 días del evento cardiovascular índice no hubo diferencias en mortalidad, eventos isquémicos ni sangrado entre ambos tratamientos.

En este sentido, los estudios de práctica clínica habitual pretenden comparar la eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes con respecto a clopidogrel, pero también de los nuevos antiagregantes entre sí. En un estudio realizado en base a un registro de práctica clínica habitual británico sobre los beneficios de los diversos tipos de doble antiagregación tras angioplastia, el tratamiento con prasugrel fue superior a clopidogrel en términos de mortalidad a 30 días y al año; sin encontrar diferencias en términos de mortalidad entre ticagrelor y clopidogrel (79). Además, el tratamiento con ticagrelor se asoció a una mayor mortalidad con respecto a prasugrel (OR a los 30 días: 1,22; IC 95% 1,03-1,44; $p=0,020$; OR al año: 1,19; IC 95% 1,04-1,35; $p=0,01$). Estos resultados fueron similares a los obtenidos en otro estudio británico de práctica clínica habitual (80).

Así mismo, utilizando los datos del registro europeo RENAMI se ha publicado recientemente un estudio de práctica clínica habitual que compara la doble terapia con prasugrel y ticagrelor tras intervencionismo coronario percutáneo(66). En este estudio, en el que se incluyeron 4424 pacientes, el tratamiento con prasugrel se asoció con menos eventos isquémicos y hemorrágicos en comparación con ticagrelor (MACE 5% vs 8,1%; $p = 0,001$ y sangrado según clasificación BARC 3–5: 1,5 vs 2,9%; $p = 0,011$) en el subgrupo de pacientes con SCASEST. En el grupo de pacientes con SCACEST no se observaron diferencias entre ambas estrategias.

Por otra parte, los estudios realizados en práctica clínica habitual pretenden analizar el beneficio neto del tratamiento con cada una de las pautas de doble antiagregación. Peyracchia et al, realizaron un estudio en el que se incluyeron 19825 pacientes de diferentes países procedentes de los registros RENAMI y BleeMACS, tratados con AAS y clopidogrel, ticagrelor o prasugrel, y cuyo objetivo principal fue evaluar durante un año la incidencia neta de eventos adversos (muerte, re-infarto o sangrado tipo 3-5 según BARC)-NACE-(81). El objetivo secundario fue analizar la

incidencia de MACE. Antes de realizar el ajuste por factores de confusión, los pacientes del grupo de prasugrel eran más jóvenes y con mejor perfil cardiovascular, mientras que los del grupo de clopidogrel eran los de mayor edad. Tras realizar el ajuste por factores de confusión, el tratamiento con prasugrel disminuía la incidencia de NACE y MACE con respecto a clopidogrel; mientras que ticagrelor disminuía la incidencia de MACE, pero no de NACE comparado con clopidogrel. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de MACE ni NACE entre prasugrel y ticagrelor, pero sí se detectó un mayor riesgo de sangrado en el grupo de ticagrelor. Los datos se muestran en la **Tabla 13**. Los autores concluyen que, en práctica clínica habitual, ticagrelor es más eficaz en la prevención de eventos isquémicos, mientras que prasugrel presenta un mejor balance entre el riesgo de eventos isquémicos y de sangrado.

Tabla 13. Análisis mediante regresión de COX del riesgo de eventos en función del tipo de doble antiagregación (Adaptado de Peyracchia M, et al) (81)

	HR prasugrel vs clopidogrel	p valor**	HR ticagrelor vs clopidogrel	p valor**	HR ticagrelor vs prasugrel	p valor**
Eventos cardiovasculares mayores	0,511	0,009	0,436	<0,001	1,249	0,566
IAM	0,277	0,003	0,112	<0,001	0,496	0,568
Hemorragia mayor	0,496	0,037	1,299	0,223	2,247	0,044
Muerte	0,403	0,001	0,418	<0,001	1,365	0,433
Incidencia neta de eventos adversos*	0,535	0,002	0,744	0,062	1,631	0,078

Abreviaturas: HR: hazard ratio, IAM: infarto agudo de miocardio

* Los eventos adversos de interés son: muerte, re-infarto o sangrado tipo 3-5 según BARC

** Los p valores significativos se resaltan en negrita

1.4.3 Duración de la doble antiagregación en práctica clínica habitual

En cuanto a la duración de la doble antiagregación, existen varios ensayos clínicos y meta-análisis que pretenden esclarecer la mejor estrategia. En el ensayo clínico PEGASUS-TIMI, realizado con doble antiagregación basada en ticagrelor, la prolongación del tratamiento más allá del año se asoció con un menor riesgo isquémico, pero un incremento del riesgo hemorrágico (82). En 2015, Udell JA et al, publicaron un meta-análisis de ensayos clínicos en el que se evidenció que el tratamiento con doble antiagregación más allá de los 12 meses con respecto al tratamiento con AAS en monoterapia, disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y muerte de origen cardiovascular, con un incremento del riesgo de hemorragia mayor, pero sin incrementar el riesgo de sangrado fatal o muerte de causa no cardiovascular (83). En un reciente meta-análisis una duración de la doble antiagregación inferior a 6 meses con respecto a 12 meses, se asoció con una reducción significativa del riesgo hemorrágico (RR 0,58; IC 95% 0,39-0,86) sin diferencias en el riesgo de eventos isquémicos y mortalidad(84).

En otro meta-análisis de ensayos clínicos se evaluó el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos de la doble antiagregación con una duración inferior a 6 meses con respecto a 12 meses, comparando estos objetivos en pacientes de 65 años o más con respecto a los menores (85). En el subgrupo de pacientes más jóvenes, el riesgo isquémico fue superior en el grupo con menor duración de la doble antiagregación (HR 1,67; IC 95% 1,14-2,44; $p = 0,0082$), mientras que, en el caso de los pacientes con edad superior a 65 años, no hubo diferencias en el riesgo isquémico entre una corta o larga duración de la doble antiagregación (HR 0,84; IC 95% 0,60-1,16; $p = 0,2856$). En cuanto al riesgo de sangrado, una menor duración de la doble antiagregación se asoció con un menor riesgo de sangrado (HR 0,50; IC 95% 0,30-0,84; $p = 0,0081$), siendo especialmente significativo en el subgrupo de mayor edad.

En la actualidad se han publicado varios estudios que pretenden evaluar si los resultados de los meta-análisis se reproducen en práctica clínica habitual. En primer lugar, algunos estudios se centran en evaluar qué guía a los clínicos para decidir prolongar la doble antiagregación. El estudio italiano EYESHOT Post-MI analizó el manejo en práctica clínica habitual de una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo en los 3 años posteriores al evento(86). Destaca que, al contrario de lo recomendado por las

guías de práctica clínica, solo en un 8,1% y 6,9% de los casos, se utilizaron los scores de riesgo isquémico y hemorrágico, respectivamente, para decidir si era preciso continuar con la doble antiagregación. Además, en la actualidad existen scores específicos para evaluar la necesidad de continuar con la doble antiagregación (61); sin embargo, en esta cohorte la mayoría de scores utilizados (GRADE y HAS-BLEED) no se diseñaron con este objetivo.

En el estudio asiático *EPICOR* de práctica clínica habitual, se evidenció que un 86,4% de los pacientes mantenían la doble antiagregación un año después del síndrome coronario agudo y un 62,5%, a los dos años(87). Los pacientes que mantenían la doble antiagregación más allá de los 12 meses eran más jóvenes, con un mayor índice de masa corporal y tenían con mayor frecuencia el antecedente de un manejo invasivo en el evento cardiovascular índice. Del mismo modo, en este estudio se analizó el riesgo compuesto de muerte, infarto o ictus del grupo de pacientes que prolongó el tratamiento más allá de los 12 meses con respecto al que no lo hizo, y éste fue inferior (HR ajustada de 0,39; IC 95% 0,31-0,50). También se analizó el riesgo compuesto de muerte, infarto, ictus o sangrado mayor y los resultados también fueron favorables para el grupo que prolongó la doble antiagregación (HR ajustada 0,44; IC 95% 0,34-0,56). Sin embargo, los autores concluyen que no se puede descartar la existencia de sesgos que lleven a estos resultados, especialmente en cuanto al riesgo hemorrágico.

Por otra parte, el registro europeo RENAMI, recoge información de la utilización de la doble antiagregación basada en ticagrelor y prasugrel en práctica clínica habitual. En este registro, el tratamiento durante más de 12 meses con doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes se asoció con una reducción significativa de los eventos isquémicos con un mínimo incremento del riesgo de sangrado, con respecto a una duración inferior del tratamiento (88). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los pacientes mayores de 75 años y las mujeres, no se beneficiaron de la prolongación de la doble antiagregación más allá del año, debido a un incremento del riesgo hemorrágico. Este incremento del riesgo hemorrágico en mujeres, se ha evidenciado en otros estudios, especialmente el riesgo de hemorragia intrahospitalaria post-cateterismo(89,90).

En el registro de práctica clínica PARIS, se compararon los eventos en pacientes que suspendían la doble antiagregación tras angioplastia coronaria percutánea por baja

adherencia terapéutica con respecto a aquellos que lo hacían por eventos hemorrágicos (91). La suspensión por baja adherencia se asoció con un incremento del riesgo de eventos isquémicos, mientras que, en el grupo de suspensión por evento hemorrágico, se detectó un incremento en la mortalidad.

En un estudio reciente se analizó la influencia del riesgo hemorrágico e isquémico en los resultados relativos a la duración de la doble antiagregación (92). Los pacientes con riesgo hemorrágico elevado tuvieron mayor riesgo, tanto de eventos isquémicos como hemorrágicos, en comparación con los de riesgo bajo. Los pacientes que no presentaban riesgo elevado de sangrado obtuvieron un beneficio al prolongar la doble antiagregación, sin un incremento significativo del riesgo hemorrágico. En el caso de los pacientes con riesgo hemorrágico elevado, no se beneficiaron de una prolongación de la doble antiagregación, incluso si el riesgo isquémico también era elevado.

1.4.4 Tendencia actual en el uso de la doble antiagregación

El desarrollo de los nuevos fármacos, así como los diversos estudios que avalan su eficacia y las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el síndrome coronario agudo, han modificado el patrón de utilización actual de la doble antiagregación. Existen diversos estudios que analizan el cambio temporal en la utilización de los antiagregantes plaquetarios en el síndrome coronario agudo. Así, en 2018 se publicó un estudio español que utilizaba datos recogidos en el registro ACHILLES para analizar el patrón de utilización de antiagregantes entre febrero de 2014 y diciembre de 2015 (93). Estos 23 meses se dividieron en 4 semestres, detectando un incremento significativo en la prescripción de ticagrelor en cada uno de los semestres (15%, 25%, 26% y 28%, respectivamente; $p = 0,01$). En el caso concreto del síndrome coronario agudo con elevación del ST se evidenció un incremento progresivo en la utilización de nuevos antiagregantes (47% al inicio de 2014 hasta 65% a finales de 2015; $p < 0,01$).

Del mismo modo, un estudio estadounidense muy reciente, evaluó la tendencia en la utilización de nuevos antiagregantes en 165505 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST entre octubre de 2013 y marzo de 2017 (94). Analizando la tendencia temporal, inicialmente clopidogrel era el antiagregante más prescrito en

combinación con AAS, con una tendencia progresiva a su descenso (57,4% en 2013 y 42,6% en 2017); mientras que en el caso de ticagrelor se objetivó un incremento progresivo (de 18% a 44%), siendo ticagrelor el antiagregante más prescrito al final del estudio, como se muestra en la **Figura 9**. Por otra parte, prasugrel fue el menos utilizado a lo largo del estudio.

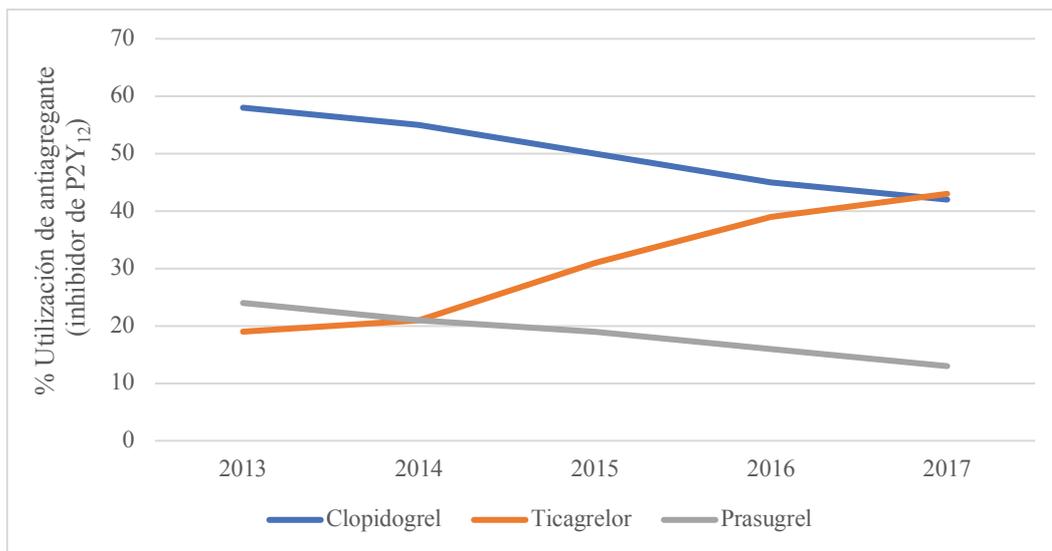


Figura 9. Tasa de utilización de los diferentes antiagregantes a lo largo del tiempo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST en una cohorte estadounidense (Adaptado de Faridi KF, et al)* (94)

*Adaptación aproximada del gráfico de Faridi KF et al (94), tomando como referencia los valores Q4 de 2013, Q1 de 2017 y Q3 de 2014-2015-2016. Pretende reflejar el cambio temporal en la utilización de antiagregantes sin incidir en la exactitud del gráfico.

En 2014 y 2016 se publicaron las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *American Heart Association* (AHA), respectivamente, en las que se recomendaba la utilización preferible de nuevos antiagregantes plaquetarios (ticagrelor y prasugrel) sobre clopidogrel.

En este sentido, un estudio reciente sueco muestra el cambio temporal en la prescripción de doble antiagregación en el síndrome coronario agudo desde 2005 hasta 2014 (77). Hasta 2012, la doble terapia antiagregante se basaba principalmente en clopidogrel; sin embargo, en 2012 se estableció la recomendación local de utilizar preferiblemente nuevos antiagregantes (principalmente ticagrelor) tras un síndrome

coronario agudo. En el estudio se evidencia como, a partir de esa fecha, la doble terapia antiagregante más prescrita fue la basada en ticagrelor.

Por otra parte, en un estudio británico se evidenció que el patrón de prescripción de antiagregantes en práctica clínica habitual ha variado a lo largo del tiempo y también parece depender de la región (79). En este estudio, ya en 2010 se comenzó a utilizar prasugrel, mientras que ticagrelor se empleó de forma más generalizada a partir de 2012. Además, ticagrelor se prescribió con mayor frecuencia en el norte de Inglaterra y algunas áreas de Londres, mientras que la prescripción de prasugrel predominaba en el oeste de Inglaterra y algunas áreas de Gales.

En un estudio alemán se muestran los cambios en la tendencia del tratamiento con doble antiagregación tras SCASEST en pacientes con edad superior o igual a 75 años(73). Como se muestra en la **Figura 10**, a partir del año 2011 se invierte la tendencia y la mayoría de los pacientes reciben ticagrelor en lugar de clopidogrel.

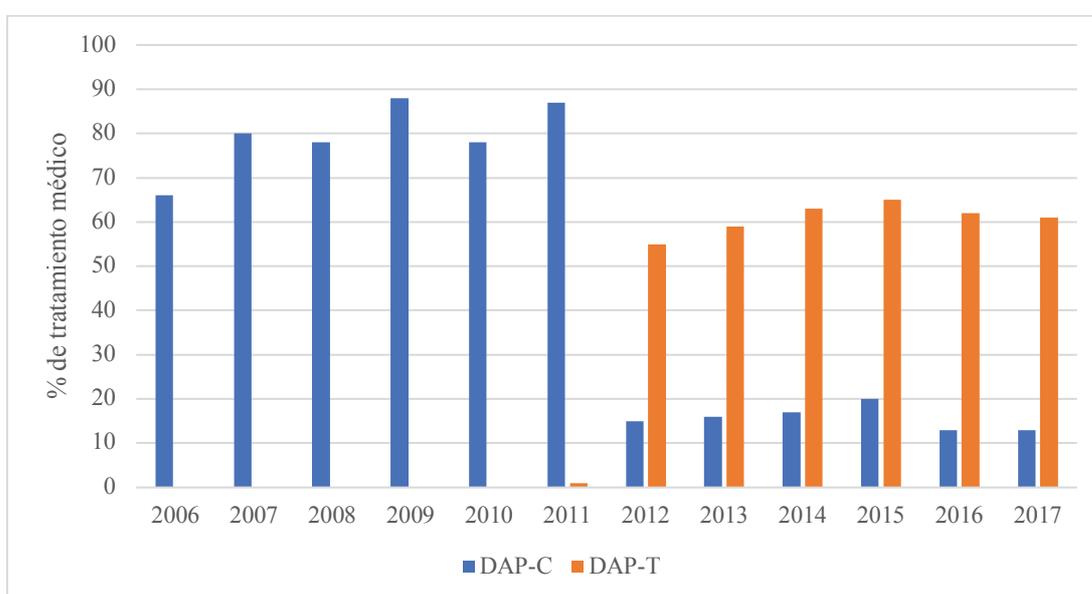


Figura 10. Tendencia al tratamiento con cada tipo de doble antiagregación en pacientes con edad > = 75 años en una cohorte alemana con SCASEST (Adaptado de Schmucker J, et al)* (73)

Abreviaturas: DAP-C: doble antiagregación plaquetaria basada en clopidogrel; DAP-T: doble antiagregación plaquetaria basada en ticagrelor

*Porcentaje de los pacientes con tratamiento médico que reciben doble antiagregación con clopidogrel o ticagrelor entre los años 2006 y 2017. Se trata de un gráfico adaptado que no pretende reproducir con exactitud los datos, sino reflejar la tendencia temporal.

En todos estos estudios se muestra una tendencia en los últimos años a utilizar nuevos antiagregantes en lugar de clopidogrel, principalmente ticagrelor; no obstante, en base a los resultados del estudio ISAR-REACT 5 publicado en 2019 (63) y la reciente actualización en 2020 de la guía de la *Sociedad Europea de Cardiología* sobre el manejo del SCASEST(62), se espera que la tendencia futura sea utilizar predominantemente prasugrel.

1.5 Riesgo hemorrágico global asociado a la doble antiagregación

1.5.1 Importancia de los eventos hemorrágicos

Según datos procedentes de estudios cardiológicos, la hemorragia es la complicación no isquémica más frecuente en pacientes con síndrome coronario agudo, con una incidencia que oscila entre un 1% y 10% (95), siendo el origen gastrointestinal el más común (96). Se estima que aproximadamente un 15% de los pacientes sometidos a una angioplastia coronaria percutánea tienen un riesgo elevado de sangrado(97). Además, las complicaciones hemorrágicas empeoran el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, con un riesgo de hasta un 20% de muerte, infarto o ictus durante el primer mes de ingreso(96,98). En concreto, los pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a angioplastia coronaria percutánea que presenta una hemorragia digestiva duplican la estancia media, suponen un incremento del coste económico de hospitalización y tienen cuatro vez más riesgo de mortalidad que aquellos que no presentan hemorragia(99,100). En un estudio de casos y controles los pacientes con síndrome coronario agudo que presentaron una hemorragia digestiva alta tuvieron una tasa de mortalidad a los 30 días significativamente superior a aquellos que no presentaron sangrado (33% vs 5%; $p < 0,001$)(101). Cifras similares se han evidenciado en otro estudio retrospectivo en el que los pacientes con SCACEST y hemorragia digestiva presentaron una mortalidad del 28,2% frente al 11,1% en pacientes sin hemorragia ($p < 0,001$)(102). La hemorragia digestiva fue un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Existen diferentes teorías que explican el mecanismo por el que un evento hemorrágico empeora el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica, destacando la suspensión del tratamiento con beta-bloqueantes, la modificación de la terapia antiagregante, el efecto deletéreo de la anemia, los efectos derivados de la transfusión o la mayor comorbilidad de los pacientes que presentan sangrado(95,103,104).

1.5.2 Diferencias en la definición de hemorragia y dificultad para las comparaciones

En general, en los estudios cardiológicos existe consenso en cuanto a la caracterización de los eventos isquémicos; sin embargo, destaca gran heterogeneidad en la definición de hemorragia, lo que dificulta la comparación de los resultados de los estudios(95). Existen diferentes criterios definitorios de hemorragia procedentes de los ensayos clínicos, que combinan datos clínicos y analíticos. Así, por ejemplo, entre los criterios clásicos destacan TIMI, basado más en parámetros analíticos, y GUSTO, con criterios predominantemente clínicos (105); ambos desarrollados en la era del manejo del síndrome coronario agudo con fibrinólisis.

Desde la utilización en práctica clínica habitual de los nuevos antiagregantes plaquetarios, se han desarrollado múltiples registros europeos con información sobre seguridad y eficacia en práctica clínica. En 2016 se publicó un estudio que analizaba los datos procedentes de doce registros europeos en los que se incluían pacientes con síndrome coronario agudo que recibían tratamiento con doble antiagregación basada en clopidogrel, prasugrel o ticagrelor (106). Todos los registros contenían información sobre eficacia, mientras que solo 8 estudios recogían datos referentes a eventos hemorrágicos, sin homogeneidad en cuanto a la información disponible, ya que la mayor parte de ellos solo recogían información referente a los eventos hemorrágicos durante el ingreso y únicamente uno de ellos aportaba datos del seguimiento hasta los 12 meses. Además, la información referente a los eventos hemorrágicos fue mucho menos exhaustiva que la referente a los *endpoints* de eficacia, con datos principalmente relativos a eventos hemorrágicos mayores. Del mismo modo, las definiciones utilizadas para categorizar los eventos hemorrágicos variaban notablemente en los diferentes estudios. Entre las

definiciones más usadas se encuentran las procedentes de estudios TIMI (expuestos previamente) y GUSTO (107); aunque se utilizan otras muchas (**Tabla 14**).

Tabla 14. Algunas de las definiciones de sangrado utilizadas en los estudios cardiológicos (adaptado de Mateo-Martínez, A et al)(107)

	Sangrado mayor	Sangrado moderado	Sangrado menor
Criterios TIMI	Cualquier hemorragia intracraneal (excepto microhemorragias < 10 mm), signos clínicos de hemorragia asociados a descenso de Hb mayor o igual a 5 gr/dl o hemorragia fatal (hemorragia que conlleva el fallecimiento en 7 días)		Signos clínicos/imagen hemorrágicos y descenso de Hb > 3 gr/dl, pero < 5 gr/dl <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado mínimo: signos hemorrágicos y descenso de Hb < 3 gr/dl
Criterios GUSTO	Sangrado fatal, intracraneal o con compromiso hemodinámico que requiere intervención (inotropos o cirugía)	Requiere trasfusión sin inestabilidad hemodinámica	No precisa trasfusión ni presenta alteración hemodinámica
Criterios estudio CURE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Amenaza la vida</u>: sangrado fatal, descenso de Hb \geq 5 gr/dl, hipotensión significativa, requerimiento de inotropos o cirugía, hemorragia intracraneal sintomática o necesidad de trasfusión \geq4 CH • <u>Otro sangrado mayor</u>: produce alteración significativa, sangrado ocular con pérdida de visión o requerimiento de 2-3 CH 		Cualquier otro sangrado que requiere modificar el tratamiento
Criterios estudio ACUITY	Hemorragia intracraneal/intraocular, hemorragia en el lugar de punción que requiera intervención, hemorragia que requiera IQ, hematoma \geq 5 cm, descenso de Hb \geq 4 gr/dl sin exteriorización de sangrado o \geq 3 gr/dl con exteriorización, necesidad de trasfusión		
Criterios estudio			Hemorragia que requiere actuación, pero

PLATO	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Amenaza la vida</u>: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal, taponamiento cardiaco secundario a hemorragia, shock hipovolémico o hipotensión que precisa fármacos vasoactivos o cirugía, descenso de Hb \geq 5 gr/dl, necesidad de transfusión de al menos 4 concentrados de hematíes • <u>Otros</u>: hemorragia que origina disfunción orgánica, descenso de Hb \geq 3 gr/dl y $<$ 5 gr/dl, necesidad de transfusión de 2-3 concentrados de hematíes 		no cumple los criterios de hemorragia mayor
Criterios estudio ESSENCE/OASIS-5	Sangrado fatal, hemorragia intracraneal sintomática, hemorragia retroperitoneal, hemorragia ocular con pérdida de visión, necesidad de transfusión \geq 2 CH, descenso de Hb de al menos 3 gr/dl		Sangrado clínicamente significativo que no cumple criterios de sangrado mayor, pero que precisa interrumpir el tratamiento al menos 24 horas, abordaje quirúrgico o transfusión de máximo 1 CH
Criterios estudio COMMIT	Hemorragia que amenaza la vida: ictus hemorrágico o hemorragia fatal de otro origen o que precisa transfusión		

Abreviaturas: mm: milímetro; Hb: hemoglobina; gr: gramo; dl: decilitro; CH: concentrado de hematíes

La gran heterogeneidad en la definición de los eventos hemorrágicos dificulta notablemente la comparación entre los diferentes estudios, así como la determinación de la incidencia real de estos eventos adversos (96), que en algunos estudios varía desde 9,7% utilizando los criterios TIMI a 2,7% si tomamos como referencia los criterios GUSTO(107,108).

En 2011 se publicó un estudio que pretendía comparar las definiciones y tasas de sangrado de 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con doble antiagregación(109). El objetivo primario fue comparar la tasa de sangrado mayor según los criterios del estudio con la tasa de sangrado según criterios TIMI (**Figura 11**). Cada estudio incluido utilizó una definición diferente

de sangrado mayor y el tiempo transcurrido hasta la aparición del evento variaba desde los 15 días hasta los 15 meses. Tras utilizar criterios TIMI, se objetivó una menor tasa de hemorragia mayor en los estudios que habían utilizado criterios CURE, PLATO y CURRENT, persistiendo, a pesar de la estandarización, las diferencias en cuanto a la incidencia de hemorragia en los diferentes estudios (tasa de sangrado según TIMI 1,1% en estudio CURE vs 7,7% según TIMI en estudio PLATO)(109).

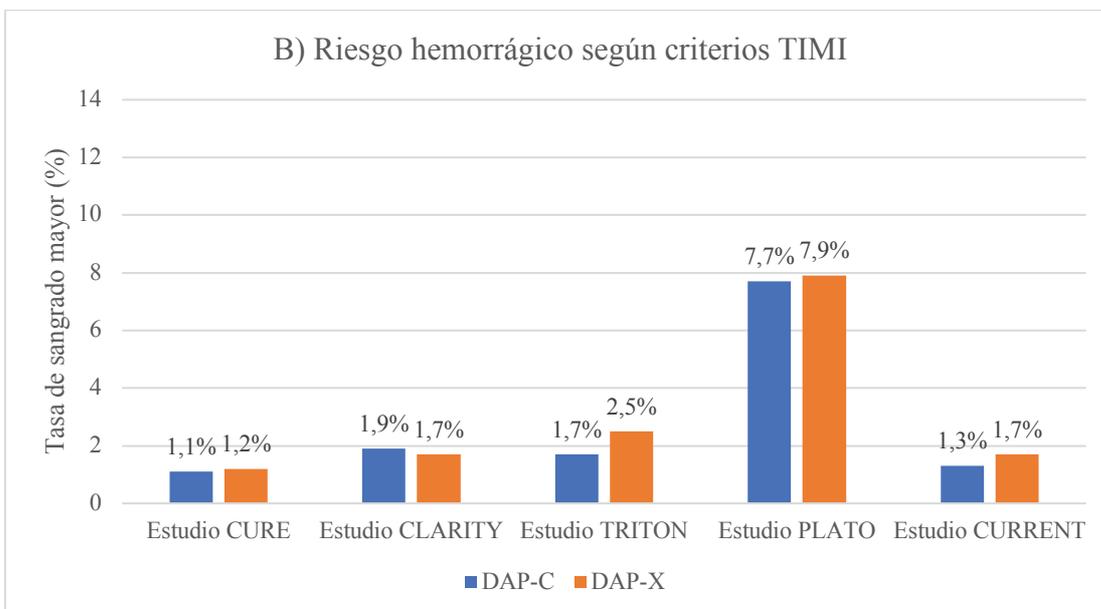
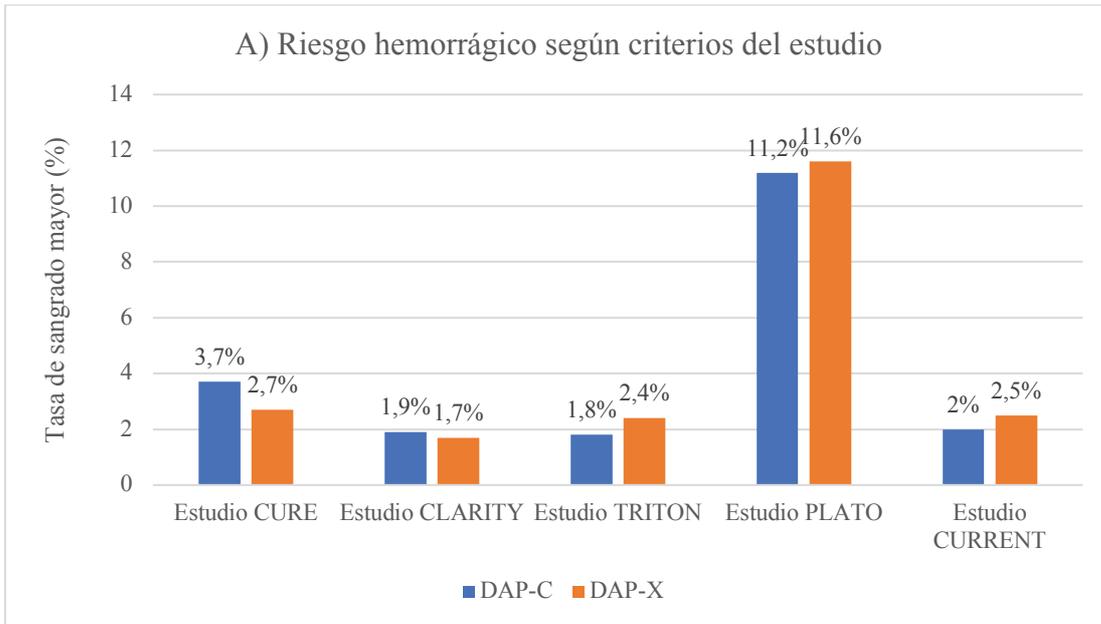


Figura 11. Tasa de sangrado mayor según pauta de doble antiagregación establecida* y según criterios del estudio o criterios TIMI (Adaptado de Quinlan DJ, et al) (109)

Abreviaturas: DAP-C: doble antiagregación con dosis habitual de clopidogrel; DAP-X: doble antiagregación con nuevo fármaco o control (doble antiagregación con AAS y ticagrelor, prasugrel, dosis doble de clopidogrel o placebo)

*Resumen de los estudios incluidos en la Figura 13:

Estudio CURE (2001): AAS + clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y mantenimiento con 75 mg/24 horas) vs AAS + placebo. Evaluación del riesgo a los 9 meses

Estudio CLARITY (2005): AAS + clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y mantenimiento con 75 mg/24 horas) vs AAS + placebo. Evaluación del riesgo al mes

Estudio TRITON (2007): AAS + clopidogrel vs AAS + prasugrel. Evaluación del riesgo a los 15 meses

Estudio PLATO (2009): AAS + clopidogrel vs AAS + ticagrelor. Evaluación del riesgo a los 12 meses

Estudio CURRENT (2010): AAS + clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y mantenimiento con 75 mg/24 horas) vs AAS + clopidogrel (dosis de carga de 600 mg y mantenimiento inicial con 150 mg/24 horas y, posteriormente, 75 mg/ 24 horas). Evaluación del riesgo al mes

Por otra parte, si se realiza una estandarización más concreta, estimando el riesgo de sangrado a los 30 días, utilizando criterios TIMI y excluyendo el sangrado relacionado con el bypass coronario, se evidencian cambios en cuanto al riesgo hemorrágico. Mientras que, sin estandarizar, se evidenció un incremento del riesgo de sangrado para el grupo de tratamiento con prasugrel pero no con ticagrelor (ambos comparados con clopidogrel); tras la estandarización, esta diferencia se invierte, detectando un incremento del riesgo hemorrágico en el grupo de ticagrelor (HR 1,39; IC 1,07-1,82), pero no en el de prasugrel (HR 1,19; IC 0,84-1,68), ambos con respecto a la doble antiagregación basada en clopidogrel. Debido a que el sangrado relacionado con el bypass coronario es relativamente frecuente, si se comparan las tasas globales de sangrado entre diferentes fármacos, pueden no objetivarse diferencias; no obstante, si se comparan por separado las tasas de hemorragia relacionadas con el bypass y las no relacionadas, se puede establecer con más precisión el riesgo real de sangrado de cada uno de los fármacos (95).

Los principales factores que explican las diferencias en cuanto a la incidencia de eventos hemorrágicos en los diferentes estudios incluyen la definición de hemorragia utilizada, el tiempo de seguimiento y la tasa de hemorragia relacionada con el bypass

coronario, aunque también pueden influir las características basales de los pacientes incluidos, el tratamiento concomitante o el tipo de síndrome coronario agudo(109). Por tanto, comparar resultados de estudios con metodología diferente, no permite establecer conclusiones válidas.

Debido a esta falta de uniformidad, *The Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* advirtió sobre la necesidad de una nueva clasificación de hemorragia en los estudios cardiológicos que haga referencia al tipo de sangrado (intracraneal, epistaxis, gastrointestinal...), al momento de aparición (durante la angioplastia, en la hospitalización, en el seguimiento...) y a sus implicaciones pronósticas. En base a esto se propuso una nueva definición de sangrado (*Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding*)(95), que se muestra en la **Tabla 15**. A pesar de todo ello, sigue siendo una clasificación que hace referencia al sangrado en términos globales, no específicamente al sangrado gastrointestinal.

Tabla 15. Definición BARC de sangrado (95)

Tipo 0: ausencia de sangrado
Tipo 1: sangrado que no precisa exploraciones complementarias ni búsqueda de atención médica por parte del paciente
Tipo 2: signos de hemorragia que no cumplen criterios de tipo 3,4 o 5, pero sí alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Precisan actuación médica (no quirúrgica) • Precisan hospitalización, cuidados o evaluación precoz
Tipo 3 <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tipo 3a:</u> sangrado manifiesto con descenso de Hb entre 3-5 gr/dl o sangrado que requiere transfusión • <u>Tipo 3b:</u> sangrado manifiesto con descenso de Hb mayor o igual a 5 gr/dl, taponamiento cardíaco, sangrado que requiere actuación quirúrgica o drogas vasoactivas • <u>Tipo 3c:</u> hemorragia intracraneal, sangrado intraocular que compromete la visión
Tipo 4: sangrado relacionado con el bypass coronario

- Sangrado intracraneal perioperatorio en las 48 horas
- Necesidad de re-intervención tras cierre de esternotomía por sangrado
- Traslusión de 5 o más concentrados de hematíes en 48 horas
- Débito de tubo de tórax mayor o igual a 2 litros/24 horas

Tipo 5: hemorragia fatal

- Tipo 5a: probable sangrado fatal (sin confirmación)
- Tipo 5b: sangrado fatal confirmado con autopsia o prueba de imagen

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; gr: gramos; dl: decilitro

En cuanto a los scores que evalúan el riesgo hemorrágico de los pacientes, algunos estudios sugieren una baja capacidad predictiva a largo plazo de los scores actuales en pacientes que inician doble antiagregación tras síndrome coronario agudo(61,110), por lo que en 2017 se publicó el PRECISE-DAPT score, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo hemorrágico post-hospitalización de los pacientes que iniciaban doble antiagregación plaquetaria (61). Se trata de una escala que valora 5 ítems (edad, aclaramiento de creatinina, hemoglobina, leucocitos y antecedente de sangrado espontáneo). Una mayor duración de la doble antiagregación se asoció con un incremento significativo del riesgo hemorrágico sin beneficio cardiovascular en pacientes clasificados como “alto riesgo” según este score, en comparación con aquellos clasificados como “bajo riesgo”. Los scores más frecuentemente utilizados para evaluar el riesgo hemorrágico a largo plazo se muestran en la **Tabla 16**, donde se puede evidenciar que las definiciones de sangrado varían notablemente entre los estudios.

Tabla 16. Scores para evaluar el riesgo hemorrágico a largo plazo en pacientes con tratamiento antiagregante (adaptado de Urban P, et al) (111)

	REACH	Dutch ASA score	DAPT	PARIS	PRECISE-DAPT	BleeMACS
Año	2010	2014	2016	206	2017	2018
Origen datos	Registro REACH	Registro Dutch ASA	ECA DAPT	Registro PARIS	Análisis de 8 ECA	Registro BleeMACS
Validación datos	Estudio CHARISMA	Base de datos DUTCH	Estudio PROTECT	Estudio ADAPTTES	Registro Bern y estudio PLATO	Estudio SWEDEHEART
Tipo población	Riesgo de aterotrombosis	Nuevo tto con AAS dosis baja	Pacientes estables tras 12 meses post ACP	Pacientes que se someten a ACP	Pacientes que se someten a ACP	Pacientes que se someten a ACP por SCA
Endpoint hemorrágico	Sangrado mayor a los 2 años	HDA (media se seguim. 530 días)	Sangrado mayor entre 12-30 meses post-ACP	Sangrado mayor a los 2 años	Sangrado extrahospitalario (media seguim. 552 días)	Sangrado espontáneo a 1 año
Def hemorragia	Definición del estudio	Primer episodio de HDA	Criterios GUSTO (moderado /grave)	Criterios BARC 3 o 5	Criterios TIMI	Definición del estudio
% pacientes ARH	25%	83,1%	23,4%	8%	25%	25%
% pacientes ARH que presentan hemorragia	2,76%	1-35%	2,7%	10,7%	1,8-4,2%	8,03%

Abreviaturas: Def: definición; seguim: seguimiento; tto: tratamiento; ARH: alto riesgo hemorrágico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; AAS: ácido acetyl salicílico; ACP: angioplastia coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; HDA: hemorragia digestiva alta

Además, destaca que los scores no suelen incluir algunas variables gastrointestinales asociadas a un incremento del riesgo hemorrágico, como el antecedente de neoplasia, presencia de cirrosis hepática o utilización de AINE como tratamiento concomitante(111). Esta variabilidad en los scores de riesgo hemorrágico, también supone una gran heterogeneidad en la información relativa a los eventos hemorrágicos, dificultando las comparaciones. Con el fin de homogeneizar los scores y, especialmente, la identificación de pacientes con alto riesgo hemorrágico, la *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR)* ha propuesto una nueva definición de riesgo hemorrágico elevado, considerado como un riesgo de sangrado BARC 3 o 5 superior o igual a 4% al año o un riesgo de hemorragia intracraneal superior o igual a 1% al año. Además, han identificado 20 criterios de riesgo, considerando que si un paciente presenta al menos un criterio mayor o 2 criterios menores, puede clasificarse como “paciente con alto riesgo hemorrágico”(111). Estos criterios se muestran en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Criterios mayores y menores de riesgo hemorrágico según ARC-HBR (adaptado de Urban P, et al) (111)

Criterios mayores
Necesidad de anticoagulación oral a largo plazo
Insuficiencia renal crónica grave (Filtrado glomerular < 30 ml/min)
Hb < 11 gr/dl
Trombopenia < 100 x 10 ⁹ /l
Cirrosis hepática con hipertensión portal
Neoplasia activa en el último año (excluye neoplasia cutánea no melanoma)
Hemorragia espontánea que precisa hospitalización o transfusión (últimos 6 meses o recurrente)
Antecedente de hemorragia intracraneal espontánea en cualquier momento o traumática en el último año, malformación cerebral arteriovenosa, ictus isquémico moderado-grave en los últimos 6 meses
Diátesis hemorrágica crónica

Cirugía mayor o traumatismo mayor en los 30 días anteriores a la ACP
Cirugía mayor urgente en paciente con DAP
Criterios menores
Edad \geq 75 años
Insuficiencia renal crónica moderada (Filtrado glomerular 30-59 ml/min)
Hb 11-12,9 gr/dl (varón)/11-11,9 gr/dl (mujer)
Tratamiento crónico con AINE o esteroides
Antecedente de ictus isquémico que no cumple criterios mayores
Hemorragia espontánea que precisa hospitalización/trasfusión en el último año y no cumple criterios mayores

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; l: litro; ACP: angioplastia coronaria percutánea; DAP: doble antiagregación plaquetaria; gr: gramo; dl: decilitro; AINE: antiinflamatorios no esteroideos

1.5.3 Estrategias para disminuir los eventos hemorrágicos

La guía de 2017 sobre doble antiagregación plaquetaria en cardiopatía isquémica de la *Sociedad Europea de Cardiología* también establece varias recomendaciones que tienen como objetivo minimizar el riesgo hemorrágico en pacientes con doble antiagregación(30):

- En pacientes que van a ser sometidos a angioplastia coronaria percutánea, se recomienda como primera opción el acceso radial sobre el femoral, puesto que ha demostrado disminuir de forma significativa el riesgo hemorrágico (RR 0,67; IC 95%, 0,49-0,92; p= 0,013)(112).

- Se recomienda utilizar dosis bajas de AAS (menores o iguales a 100 mg/día), puesto que se asocian con una disminución del riesgo hemorrágico (113).
- En los ensayos clínicos aleatorizados la asociación de un IBP a la doble antiagregación disminuye de forma significativa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Como se ha expuesto previamente, a pesar de la preocupación inicial sobre la posible interacción entre ciertos IBP y clopidogrel, estudios posteriores no han confirmado que esta interacción sea clínicamente significativa desde el punto de vista cardiovascular y sí que han demostrado un incremento significativo del riesgo hemorrágico en pacientes no tratados con IBP(45). No existen ensayos clínicos que evalúen la utilización de IBP en paciente con doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes, pero parece igualmente recomendable su uso.
- En pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal o sangrado activo, la utilización de prasugrel o ticagrelor está contraindicada. Además, prasugrel debe evitarse en pacientes de edad avanzada, con bajo peso o evento cerebrovascular previo. El cambio de nuevos antiagregantes a clopidogrel en pacientes con eventos hemorrágicos es común en la práctica clínica, pero no existen ensayos clínicos potentes que avalen esta actuación.
- No se recomienda de forma rutinaria la utilización de test de función plaquetaria para decidir el tratamiento con doble antiagregación.

1.5.4 Manejo del tratamiento antiagregante y anticoagulante ante un evento hemorrágico de cualquier origen

La *Sociedad Europea de Cardiología* establece recomendaciones para el manejo del tratamiento antiagregante y anticoagulante en el caso de eventos hemorrágico, en función de la gravedad del sangrado(30):

1.5.4.1 Evento hemorrágico trivial

Se define como aquel que no precisa atención médica, como una equimosis o una hemorragia subconjuntival leve. En estos casos se recomienda continuar tanto con la doble antiagregación plaquetaria como con el tratamiento anticoagulante.

1.5.4.2 Evento hemorrágico leve

Hace referencia a cualquier sangrado que precise atención médica, pero no hospitalización. En este caso se recomienda continuar con la doble antiagregación, pero considerar acortar la duración de la misma o cambiar a un inhibidor del receptor P2Y₁₂ menos potente. En pacientes que reciban triple terapia, es necesario valorar desescalar y mantener tratamiento con clopidogrel y anticoagulación. Del mismo modo, deben identificarse otros factores asociados al sangrado e intentar tratarse, así como añadir IBP si el paciente no lo tomaba previamente.

1.5.4.3 Evento hemorrágico moderado

Pacientes con hemorragia que precise hospitalización o pérdida significativa de sangre (> 3 gr/dl Hb) sin inestabilidad hemodinámica. Ante esta situación debe considerarse suspender la doble antiagregación y continuar con un solo antiagregante, reiniciando el tratamiento tan pronto como sea posible, así como considerar acortar la duración de la doble antiagregación o cambiar a un inhibidor menos potente.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se recomienda suspenderlo o revertir su efecto excepto en aquellos casos con riesgo trombótico muy elevado (portadores de válvulas cardiacas metálicas, CHADS-VASC 2 >= 4). El tratamiento ha de reiniciarse antes de una semana, con control estricto de INR y con la mínima dosis eficaz en el caso de nuevos anticoagulantes. Si el paciente recibe triple terapia, considerar sustituirla por doble terapia y, si está recibiendo doble terapia, valorar suspender el antiagregante.

1.5.4.4 Evento hemorrágico grave

Es aquel que precisa hospitalización y se asocia con una pérdida hemática muy significativa (> 5 g/dl Hb) pero sin condicionar inestabilidad hemodinámica. Las guías recomiendan mantener solo un antiagregante (preferiblemente el inhibidor del R. P2Y₁₂), y, en el caso de persistencia del sangrado, valorar suspender ambos. Cuando el sangrado esté controlado es necesario reevaluar la indicación de la doble antiagregación, considerando también acortar su duración o cambiar a un antiagregante menos potente.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se recomienda suspenderlo o revertir su efecto hasta que el sangrado esté controlado, salvo en los casos de riesgo trombótico muy elevado (válvula metálica mitral o dispositivo intracardiaco). Al igual que en caso anterior se recomienda (siempre que esté indicado) reiniciar el tratamiento antes de una semana, así como valorar doble terapia en pacientes que recibían triple o plantear suspensión de antiagregación en pacientes con doble terapia.

1.5.4.5 Evento hemorrágico que amenaza la vida

Hace referencia a todo sangrado que pone en riesgo la vida del paciente. En este caso se recomienda suspender ambos antiagregantes y revertir el efecto del tratamiento anticoagulante. Tras control del evento hemorrágico, reevaluar la necesidad de doble antiagregación.

1.6 Riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado a la doble antiagregación

1.6.1 Efectos gastrointestinales de los antiagregantes plaquetarios

1.6.1.1 Ácido acetil salicílico

1.6.1.1.1 Mecanismo de producción de lesiones gastrointestinales

El ácido acetil salicílico puede producir lesiones a nivel del tracto gastrointestinal incluso a dosis muy bajas. Estas lesiones son consecuencia del efecto tópico y sistémico del fármaco(114).

Desde el punto de vista de su efecto tópico a nivel del tracto gastrointestinal, se ha demostrado que contribuye al desarrollo de las lesiones, pero no es el principal mecanismo causante de las mismas, puesto que en algunos estudios los compuestos de AAS con cubierta entérica no disminuyen la incidencia de lesiones gastrointestinales (115). El AAS es uno de los AINE más ácidos, lo que le confiere la capacidad de penetrar a través de la membrana de fosfolípidos de las células epiteliales gástricas. Esta interacción entre el AAS y los fosfolípidos, compromete la barrera hidrofóbica, disminuyendo su efecto protector(116). Al introducirse en el interior de la célula, donde el pH es más elevado, el AAS se ioniza y es incapaz de volver a atravesar la membrana de fosfolípidos, acumulándose en el interior, siendo capaz de producir un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que disminuye la síntesis de ATP, con la correspondiente disfunción celular, alterando las uniones intercelulares, lo que en último lugar contribuye a aumentar la permeabilidad epitelial(115,116). Del mismo modo, si el pH de la cavidad gástrica es elevado, el AAS pasa a su forma ionizada y no es capaz de acceder al interior celular. Esto se conoce como “*ion trapping hypothesis*” o hipótesis del atrapamiento iónico(116). Además, el AAS produce cambios en la microcirculación que también contribuyen al desarrollo de lesiones.

En cuanto a los efectos sistémicos, inhibe de forma irreversible el efecto de COX-1, expresada de forma constitutiva en la mayor parte de las células, incluidas las del tracto

digestivo. Su afinidad por COX-1 es más de diez veces superior a COX-2 y este efecto ya se evidencia a dosis bajas (75-100 mg/día). Esta inhibición disminuye la producción de prostaglandinas y, por tanto, la secreción de moco y bicarbonato, así como la microvascularización y la regeneración epitelial. Este parece ser el principal mecanismo de daño gastrointestinal(115). A nivel plaquetario, esta inhibición también es irreversible y dura toda la vida de la plaqueta (7-10 días). La inhibición del tromboxano ya se evidencia a dosis bajas; sin embargo, la utilización de dosis superiores parece inhibir también la síntesis de tromboxano dependiente de COX-2, lo que puede incrementar el riesgo hemorrágico (52). Mientras que el efecto derivado de la antiagregación plaquetaria es independiente de la dosis (siempre que se alcance la dosis mínima), el efecto relacionado con la inhibición de las prostaglandinas, sí es dosis-dependiente(4).

Estos efectos a nivel tópico y sistémico, favorecen la acción de los agentes agresores. El papel de la infección por *Helicobacter pylori* en este contexto es controvertido, puesto que parece incrementar el riesgo de úlcera duodenal en pacientes en tratamiento con AAS, pero los resultados sobre úlcera gástrica son contradictorios(114). A nivel gástrico, la infección por *Helicobacter pylori* puede producir una gastritis antral, con un incremento en la producción gástrica de ácido, o una pangastritis, que se asocia con una secreción ácida disminuida o normal. Esto puede explicar que, en aquellos pacientes con incremento de la secreción ácida, el riesgo de lesiones asociadas al tratamiento con AAS sea mayor(116). El mecanismo fisiopatogénico de daño a nivel del tracto digestivo superior se representa en la **Figura 12**, adaptada de la revisión de Lanas A, et al(117).

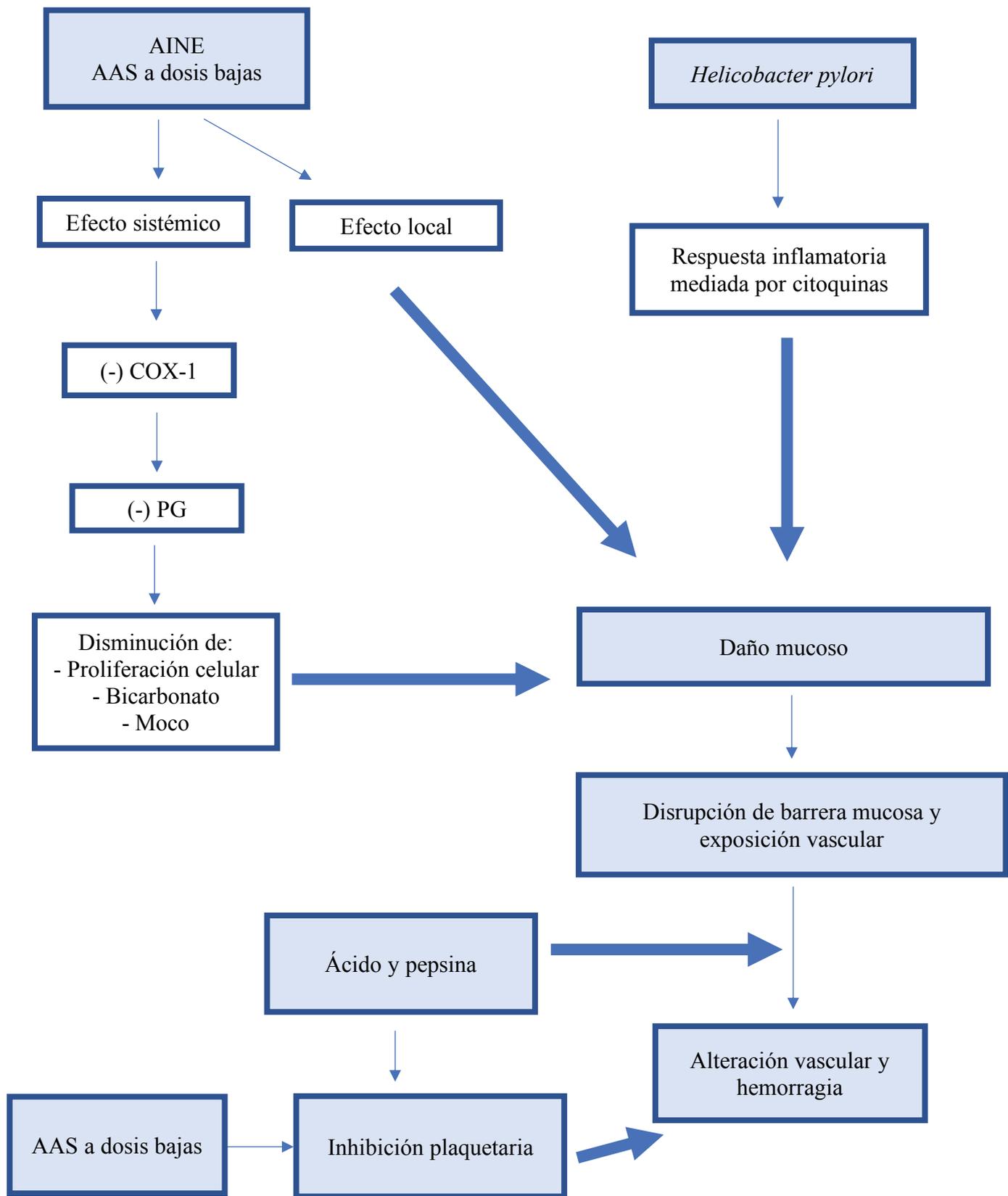


Figura 12. Mecanismo de daño a nivel del tracto digestivo superior secundario a AAS, AINE y *Helicobacter pylori* (Adaptada de Lanás A, et al) (117)

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico, AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-1: ciclooxigenasa 1, PG: prostaglandinas

A nivel del resto del tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado, la bilis y la microbiota parecen estar involucradas en el desarrollo de lesiones asociadas a AAS(116). La gravedad de las lesiones de intestino delgado asociadas al tratamiento con AINE depende de la cantidad de fármaco excretado en la bilis, pero también de la interacción del fármaco con la bilis. Así, por ejemplo, el AAS no se excreta en bilis y produce lesiones en intestino delgado cuando se administra por vía oral pero no intravenosa(118,119). Se postula que la administración de colestiramina podría disminuir el daño intestinal producido por AINE(116).

En cuanto a la microbiota, la administración de AINE puede modificar la composición de la microbiota y su actividad metabólica(120). Estudios en animales sugieren que el tratamiento con AAS incrementa la población oral de *Lactobacillus* y reduce las inmunoglobulinas A y G salivares(121). Además, parece que el tratamiento con AAS también puede modificar la composición de la microbiota, afectando especialmente a la población de *Prevotella*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroides*, y *Barnesiella*(120). En un estudio experimental, las ratas que recibían simultáneamente AAS y ampicilina tenían un tiempo de sangrado superior con respecto a aquellas que recibían solo AAS. Además, la administración oral de ampicilina se asoció con un cambio en la microbiota intestinal de las ratas, reduciendo en un 67% la actividad de la microbiota para metabolizar el AAS(122).

1.6.1.1.2 Tipos de lesiones

A nivel del tracto digestivo superior, el desarrollo de lesiones agudas de la mucosa, como petequias y erosiones, es muy frecuente en pacientes en tratamiento con AAS a bajas dosis, pudiendo desarrollarse en más del 50% de los mismos(114). Hasta un 11% de los pacientes pueden presentar úlceras, pero solo un 20% de los mismos referirán síntomas dispépticos(123). El riesgo de presentar síntomas o complicaciones secundarias al desarrollo de úlceras es de 2 a 4 veces superior en pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas(114), estimando un incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica de 2,4 veces (IC 95% 1,8-3,3) en un estudio de casos y controles(124). En cuanto a la gravedad de las lesiones, en un estudio retrospectivo en pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa, se evidenció que un 78,8% de los

pacientes con tratamiento antitrombótico (principalmente antiagregantes) presentaron lesiones endoscópicas de alto riesgo (Forrest IA-IIB) frente a un 64,1% de los pacientes que no recibían terapia antitrombótica ($p=0,019$), con una tasa de re-sangrado superior en el grupo de antiagregantes (13,9% vs 5,8%; $p=0,02$)(125). En este estudio se evidenció, además, un incremento de hemorragias de origen esofágico en el grupo de pacientes antiagregados (12,1% vs 4,6%).

El desarrollo de la enteroscopia y, sobretodo, la cápsula endoscópica ha demostrado que el tratamiento crónico con AAS a dosis bajas se asocia con el desarrollo de lesiones a nivel de intestino delgado, que incluyen las petequias, erosiones, úlceras, estenosis y atrofia de vellosidades (**Figura 13**) (126). En los estudios publicados, un porcentaje elevado de pacientes en tratamiento con AAS presenta algún tipo de lesión a nivel de intestino delgado, especialmente las erosiones, pudiendo aparecer hasta en un 63,6% de los pacientes (126–128). No obstante, en estos estudios puede existir un sesgo de selección de pacientes, por lo que en la práctica clínica habitual, estas cifras probablemente serán más bajas(129). El riesgo de hemorragia digestiva baja en el tratamiento crónico con AAS es 1,8 veces (IC 95% 1,1-3,0) superior con respecto a los pacientes no tratados con AAS(130). Además, el tratamiento con AAS también se ha asociado con un incremento del riesgo de diverticulitis y hemorragia diverticular(131,132).



Figura 13. Úlceras en intestino delgado detectadas mediante cápsula endoscópica

1.6.1.1.3 Riesgo de hemorragia digestiva

El riesgo de **hemorragia digestiva alta** en pacientes en tratamiento con AAS se incrementa si existe historia previa de úlcera o hemorragia ulcerosa, uso concomitante de AINE, antiagregantes o anticoagulantes, edad superior a 70 años o infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)(133).

Uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de hemorragia digestiva alta es la historia previa de úlcera no complicada, con una OR de 2,1 (IC 95%; 1,0-4,1) o hemorragia por úlcera, siendo en este caso la OR de 6,5 (IC 95% 2,0-21,2) (124,133). Además, diversos estudios han evidenciado un incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta entre 2 y 4 veces si el tratamiento con AAS se combina con otros fármacos gastrolesivos, como clopidogrel, anticoagulantes, AINE o corticoides a dosis altas (> 10 mg/día de prednisolona o dosis equivalentes de otros esteroides), como se expone en la **Tabla 18** (134). En el ensayo clínico CLASS, los pacientes en tratamiento con celecoxib o AINE asintomáticos, presentaban una incidencia anual de úlcera complicada de 0,76% y 1,45%, respectivamente, mientras que si estos fármacos se combinaban con AAS, las cifras alcanzaban el 2,01% y 2,12%, respectivamente(135). En otros estudios, la combinación de AAS con otros AINE, incluidos los coxib, incrementa entre 2 y 4 veces el riesgo de hemorragia(133). El riesgo relativo de hemorragia digestiva alta en pacientes en tratamiento con corticoides y AAS alcanza el 5,3 (IC 95% 2,9-8,8)(133). En cuanto al tratamiento anticoagulante, el riesgo relativo de hemorragia digestiva alta en pacientes tratados con fármacos anti-vitamina K y AAS varía, llegando hasta 5,3 (IC 95% 2,9-9,5) en algunos estudios(136). Con respecto a la dosis de AAS, existe controversia en cuanto al riesgo hemorrágico, especialmente entre 75 y 300 mg/día, no obstante, parece razonable recomendar tratamiento con la dosis más baja eficaz, generalmente entre 75-100 mg/día(129).

Tabla 18. Riesgo relativo de hemorragia digestiva alta del tratamiento con AAS a dosis bajas asociado a otros fármacos, con respecto al tratamiento en monoterapia con AAS (Adaptado de García Rodríguez LA, et al) (134)

Pauta de tratamiento	RR ajustado* (IC 95%)
AAS + clopidogrel	2,08 (1,34-3,21)
AAS + anticoagulación oral	2,00 (1,15-3,45)
AAS + AINE a dosis media-baja/ dosis elevada	2,63 (1,93-3,60) / 2,66 (1,88-3,76)
AAS + esteroides a dosis elevada	4,43 (2,10-9,34)

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico, AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; IBP: inhibidores de la bomba de protones

*Ajustado por los principales factores de riesgo de hemorragia digestiva alta (antecedente de úlcera previa, tabaquismo, tratamiento con IBP, hospitalización en el último año, medicación concomitante)

Aunque los resultados entre los diferentes estudios son discordantes, parece que una edad superior a 65-70 años, incrementa el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento con AAS a dosis bajas. La edad superior a 70 años parece ser un factor de riesgo de complicaciones a nivel del tracto digestivo superior en pacientes tratados con AAS; sin embargo, no todos los estudios confirman este hallazgo, probablemente por la influencia de las comorbilidades(129). En un estudio prospectivo en pacientes que iniciaban tratamiento con AAS tras un evento isquémico, la mayoría sin IBP, el riesgo de hemorragia digestiva alta mayor se incrementaba con la edad, especialmente a partir de los 75 años(137).

El tratamiento con AINE, AAS a dosis bajas y la infección por *H.pylori* son tres factores de riesgo independientes y bien conocidos para el desarrollo de úlcera péptica; sin embargo, existe controversia sobre la influencia de la infección por *H.pylori* en el riesgo de desarrollo de lesiones en pacientes en tratamiento con AAS, en especial con respecto a su relevancia en la práctica clínica. Además, falta evidencia sobre el efecto de la erradicación de *H.pylori* en la incidencia de lesiones ulcerosas en pacientes en

tratamiento con AAS(138). En un estudio de casos y controles no se evidenció interacción entre el tratamiento con AAS y la infección por *H.pylori* en el desarrollo de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica, sugiriendo estos datos que la erradicación de la infección en estos pacientes podría no disminuir el riesgo hemorrágico(139). Del mismo modo, en otro estudio posterior, se objetivó un incremento del riesgo hemorrágico en pacientes infectados por *H.pylori* y en tratamiento crónico con AAS, pero el riesgo fue menor que la suma de cada uno de ellos por separado (OR 1,3 para infección por *H.pylori*, OR 1,7 para tratamiento con AAS y OR 2,3 para la combinación de ambos) (140). Por tanto, en pacientes con alto riesgo hemorrágico, la erradicación de *H.pylori* disminuye pero no elimina por completo el riesgo, siendo necesario mantener el tratamiento concomitante con IBP(141). En la actualidad se recomienda estudiar y erradicar *H.pylori* en pacientes en tratamiento con bajas dosis de AAS que presenten un riesgo incrementado de hemorragia (antecedente de úlcera péptica); mientras que en el resto de pacientes falta evidencia para establecer la misma recomendación (129,141).

En cuanto a la **hemorragia digestiva baja**, en un estudio de casos y controles, el tratamiento con dosis bajas de AAS incrementó 2,75 veces el riesgo (OR 2,75; IC 95% 2,06-3,65)(142). En dicho estudio, el tratamiento concomitante con AAS y AINE, esteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antagonistas del receptor de histamina e IBP se asoció también con un incremento del riesgo de hemorragia digestiva baja. Por otra parte, en un estudio de casos y controles el tratamiento con AAS a dosis bajas incrementó 2,2 veces el riesgo de padecer una hemorragia diverticular, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 no se asociaron con un mayor riesgo (143). Este incremento del riesgo de hemorragia diverticular en pacientes en tratamiento con AAS también se ha confirmado en otro estudio prospectivo japonés (OR ajustada de 3,9 para el AAS con cubierta entérica y OR ajustada para AAS en formulación tamponada de 9,9)(144).

En un estudio de cohortes realizado en Reino Unido en el que se incluyeron 199079 pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas, 1,5% de los mismos presentaron un episodio de hemorragia digestiva durante un periodo de seguimiento medio de 5,4 años(145). La tasa de incidencia de hemorragia digestiva baja (HDB) fue superior a la de hemorragia alta (HDA) (HDB 1,68 por 1000 personas/año y HDA 0,97 por 1000 personas/año). La mayoría de los pacientes con HDA precisó ingreso (58,9%), mientras

que una minoría de pacientes con HDB precisó hospitalización (27,2%). Un 6% de los pacientes con HDA y menos del 1% de los pacientes con HDB fallecieron. Cabe destacar que en esta cohorte de pacientes el 63% no tenía antecedentes de patología isquémica.

1.6.1.1.4 Prevención

Las principales estrategias de prevención de la hemorragia digestiva en pacientes en tratamiento con AAS incluyen la investigación de *Helicobacter pylori* (ya desarrollada en el apartado previo) y la utilización de IBP, como se muestra en la **Figura 14**. El tratamiento con IBP ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de desarrollar úlcera péptica(146). En un ensayo clínico se incluyeron pacientes en tratamiento con AAS y hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera gastroduodenal negativos para *Helicobacter pylori* y se aleatorizaron a recibir clopidogrel asociado a placebo o AAS asociado a esomeprazol(147). Los pacientes que recibieron AAS asociado a IBP tuvieron menos riesgo de recurrencia de la enfermedad ulcerosa. Existen múltiples ensayos clínicos que confirman la utilidad del tratamiento con IBP en la prevención de la recurrencia tras una hemorragia digestiva alta de origen ulceroso en pacientes en tratamiento con AAS, como el estudio PLANETARIUM con rabeprazol(148) o el estudio LAVENDER con esomeprazol(149). En el ensayo clínico OBERON se incluyeron pacientes en tratamiento crónico con AAS y con factores de riesgo de hemorragia digestiva y se aleatorizaron a recibir placebo o esomeprazol. Un 7,4% de los pacientes del grupo de placebo y un 1,1% de los pacientes del grupo de esomeprazol desarrollaron úlceras ($p < 0,0001$)(150).

Por otra parte, el desarrollo de nuevas formulaciones de AAS, el tratamiento con misoprostol o la utilización de probióticos también pretenden disminuir el riesgo hemorrágico asociado con el AAS.

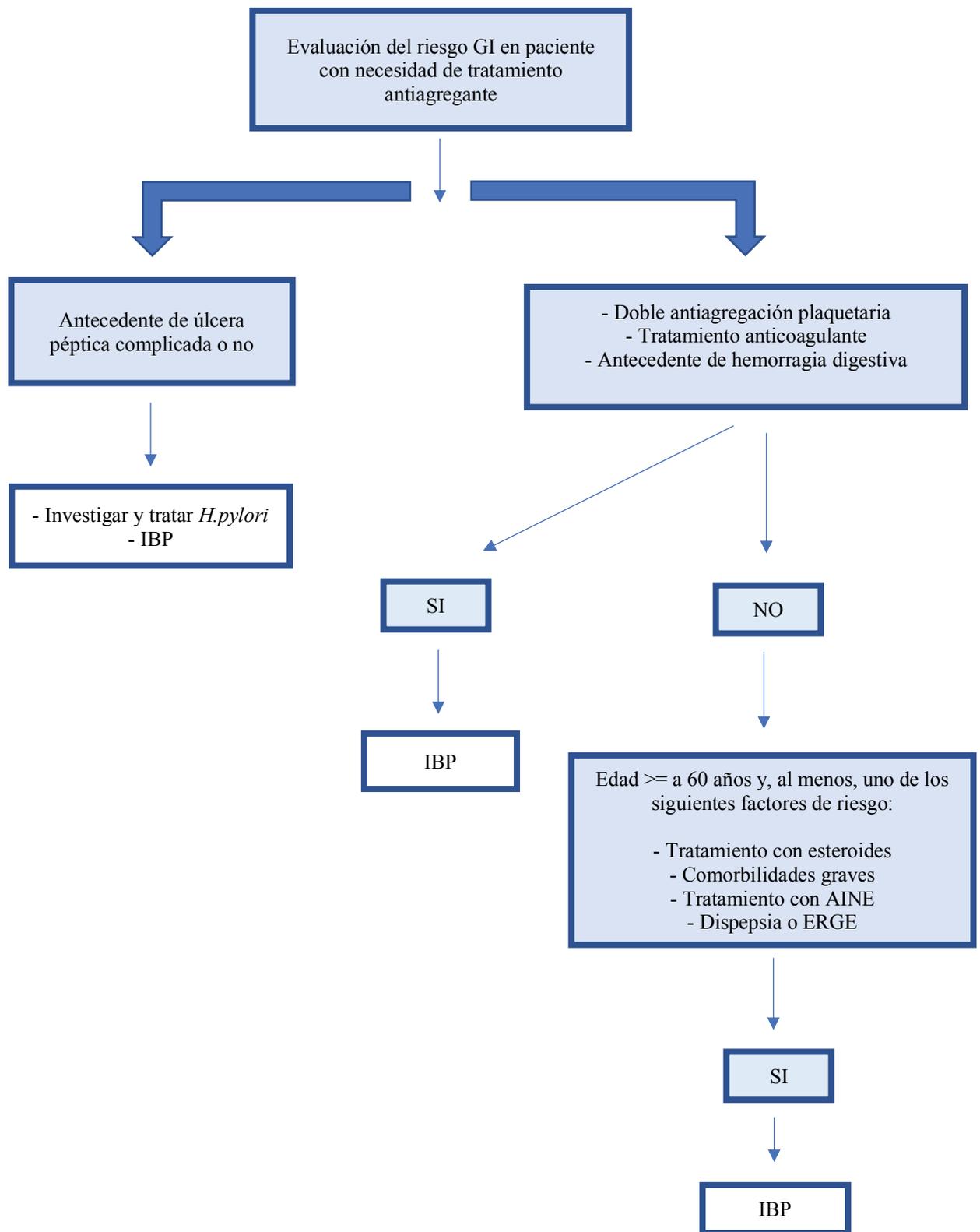


Figura 14. Estrategia de prevención de la hemorragia gastrointestinal en pacientes en tratamiento con antiagregantes (Adaptado de Bhatt DL, et al) (32)

Abreviaturas: GI: gastrointestinal, *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

1.6.1.1.4.1 AAS con cubierta entérica y con formulación tamponada

Una vez conocido el mecanismo de lesión gastrointestinal asociado al tratamiento con AAS, se han intentado desarrollar nuevas formulaciones que pretenden disminuir su riesgo lesivo a nivel gástrico. El AAS con cubierta entérica (*enteric-coated aspirin*) se recubre con sustancias como silicona o celulosa favoreciendo su disolución en medios más alcalinos, es decir, el objetivo es que se disuelva más en el intestino delgado que en el estómago(151). Otra formulación es el AAS tamponado (*buffered aspirin*) que contiene determinadas sustancias que disminuyen la concentración de iones de hidrógeno, aumentando la solubilidad gastrointestinal del AAS, lo que disminuye el tiempo de contacto entre la mucosa gastrointestinal y el ácido acetil salicílico(151). Algunos estudios confirman la utilidad del AAS con cubierta entérica en la disminución de las lesiones gastroduodenales (152,153); sin embargo, estas formulaciones parecen producir más lesiones a nivel de intestino delgado (127). Además, existen datos que sugieren una mayor afectación del intestino delgado con la formulación basada en cubierta entérica que con la tamponada(151,154), aunque la calidad de la evidencia es baja y son necesarios más estudios (155).

1.6.1.1.4.2 Misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1. Existe evidencia sobre su utilidad en la prevención de lesiones gastroduodenales secundarias al tratamiento con AINE(133). Además, recientemente se ha publicado un ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes en tratamiento con AAS y hemorragia digestiva secundaria a úlceras/erosiones en intestino delgado, que se aleatorizaron a recibir misoprostol o placebo, además del tratamiento con AAS(156). La cicatrización de las úlceras fue superior en el grupo de misoprostol (28,6% vs 9,5%; $p= 0,026$). A pesar de ello, algunos de sus efectos adversos, como la diarrea o el dolor abdominal, pueden limitar su uso(133).

1.6.1.1.4.3 Probióticos

Las modificaciones en la microbiota relacionadas con el tratamiento con AAS y su asociación con lesiones a nivel de intestino delgado han fomentado el desarrollo de varios estudios que pretenden evaluar la eficacia del tratamiento con probióticos.

Mortensen B et al realizaron un ensayo clínico aleatorizado con cápsula endoscópica en el que los pacientes recibían 300 mg de AAS y se aleatorizaban a recibir *Bifidobacterium breve* o placebo. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado tuvieron menor incidencia de lesiones intestinales (157). En un ensayo clínico con yogur enriquecido con *Lactobacillus gasseri* se evidenció una disminución en las lesiones intestinales asociadas a AAS(158). Del mismo modo, en otro ensayo con pacientes en tratamiento crónico con AAS y anemia ferropénica, la adición del probiótico *Lactobacillus casei* se asoció con una disminución significativa de las lesiones gastrointestinales(155).

1.6.1.2 Clopidogrel

1.6.1.2.1 Mecanismo de lesión

Debido al diferente mecanismo de acción, se ha evidenciado que, al contrario del AAS, clopidogrel no parece presentar un efecto ulcerogénico, aunque los datos son controvertidos. Así, en un estudio aleatorizado de pacientes en tratamiento con AAS o clopidogrel, el riesgo de lesiones macroscópicas en población sana evidenciadas en gastroscopia a corto plazo, fue significativamente mayor en el grupo de AAS (66,7% en el grupo de AAS y 11,1% en el de clopidogrel; $p < 0,001$)(159). En el estudio CAPRI, el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue menor en pacientes en tratamiento con clopidogrel que en aquellos que recibían AAS a dosis de 325 mg/día(160). Estos hallazgos situaron a clopidogrel como una alternativa al AAS en pacientes con alto riesgo gastrointestinal. Sin embargo, como se ha comentado previamente, en un ensayo clínico realizado en pacientes con antecedente de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica en contexto de tratamiento con AAS, se aleatorizaron a recibir clopidogrel o mantener AAS asociado a IBP, evidenciando un mayor riesgo de recidiva ulcerosa en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel(147). Además, el 71,4% de los pacientes presentó recurrencia en la misma localización de la úlcera previa.

Del mismo modo, en otro estudio retrospectivo de pacientes con antecedentes de úlcera péptica que iniciaron tratamiento con clopidogrel, tras un año de seguimiento, un 12% presentó un episodio de hemorragia gastrointestinal, siendo el antecedente de

hemorragia por úlcera previa un factor de riesgo para el desarrollo de un nuevo evento hemorrágico (OR 1,3; IC 95% 1,1-1,5)(161). A pesar de no haber demostrado poder ulcerogénico, estudios en animales postulan que el riesgo de recidiva ulcerosa tiene relación con la inhibición de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas que desempeñan un papel importante en la cicatrización ulcerosa(162). Por otra parte, en un estudio observacional en pacientes en tratamiento con clopidogrel o AAS que eran sometidos a endoscopia por síntomas dispépticos, se evidenció que un 39% de los pacientes en el grupo de clopidogrel presentaban úlceras pépticas, localizadas en estómago en un 78% de los casos(163). Además, en esta cohorte de pacientes sintomáticos se evidenció una mayor incidencia de lesiones ulcerosas en el grupo de clopidogrel con respecto a AAS (39% vs 24%; p= 0,027). Estos datos sugieren que, en pacientes de alto riesgo, el tratamiento con clopidogrel no constituye una alternativa al tratamiento con IBP asociado a AAS.

1.6.1.2.2 Riesgo hemorrágico

El riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes en tratamiento con clopidogrel parece estar incrementado entre 1,67 y 1,8 veces (IC 95% 1,24-2,24)(134,164). Por otra parte, en un estudio de casos y controles el riesgo de hemorragia digestiva alta asociado al tratamiento con clopidogrel, no difiere significativamente del asociado al tratamiento con AAS a dosis baja (RR 2,9; IC 95% 1,9-4,2 para clopidogrel y RR 2,7, IC 95% 2,0-3,6 para AAS a dosis baja)(165). Los datos de otro estudio reflejan un incremento del riesgo de hemorragia secundaria a úlcera péptica en pacientes en tratamiento con antiagregantes no AAS e infectados por *H.pylori* con una OR de 4,37 (IC 95% 1,28-14,99) (140).

En un estudio taiwanés de casos y controles se evidenció que los pacientes en tratamiento con clopidogrel, con respecto a los no tratados, tenían 3,6 y 3,5 veces más riesgo de presentar un episodio de hemorragia digestiva alta y baja, respectivamente(166). La historia previa de hemorragia digestiva secundaria a úlcera péptica, la edad avanzada, la insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de AAS y AINE fueron factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia digestiva alta. En el análisis multivariante, el principal factor de riesgo fue el antecedente de hemorragia por úlcera con una OR de

3,70; seguido del tratamiento concomitante con AAS (OR 2,98). En el caso de la hemorragia digestiva baja, se identificaron los mismos factores de riesgo, salvo el tratamiento con AINE. Además, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) también se identificó como un factor de riesgo. En la hemorragia digestiva baja los principales factores de riesgo fueron el tratamiento con AAS e ISRS (OR 2,8 y 2,2; respectivamente). Este incremento del riesgo hemorrágico con ISRS ya se evidenció en estudios previos, con un riesgo hemorrágico 1,57 veces superior en pacientes que recibían doble antiagregación basada en clopidogrel y asociada a ISRS con respecto a aquellos que recibían únicamente doble terapia antiplaquetaria(167). En otro estudio de casos y controles el riesgo de presentar una hemorragia digestiva baja se incrementó 2,2 veces en pacientes en tratamiento con clopidogrel(164). En este estudio el incremento en el riesgo de hemorragia digestiva alta y baja del tratamiento con clopidogrel fue similar al obtenido con AAS. Por otra parte, en cuanto a la hemorragia digestiva baja, el tratamiento con clopidogrel también parece incrementar hasta 2,5 veces el riesgo de hemorragia diverticular(144).

1.6.1.3 Nuevos antiagregantes plaquetarios: prasugrel y ticagrelor

No existen prácticamente estudios que evalúen específicamente el riesgo de lesiones gastrointestinales en pacientes en tratamiento con ticagrelor o prasugrel. En un estudio experimental en ratones se indujo la producción de úlceras gástricas y se evaluó el efecto del tratamiento con ticagrelor en la cicatrización ulcerosa. Las ratas que recibieron ticagrelor presentaron un retraso en el proceso de cicatrización(168). Por otra parte, en un ensayo clínico tras cirugía de revascularización coronaria los pacientes se aleatorizaron a recibir ticagrelor, AAS o ambos tratamientos(169). Se realizó un subestudio en el que, tras un año de tratamiento, se realizó una gastroscopia para valorar la existencia de lesiones gastrointestinales. El daño mucoso se evaluó utilizando la escala endoscópica de Lanza modificada, que oscila entre 0 (mucosa normal) y 4 (más de 10 erosiones o úlcera con un diámetro mayor o igual a 4 mm)(170). La presencia de lesiones grado 4 fue superior en el grupo de doble antiagregación con respecto al resto de grupos (30,9% vs 18,8% para monoterapia con ticagrelor y 25,7% para monoterapia con AAS). La presencia de úlceras mayores a 5 mm fue superior en el grupo de monoterapia con AAS y doble antiagregación, que en el grupo de monoterapia con ticagrelor (14,3%;

13,8%; 8,8%; respectivamente). En esta cohorte de pacientes solo un 8,2% recibió IBP durante 6 o más meses.

En otro estudio de base poblacional se analizó el riesgo de hemorragia gastrointestinal durante un año en pacientes que iniciaban tratamiento con clopidogrel, ticagrelor o prasugrel tras un síndrome coronario agudo que precisó angioplastia coronaria percutánea(171). Comparado con clopidogrel, el tratamiento con ticagrelor se asoció con una reducción del riesgo global de hemorragia gastrointestinal del 34%. Del mismo modo, también en comparación con clopidogrel, prasugrel se asoció con una disminución del riesgo global de sangrado digestivo del 21%. A diferencia de ticagrelor, en el grupo de prasugrel esta disminución del riesgo de sangrado no se evidenció en el grupo de pacientes con SCASEST. En este estudio las tasas de hemorragia gastrointestinal fueron similares para prasugrel y ticagrelor. En todos los grupos de tratamiento, la mayor parte de los pacientes presentaron una hemorragia digestiva alta. En esta cohorte destaca un bajo porcentaje de pacientes en tratamiento concomitante con AAS, entorno al 7%, aunque los autores admiten que este valor tan bajo puede deberse al modo de recoger la información y que, probablemente, el tratamiento concomitante con AAS sea muy superior. También destaca una utilización del IBP en la cohorte del 23,6%. En contraste con estos datos, en un reciente meta-análisis, el tratamiento con nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor) se asoció con un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con respecto a clopidogrel(172). Considerando cada uno de estos fármacos por separado, en este estudio el incremento del riesgo de hemorragia digestiva fue significativo para el tratamiento con prasugrel pero no con ticagrelor (RR 1,40; IC 95% 1,10-1,77 para prasugrel con respecto a clopidogrel y RR 1,15; IC 95% 0,94-1,39 para ticagrelor con respecto a clopidogrel). Además, los nuevos antiagregantes con respecto a clopidogrel se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia digestiva alta pero no baja.

Los resultados contradictorios y la falta de evidencia sugieren que son necesarios más estudios para establecer el riesgo hemorrágico asociado a estos nuevos antiagregantes(173).

1.6.2 Riesgo y tipo de hemorragia gastrointestinal asociado a la doble antiagregación

Como se ha expuesto previamente, existe evidencia de un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con doble antiagregación plaquetaria (52,174). Así, en el estudio VALIANT, en el que se realizó un seguimiento de 14703 pacientes post-infarto agudo de miocardio, un 0,7% desarrollaron una hemorragia gastrointestinal grave durante el seguimiento, siendo el tratamiento con doble antiagregación uno de los principales factores de riesgo (HR 3,18; IC 95% 1,91-5,29)(175). Por otra parte, en otro estudio se evidenció que los pacientes varones que mantenían la doble antiagregación más allá de un año tenían al menos 3 veces más riesgo de presentar un evento hemorrágico gastrointestinal que aquellos que recibían el tratamiento durante menos de un año (176). A pesar del riesgo, la evidencia sobre el tipo de sangrado y su etiología es escasa.

La mayor parte de los estudios se centran en la **hemorragia digestiva alta**(177–179), que es aquella que se origina por encima del ángulo de Treitz. Hallas et al, evidenciaron un incremento significativo del riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes que recibían doble antiagregación con clopidogrel y AAS, superior al riesgo de cada uno de estos fármacos por separado (OR 1,8; IC 95% 1,5-2,1 para AAS, OR 1,1 IC 95% 0,6-2,1 para clopidogrel; OR 7,4 IC 95% 3,5-15 para el tratamiento combinado)(136). Alli et al analizaron 1852 pacientes en tratamiento con doble antiagregación, detectando una tasa de hemorragia digestiva del 2,7%, presentado la mayor parte de ellos una hemorragia digestiva alta (68%)(180). En un 66% de los pacientes se realizaron exploraciones endoscópicas, siendo la gastritis y la úlcera péptica las causas más frecuentes (24% y 30%, respectivamente). Destaca una baja adherencia al tratamiento con IBP en esta cohorte (44,4% de pacientes que presentaron hemorragia digestiva). El principal factor de riesgo fue el antecedente de hemorragia gastrointestinal (OR 5,0). En un estudio retrospectivo, la edad superior a 75 años y el antecedente de úlcera péptica se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de una hemorragia digestiva alta en pacientes con doble antiagregación (HR 2,13 y HR 3,27; respectivamente)(181). Arslan et al, publicaron un estudio de casos y controles que comparaba el tipo y etiología de hemorragia gastrointestinal en pacientes doble antiagregados con respecto a los que no recibían este tratamiento y presentaban

hemorragia(182). No se evidenciaron diferencias en cuanto a la incidencia de hemorragia digestiva alta o baja entre los dos grupos (HDA: doble antiagregación 53,5% vs 51,3% en el grupo control y en HDB: 46,5% vs 48,7%, respectivamente; $p = 0,1$) ni dentro de cada grupo (53,5% HDA vs 46,5% HDB para el grupo de doble antiagregación; $p= 0,3$ y 51,3% vs 48,7%, respectivamente, para el grupo control; $p=0,8$). Un 44,7% de los pacientes en el grupo de doble antiagregación se encontraba en tratamiento con IBP. En este estudio las etiologías más frecuentes del sangrado fueron la úlcera péptica (24,6%), la hemorragia diverticular (12,3%), la patología esófago-gastro-duodenal (11,4%) y el sangrado hemorroidal (8,8%). Destaca que, en el grupo de doble antiagregación, en un mayor porcentaje de casos no se evidenció la causa del sangrado (22,8% vs 5,3%; $p=0,3$), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con doble antiagregación hasta el evento hemorrágico fue de 8 meses (rango intercuartílico 2-23 meses).

En poblaciones con mayor adherencia al tratamiento con IBP, el origen del sangrado puede variar y presentarse principalmente en forma de **hemorragia digestiva baja**. En este sentido, Casado et al realizaron un estudio observacional prospectivo con 1219 pacientes que iniciaban doble antiagregación con AAS y clopidogrel tras angioplastia coronaria percutánea, en el que se analizaba la incidencia y características de los eventos hemorrágicos gastrointestinales, tanto altos como bajos, en el seguimiento(183). Un 2,6% (32/1219) de los pacientes presentaron un evento gastrointestinal, 8 de ellos durante el evento cardiovascular índice y 27 durante el seguimiento. La hemorragia digestiva baja fue más frecuente que la hemorragia digestiva alta (74% vs 26%; $p=0,012$). En cuanto a la etiología, las causas más frecuentes de hemorragia digestiva baja fueron los divertículos y las angiodisplasias, mientras que en el caso de la hemorragia digestiva alta la principal causa fue la úlcera péptica. La mayor parte de los pacientes se encontraba en tratamiento con IBP en el momento de la hemorragia (85,18%). La historia previa de úlcera (OR 3,57; IC 95% 1,47-8,69) y el tratamiento concomitante con warfarina (OR 3,82; IC 95% 1,48-9,84) se identificaron como factores de riesgo hemorrágico en esta cohorte. Las etiologías de la hemorragia gastrointestinal en pacientes doble antiagregados, son similares a las reportadas en otros estudios realizados principalmente con antiagregantes en monoterapia. Así, en el estudio francés *SACHA* se analizaron las características de una cohorte de pacientes con hemorragia digestiva mayor y tratamiento antitrombótico (antiagregante o

anticoagulante)(184). Del total de pacientes, en un 35,5% no se identificó la lesión causante del sangrado. En el grupo de hemorragia digestiva alta, las lesiones más frecuentes fueron la úlcera gastroduodenal y las erosiones gástricas, mientras que, en la hemorragia digestiva baja, el origen más frecuente fue diverticular. En el grupo de hemorragia digestiva alta hubo más pacientes en tratamiento antiagregante que en el de hemorragia digestiva baja. En este estudio un 6,94% de los pacientes fallecieron durante el evento. En otro estudio británico se analizaron 2528 casos de pacientes con hemorragia digestiva baja (29,4% de ellos en tratamiento con antiagregantes)(185). Las etiologías más frecuentes fueron la hemorragia diverticular (26,4%) seguida de la patología ano-rectal (16,7%). Únicamente un 2% de los pacientes precisaron hemostasia endoscópica y menos del 1% cirugía o embolización. La mortalidad fue del 3,4% y principalmente se atribuyó a la comorbilidad. La principal etiología de la hemorragia digestiva baja en los estudios es el origen diverticular, siendo el riesgo especialmente elevado en pacientes doble antiagregados, como se evidencia en un estudio prospectivo, en el que el tratamiento con doble antiagregación incrementaba más el riesgo de hemorragia diverticular que la monoterapia (OR ajustada 4,1 para doble antiagregación vs OR ajustada 2,0 para monoterapia)(144).

Esta tendencia a una mayor incidencia de hemorragia digestiva baja reportada en el estudio de Casado et al(183), se evidencia, no solo en pacientes con doble antiagregación, sino también en pacientes tratados con un solo antiagregante o con anticoagulantes. Así, en un estudio de nuestro grupo se analizó el tipo de eventos hemorrágicos gastrointestinales en una cohorte de 871 pacientes con hemorragia digestiva, que se encontraban en tratamiento antiagregante y/o anticoagulante(186). La hemorragia digestiva baja fue más frecuente que la hemorragia digestiva alta (46,7% vs 38,7%) y las etiologías más comunes fueron la hemorragia diverticular (20,8%) y la úlcera gástrica (14,6%). En el 61,8% de los pacientes que presentaron re-sangrado tras el evento hemorrágico índice, el origen fue el mismo que el descrito en el primer evento. Además, con respecto al re-sangrado, el origen fue bajo en un 52,5% de los casos, frente a un 32,7% que se manifestaron como hemorragia digestiva alta, probablemente por el mayor número de pacientes en tratamiento con IBP tras el evento gastrointestinal índice.

La mayor frecuencia de eventos gastrointestinales procedentes del tracto digestivo inferior no difiere de la tendencia actual relacionada con un incremento de ingresos

hospitalarios por hemorragia digestiva baja asociada a un descenso de la hemorragia digestiva alta (**Figura 15**), probablemente en relación con la prevención de la enfermedad ulcerosa péptica mediante el uso de IBP y el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*, así como el envejecimiento poblacional y la presencia de comorbilidades, que son factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia digestiva baja(187).

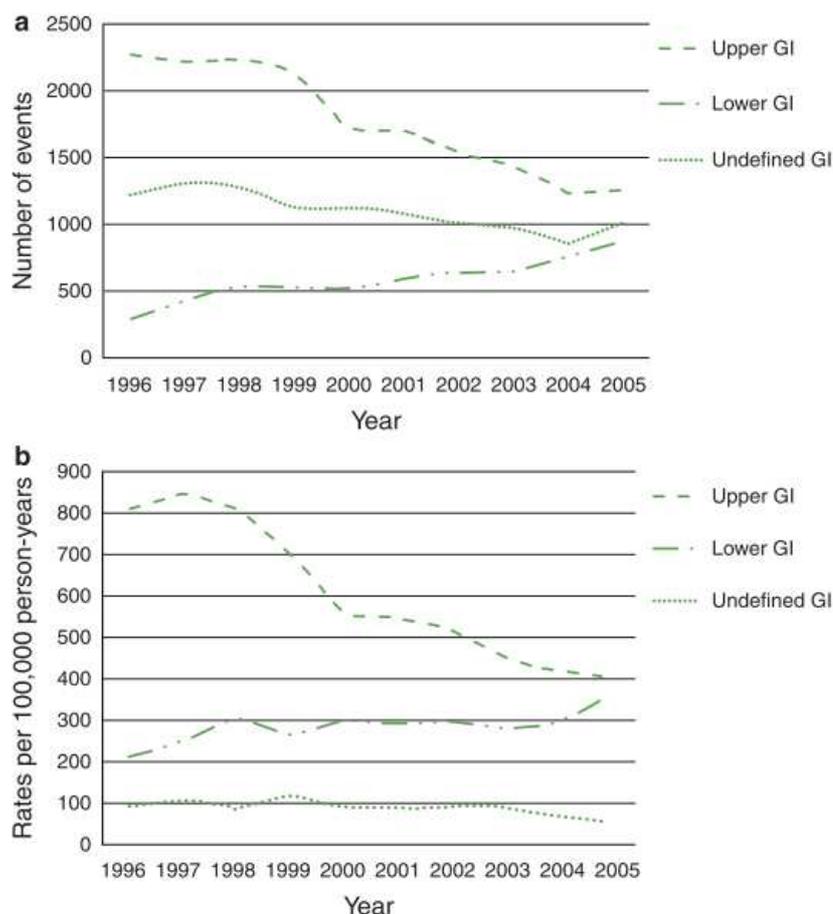


Figura 15. Tendencia temporal de los eventos gastrointestinales que requieren hospitalización (Tomado de Lanas A, et al) (187)

Upper GI: hemorragia digestiva alta; Lower GI: hemorragia digestiva baja; Undefined GI: hemorragia digestiva de origen no determinado

Por otra parte, en los pacientes con doble antiagregación y hemorragia digestiva baja, el riesgo de re-sangrado parece estar incrementado. Así, Oakland K et al realizaron un estudio en pacientes con hemorragia digestiva baja y tratamiento antiagregante o anticoagulante y evidenciaron que, con respecto a los pacientes que no recibían ninguno de estos fármacos, los tratados con doble antiagregación eran los que presentaban mayor tasa de re-sangrado intrahospitalario (38%), especialmente durante los primeros 5 días(188).

1.6.3 Actuación ante hemorragia digestiva

1.6.3.1 Manejo de la hemorragia digestiva

1.6.3.1.1 Hemorragia digestiva alta no varicosa

En pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa, la forma de manifestarse puede variar desde una presentación asintomática hasta exteriorización de sangrado en forma de melenas, hematemesis, vómitos en posos de café o incluso rectorragia, en caso de tránsito rápido(117). El abordaje inicial del paciente incluye anamnesis y exploración física, una analítica completa con hemograma, bioquímica y coagulación y la estabilización hemodinámica. La anamnesis del paciente debe dirigirse a la búsqueda de posibles etiologías del sangrado, así como factores de riesgo. Además, es recomendable la estratificación del riesgo previo a la realización de la endoscopia utilizando escalas, siendo la de Glasgow-Blatchford una de las más utilizadas (189–192).

La estabilización hemodinámica es prioritaria en pacientes con hemorragia digestiva. Se recomienda disponer de acceso venoso periférico para poder administrar fluidoterapia con cristaloides(117). Además, la evidencia actual recomienda una estrategia transfusional restrictiva, de modo que, en pacientes sin patología cardiovascular, estaría indicado si el valor de la hemoglobina es igual o inferior a 7 g/dl y, en pacientes cardiopatas, la transfusión está indicada si la hemoglobina es igual o inferior a 8 gr/dl(192). La utilización rutinaria de sonda nasogástrica no se recomienda y

la intubación orotraqueal puede ser precisa en pacientes con alto riesgo de broncoaspiración. Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar tratamiento intravenoso con IBP a dosis altas antes de la realización de la gastroscopia, para disminuir los estigmas endoscópicos; pero consideran que el tratamiento con IBP no debe retrasar la realización de la endoscopia. El tratamiento intravenoso ha de mantenerse 72 horas en pacientes que reciben terapéutica endoscópica o presentan un coágulo adherido no tratado endoscópicamente(192).

Por otra parte, la gastroscopia ha de realizarse dentro de las primeras 12-24 horas con intención diagnóstica y, en muchas ocasiones, terapéutica(191). La realización de la endoscopia en las primeras 6 horas se ha asociado con un incremento en la mortalidad (193). En el caso de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica, la clasificación endoscópica de Forrest permite decidir si es preciso realizar terapéutica endoscópica y tiene valor pronóstico(194–196)(**Figura 16**). La guía de la *Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva* (ESGE) recomienda realizar terapéutica endoscópica en las úlceras clasificadas como Forrest IA, IB y IIA(192). En el caso de lesiones Forrest IIB estaría indicado retirar el coágulo y reclasificar la lesión. Las úlceras Forrest IIC y III no precisan tratamiento endoscópico. El tratamiento endoscópico puede realizarse mediante inyección de adrenalina, etoxiesclerol, termocoagulación o la colocación de endoclips. La combinación de dos terapias ha demostrado disminuir el riesgo de re-sangrado y la necesidad de cirugía(197). La evidencia disponible sobre nuevas terapias endoscópicas como el clip *OVESCO*, el *Hemospray* o el *EndoClot* es más limitada(117). En el caso de evidenciar otras lesiones no ulcerosas en el tracto digestivo superior, la terapéutica endoscópica puede variar. Así, en el caso del síndrome de Mallory-Weiss la utilización de endoclips puede ser útil o, en el caso de hemorragia digestiva alta secundaria a angiodisplasias, el tratamiento con argón es uno de los más eficaces(117). En pacientes con re-sangrado por hemorragia digestiva alta de origen ulceroso se recomienda la realización de una segunda gastroscopia y, en caso de persistir a pesar de este nuevo abordaje, es necesario valorar la embolización o la cirugía(192).

Forrest IA: hemorragia en jet

Forrest IB: hemorragia babeante

Forrest IIA: vaso visible

Forrest IIB: coagulo adherido

Forrest IIC: hematina

Forrest III: fibrina, base limpia

Se consideran lesiones de alto riesgo aquellas Forrest IA, IB, IIA, IIB



Úlcera duodenal con sangrado babeante
(Forrest IB)



Úlcera duodenal con vaso visible
(Forrest IIA)

Figura 16. Clasificación endoscópica de Forrest para la hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica (adaptado de Gralnek IM, et al) (196)

Una de las situaciones más controvertidas es el manejo de la hemorragia digestiva alta en pacientes que presentan de forma simultánea un infarto agudo de miocardio. Algunos estudios sugieren que la incidencia de eventos hemorrágicos en este contexto ha disminuido a lo largo de los años(102), mientras que, en otras publicaciones, la incidencia parece permanecer estable(100). En un estudio basado en análisis de decisiones, se evaluó el modo de proceder más eficaz ante un paciente con infarto agudo

de miocardio y hemorragia digestiva alta(198). En este estudio, con evidencia de hemorragia aguda, la realización de una gastroscopia previa al cateterismo fue superior en términos de mortalidad y complicaciones, aunque los autores recomiendan evaluar la gravedad, tanto de la hemorragia como del cuadro isquémico, antes de tomar una decisión en la práctica clínica habitual. Por otra parte, en un estudio retrospectivo la realización de una endoscopia el mismo día del evento cardiovascular fue un factor de riesgo de complicaciones(199). En una revisión sistemática, la realización de una endoscopia en paciente estable con hemorragia digestiva significativa tras un infarto agudo de miocardio reciente fue un procedimiento seguro y beneficioso(200). En el caso de pacientes inestables con hipoxia o complicaciones cardíacas, el riesgo endoscópico es más elevado y sugieren su realización en una unidad de cuidados intensivos. En otro estudio utilizando una base de datos poblacional con 32624 pacientes con hemorragia digestiva tras infarto agudo de miocardio, la realización de una endoscopia se asoció con una menor tasa de mortalidad (OR ajustada 0,3; IC 95% 0,27-0,33)(102).

1.6.3.1.2 Hemorragia digestiva baja

En la hemorragia digestiva baja, las medidas generales de resucitación del paciente, así como la exploración física y la anamnesis son similares a las expuestas en la hemorragia digestiva alta(201). En el caso de pacientes con hemorragia digestiva baja menor se recomienda la realización de una colonoscopia ambulatoria, mientras que, en el caso de hemorragia digestiva mayor, se recomienda ingreso intrahospitalario(202). En este grupo de pacientes el abordaje dependerá de la estabilidad hemodinámica. En pacientes estables se recomienda la realización de una colonoscopia para filiar la etiología del sangrado, aunque faltan datos sobre el momento idóneo de su realización. Un ensayo clínico comparó la realización de colonoscopia en pacientes con hemorragia digestiva baja grave y gastroscopia normal, en las primeras 12 horas, con respecto a la realización entre 36-60 horas, sin evidenciar un beneficio en la realización de la endoscopia de forma urgente(203). Por otra parte, algunas sociedades como el *American College of Gastroenterology (ACG)* recomiendan con baja calidad de la evidencia la realización de una colonoscopia en las primeras 24 horas en pacientes de alto riesgo, ya que las posibilidades de llegar al diagnóstico son superiores si la endoscopia se realiza de forma precoz(201). En pacientes con inestabilidad hemodinámica estaría indicada la realización urgente de una tomografía computarizada (angio-TC) con el objetivo de identificar el

punto sangrante y realizar embolización o tratamiento endoscópico(202,204). Si no se identifica el punto sangrante, se recomienda la realización de una gastroscopia para descartar una hemorragia procedente del tracto digestivo superior. La cirugía debe ser considerada la última opción terapéutica en pacientes refractarios(201).

1.6.3.2 Manejo específico del tratamiento antiagregante

El abordaje de los pacientes en tratamiento antiagregante que presentan una hemorragia gastrointestinal supone un reto en la práctica clínica habitual, puesto que la evidencia disponible es limitada. Existe controversia sobre la conveniencia de suspender o no el tratamiento antiagregante y, en caso de suspenderlo, sobre el momento idóneo para su reinicio, intentando obtener el mejor balance entre el riesgo isquémico y hemorrágico. La *ESGE* recomienda que los pacientes tratados con AAS en monoterapia como prevención secundaria, continúen el tratamiento con AAS y, en el caso de que se hubiera suspendido, lo reintroduzcan en los primeros 3-5 días. En pacientes tratados con doble antiagregación plaquetaria, se recomienda no suspender el tratamiento con AAS y reiniciar el segundo antiagregante tan pronto como sea posible, preferiblemente antes de 5 días (192). Por otra parte, en el caso de la hemorragia digestiva alta, en esta guía se establecen recomendaciones específicas en función de la clasificación de Forrest. Para hemorragia digestiva alta secundaria a lesión ulcerosa de alto riesgo (Forrest IA-IIB) se recomienda continuar con el tratamiento con AAS y, en caso de doble antiagregación, reiniciar el segundo antiagregante tan pronto como sea posible. En el caso de lesiones de bajo riesgo hemorrágico (Forrest IIC y III) se recomienda mantener el tratamiento antiagregante(192).

Existen varios estudios en los que se evalúa el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes anticoagulados que presentan una hemorragia digestiva alta, en función de la actitud adoptada con el tratamiento anticoagulante(205–207). También existen datos en pacientes en tratamiento antiagregante, pero principalmente se centran en el tratamiento en monoterapia con AAS y la hemorragia digestiva alta.

Con respecto a la **antiagregación en monoterapia**, existe un ensayo clínico que evalúa el momento de reinicio del tratamiento con AAS tras un episodio de hemorragia

digestiva, pero no existe ningún ensayo clínico para el resto de antiagregantes (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). En este estudio se incluyeron 156 pacientes en tratamiento con AAS por evento cardiovascular o cerebrovascular que presentaron una hemorragia digestiva alta de origen péptico(208). Tras conseguir hemostasia endoscópica y recibir tratamiento con IBP, los pacientes se aleatorizaron a reiniciar tratamiento con AAS de forma inmediata o a recibir placebo durante 8 semanas. El grupo de pacientes que recibió AAS tuvo mayor incidencia de re-sangrado a los 30 días (10,3% vs 5,4%), pero la mortalidad por todas las causas fue menor (1,3% vs 12,9%). A pesar de no existir evidencia firme sobre el momento idóneo de reiniciar el tratamiento antiagregante tras un episodio de sangrado, en el caso de hemorragia digestiva alta, algunos grupos de consenso recomiendan reiniciar de forma inmediata el tratamiento en el caso de úlceras Forrest III y, a las 72 horas, en el caso de úlceras que hayan requerido terapéutica endoscópica(190).

En estudios observacionales se ha evidenciado que los pacientes con hemorragia digestiva en tratamiento con AAS como profilaxis secundaria que suspenden el tratamiento antiagregante presentan casi 7 veces más riesgo de mortalidad o eventos isquémicos(209). Estudios posteriores ratifican estas conclusiones, evidenciando un incremento de eventos isquémicos y mortalidad en aquellos pacientes que suspenden el tratamiento antiagregante(210,211). En un meta-análisis se evaluó el efecto de suspender de forma temporal el tratamiento con AAS como profilaxis secundaria previo a una intervención quirúrgica, con respecto a la continuación del tratamiento(212). Un 10,2% de los síndromes coronarios agudos aparecieron tras la suspensión del tratamiento con AAS. En este estudio, el tiempo medio desde la suspensión del tratamiento con AAS hasta la aparición de un evento isquémico coronario fue de 8,5 +/- 3,6 días y, para eventos cerebrales, 14,3 +/-11,3 días. Además, aunque el tratamiento con AAS incrementó el riesgo hemorrágico, no supuso una mayor gravedad en los eventos hemorrágicos.

En el caso de las **tienopiridinas o la doble antiagregación** no existe ningún ensayo clínico que evalúe el momento ideal de reinicio del tratamiento. A pesar de ello, algunas guías recomiendan reiniciar el tratamiento tras conseguir la hemostasia endoscópica, en el caso de tienopiridinas, y consultar con cardiología para valorar cuándo reintroducir el segundo antiagregante en el caso de la doble antiagregación(213). En un meta-análisis en pacientes con doble antiagregación que eran sometidos a cirugía y presentaban trombosis del stent, se evidenció que si los pacientes suspendían ambos

antiagregantes, el tiempo medio hasta la trombosis era de 7 días, mientras que si mantenían el tratamiento con AAS el tiempo medio hasta el evento ascendía a 122 días(214). En otro estudio observacional se incluyeron 40 pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea y en tratamiento con doble antiagregación, que iban a ser sometidos a cirugía no cardíaca electiva en las 6 semanas posteriores a la angioplastia(215). En este estudio un 20% de los pacientes fallecieron y un 17,5% presentaron un nuevo infarto agudo de miocardio. Todos los episodios de re-infarto y las muertes ocurrieron en los pacientes sometidos a cirugía en los 14 días post-angioplastia. Los autores relacionan estos eventos con la suspensión de uno o los dos antiagregantes previa a la intervención quirúrgica. En otro estudio americano utilizando una base de datos poblacional, se analizaron los resultados de 7696 pacientes que fueron sometidos a una intervención quirúrgica no cardíaca en los 6 meses posteriores a la realización de una angioplastia coronaria(216). En este estudio un 4,7% de los pacientes presentaron un infarto agudo de miocardio, de los cuales un 21% falleció. El riesgo de muerte se incrementaba especialmente durante el primer mes post-cateterismo. Hasta un 32% de los pacientes presentaron un evento hemorrágico. En otro estudio se analizó el riesgo de MACE en un grupo de pacientes con doble antiagregación que iban a ser sometidos a cirugía, al menos un año después de la realización de la angioplastia coronaria(217). En este estudio retrospectivo, no hubo diferencias en la incidencia de MACE a 30 días entre los pacientes que suspendieron ambos antiagregantes y aquellos que continuaron al menos uno de ellos.

En el registro prospectivo PARIS, se analizó el efecto de la suspensión de la doble antiagregación tras angioplastia coronaria percutánea durante 2 años(218). En este estudio, los autores diferenciaron 3 modos de suspender el tratamiento: por prescripción facultativa (discontinuación), interrupción inferior a 14 días por procedimiento intervencionista (por ejemplo, cirugía) o disrupción del tratamiento por hemorragia o baja adherencia. Del mismo modo, clasificaron la suspensión según su duración como breve (1-5 días), temporal (6-30 días) y permanente (> 30 días). En la **Tabla 19** se muestra el riesgo de eventos de cada modo de suspensión del tratamiento con respecto al mantenimiento de la doble antiagregación. El mayor riesgo se evidenció en el grupo de pacientes con disrupción del tratamiento, es decir, suspensión por baja adherencia o hemorragia, especialmente durante los primeros 7 días. En el grupo de pacientes que interrumpieron el tratamiento por intervención quirúrgica no se evidenció un incremento

del riesgo de eventos isquémicos. Los autores concluyen que los riesgos dependen del motivo de suspensión del tratamiento.

Tabla 19. Riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en función del modo de interrupción de la doble antiagregación con respecto a la no interrupción (Adaptado de Mehran R, et al) (218)

Modo de suspensión de la DAP	HR (IC 95%)
Discontinuación*	0,63 (0,46-0,86)
Interrupción*	1,41 (0,94-2,12)
Disrupción* entre 7-10 días	7,04 (3,31-14,95)
Disrupción* entre 8-30 días	2,17 (0,97-4,88)
Disrupción* > 30 días	1,30 (0,97-1,76)

Abreviaturas: DAP: doble antiagregación plaquetaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

*Discontinuación: suspensión por prescripción facultativa; Interrupción: suspensión inferior a 14 días por procedimiento intervencionista (por ejemplo, cirugía); Disrupción: suspensión por hemorragia o baja adherencia terapéutica

La evidencia disponible sobre el reinicio del tratamiento antiagregante en pacientes con **hemorragia digestiva baja** es escasa. En una cohorte china de pacientes en tratamiento con AAS que presentaron un episodio de hemorragia digestiva baja, se realizó un seguimiento de 5 años, evaluando la incidencia de nuevos eventos en función de si los pacientes habían reiniciado o no el tratamiento antiagregante tras el evento hemorrágico índice(219). Los pacientes que reiniciaron el tratamiento antiagregante tuvieron 2,76 veces más riesgo de presentar un nuevo episodio de hemorragia digestiva baja, pero tuvieron 1,6 veces menos riesgo de presentar un evento cardiovascular grave y la mortalidad se redujo hasta 3 veces con respecto a aquellos pacientes que no reiniciaron el tratamiento. En un estudio británico se comparó la incidencia de nuevos eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes que ingresaban por hemorragia digestiva baja y se encontraban en tratamiento anticoagulante o antiagregante, con respecto a aquellos no

tratados con este tipo de fármacos. El seguimiento para valorar eventos de re-sangrado fue de 28 días tras el alta hospitalaria(188). Se consideró re-sangrado intrahospitalario si descendía el hematocrito o el paciente precisaba transfusión tras 24 horas de estabilidad clínica. En el grupo de pacientes tratados con un único antiagregante, el 71,2% de los pacientes suspendieron el antiagregante durante el evento hemorrágico índice. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento, el 51,1% lo suspendió por un periodo inferior a 5 días. No hubo diferencias en la incidencia de re-sangrado intrahospitalario entre el grupo de pacientes que suspendieron el tratamiento menos de 5 días y los que no lo suspendieron (HR 0,98; IC 95% 0,45-2,17). Por otra parte, el riesgo de re-sangrado intrahospitalario en pacientes que suspendieron el antiagregante fue superior a aquellos que no recibían ningún tratamiento antiplaquetario o anticoagulante, probablemente debido a un mayor riesgo hemorrágico basal en el primer grupo. En este estudio, las bajas tasas de mortalidad y eventos cardiovasculares no permiten establecer comparaciones en función de la actitud con respecto al tratamiento.

En otro estudio en pacientes con hemorragia digestiva baja en tratamiento antiagregante o anticoagulante, el 74,6% de los pacientes en tratamiento con un antiagregante suspendieron el fármaco y el 73,4% de los tratados con doble antiagregación suspendieron al menos un antiagregante(188). Entre los pacientes en monoterapia, el 44% reiniciaron el tratamiento y, en el caso de doble antiagregación, el 38%. Los autores destacan la existencia de un porcentaje alto de datos perdidos.

En una cohorte de 871 pacientes en tratamiento antiagregante y/o anticoagulante con hemorragia gastrointestinal (alta o baja), en un 93,1% de los pacientes se interrumpió el tratamiento, reiniciándolo en un 80,5% de los casos, en la mayoría de ellos (65,5%) en los primeros 7 días(186). En este estudio, el reinicio del tratamiento se asoció con un menor riesgo de eventos isquémicos y muerte, como se muestra en la **Figura 17**. Además, en este estudio el tratamiento se reinició con mayor frecuencia en pacientes con hemorragia digestiva baja que alta.

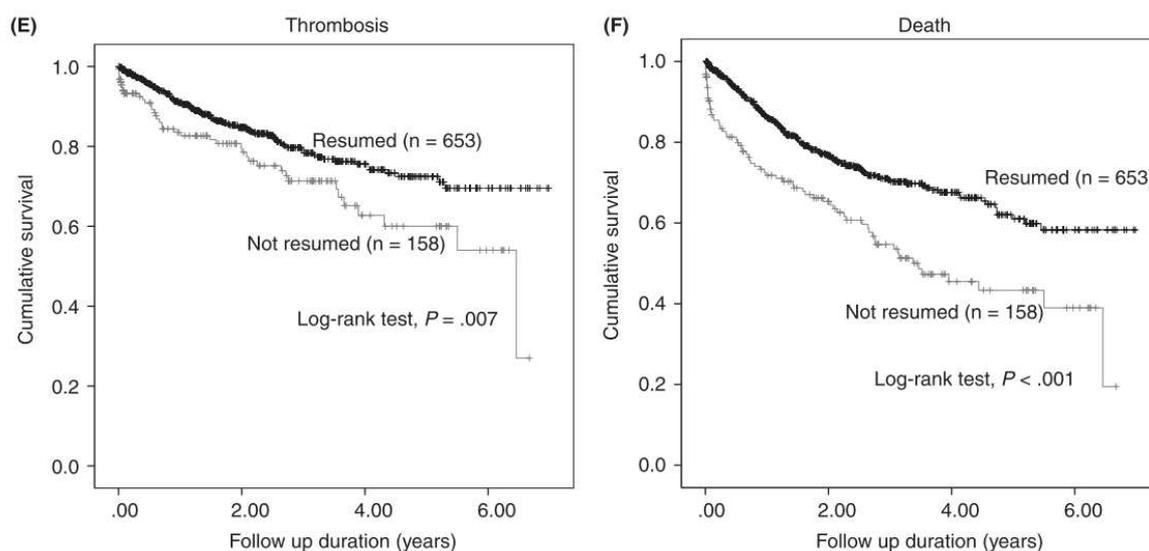


Figura 17. Curvas de supervivencia que muestran eventos trombóticos y mortalidad en pacientes que reinician la terapia anticoagulante y/o antiagregante y los que no (Tomado de Sostres C, et al) (186)

1.6.4 Utilización de inhibidores de la bomba de protones

El tratamiento con IBP se ha asociado con una disminución del riesgo hemorrágico en pacientes tratados con doble antiagregación plaquetaria (178,220). En 2008 se publicó un documento de consenso entre el *American College of Gastroenterology*, *American College of Cardiology Foundation* y *American Heart Association* con pautas encaminadas a disminuir el riesgo hemorrágico en pacientes en tratamiento con antiagregantes(32), recomendando tratamiento con IBP en todos los pacientes tratados con doble antiagregación. Además, aquellos pacientes con edad superior a 70 años, antecedentes de úlcera péptica o tratamiento concomitante con AINE, anticoagulantes o esteroides se consideran de alto riesgo(221,222). Sin embargo, la adherencia a esta recomendación varía en los distintos centros.

Así, en dos estudios realizados por Fook-Hong Ng et al, la prevalencia de co-terapia con IBP en pacientes doble antiagregados fue del 21,6% y 55,9%, respectivamente(178,220); mientras que en un estudio español la prevalencia fue del 85,18% (183). En 2010 se publicó un estudio que comparaba la utilización de IBP en

pacientes con doble antiagregación en un centro español y uno estadounidense(223). En el grupo español, un 75% de pacientes de alto riesgo gastrointestinal recibió terapia concomitante con IBP durante la hospitalización frente a un 45,1% del grupo estadounidense ($p < 0,0001$). Tras el alta, un 75% del global de pacientes con doble antiagregación recibió tratamiento con IBP en el grupo español, frente a un 41,2% en el estadounidense ($p < 0,0001$). Los datos se muestran en la **Figura 18**.

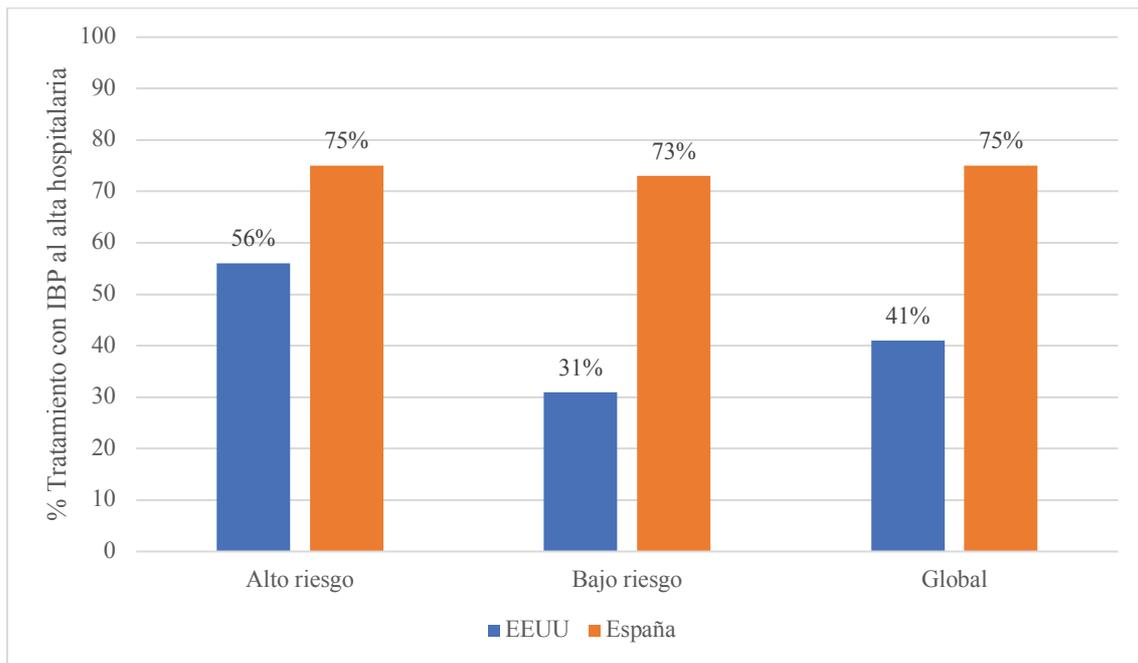


Figura 18. Porcentaje de pacientes tratados con IBP al alta hospitalaria en función del país y el riesgo hemorrágico (Adaptado de Casado-Arroyo R, et al) (223)

Abreviaturas: EEUU: Estados Unidos, IBP: inhibidores de la bomba de protones

Como se aprecia en el gráfico, en España existe una tendencia a tratar por igual con IBP a todos los pacientes independientemente del riesgo gastrointestinal, mientras que en Estados Unidos existe una clara infrutilización del tratamiento preventivo con inhibidores de la bomba de protones. Ambas actitudes pueden tener consecuencias negativas, por lo que es necesario conocer las indicaciones apropiadas de uso, las posibles reacciones adversas asociadas al tratamiento y la tendencia temporal de utilización de estos fármacos.

1.6.4.1 Indicaciones de uso del tratamiento con IBP

Las indicaciones de uso del tratamiento con IBP aprobadas por la *United States Food and Drugs administration (FDA)*, se exponen a continuación(224–226):

- Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Tratamiento de las complicaciones asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (esofagitis erosiva, esófago de Barrett y estenosis péptica)
- Disminución del riesgo de úlcera péptica en pacientes con factores de riesgo tratados con AINE
- Asociados a antibióticos como tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*
- Tratamiento de síndromes hipersecretores como el síndrome de Zollinger-Ellison
- Tratamiento de la úlcera péptica
- Tratamiento del enfermo crítico con factores de riesgo

La evidencia actual recomienda la utilización de IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada (esofagitis, estenosis), pudiendo suspenderla o mantenerla de forma continuada según la evolución del paciente. En el caso del esófago de Barrett, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, se recomienda tratamiento prolongado con IBP para reducir el riesgo de progresión a adenocarcinoma(227). Si el paciente presenta síntomas de reflujo gastroesofágico sin complicaciones asociadas, existe indicación de tratamiento a corto plazo con IBP, intentando, posteriormente (si es posible), establecer un tratamiento “a demanda”(228).

El tratamiento preventivo con IBP asociado a AINE se recomienda en aquellos pacientes con factores de riesgo, entre los que destacan: antecedente de úlcera péptica, utilización concomitante de anticoagulantes/corticoides/AAS a dosis baja/inhibidores de la recaptación de serotonina, edad superior a 70 años, utilización de dosis altas de AINE o AINE más gastrolesivos (piroxicam o ketorolaco) e infección por *Helicobacter pylori*, siendo la edad avanzada y el antecedente previo de úlcera los más importantes(229,230).

Existen otras situaciones en las que también está indicado el tratamiento con IBP, como la prevención de úlcera por estrés en pacientes de alto riesgo ingresados en unidad

de cuidados intensivos(231), el tratamiento de la esofagitis eosinofílica(232), el manejo de los síntomas dispépticos asociados a AINE o el tratamiento de la dispepsia funcional(233).

1.6.4.2 Efectos adversos del tratamiento con IBP

En los últimos años son múltiples las publicaciones sobre los potenciales efectos adversos del tratamiento con IBP(224,228,231), entre los que destacan el desarrollo de nefropatía, el riesgo de fracturas óseas, las infecciones entéricas o la neumonía, así como alteraciones en la absorción de nutrientes, o su posible asociación con el desarrollo de demencia o tumores gastrointestinales.

Existen algunos estudios que asocian el tratamiento con IBP con el desarrollo de nefropatía, sin embargo, se trata de estudios observacionales en los que pueden existir factores de confusión. Del mismo modo, aquellos estudios que muestran una asociación con el desarrollo de demencia son principalmente observaciones y con alta probabilidad de presentar sesgos, puesto que, en general, es más frecuente el tratamiento con IBP en pacientes con más comorbilidades(228). Los estudios muestran resultados inconsistentes en la asociación del tratamiento con IBP y el desarrollo de fracturas óseas (228,234).

Desde el punto de vista del desarrollo de infecciones, tanto el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*, se han analizado en estudios observacionales con posibles factores de confusión y encontrando una asociación leve. En el caso de la PBE, los estudios muestran un incremento del riesgo (235), siendo más modesto en aquellos con alta calidad metodológica (236). Por otra parte, se ha evidenciado una disminución significativa de la variedad de la microbiota gastrointestinal en pacientes en tratamiento con IBP, así como un incremento de bacterias potencialmente patógenas (**Figura 19**)(237), lo que puede favorecer el desarrollo de infecciones. En este sentido, algunos estudios han evidenciado un incremento del riesgo de diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile* (238,239), pero otros no encuentran asociación ni un peor pronóstico en pacientes con la infección y tratamiento asociado con IBP (240,241). En cuanto al riesgo de neumonía, los resultados aportados por ensayos clínicos y estudios observacionales son contradictorios. En 2015 se publicó un meta-análisis que concluía que el tratamiento con

IBP incrementaba 1,5 veces el riesgo de sufrir una neumonía adquirida en la comunidad(242); sin embargo, otros estudios no han evidenciado asociación (243,244).

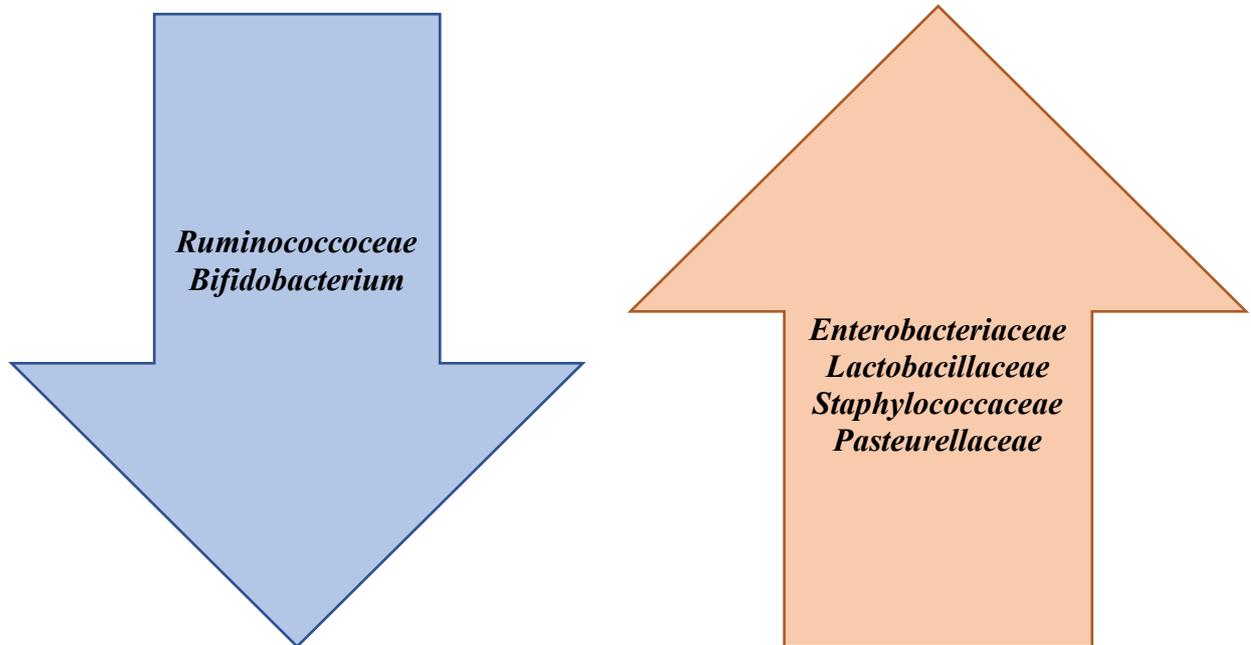


Figura 19. Cambios taxonómicos en el microbioma de pacientes tratados con IBP con respecto a no-tratados (color azul: disminución, color naranja: incremento) (Adaptado de Imhann et al) (237)

También existe preocupación sobre la interacción entre el tratamiento con IBP y la absorción de determinados nutrientes (calcio, hierro, vitamina B12), como consecuencia de una disminución del pH gástrico; sin embargo, la absorción de las sales de calcio solubles no se ve afectada y no se ha demostrado el desarrollo de ferropenia en pacientes en tratamiento crónico con IBP(245,246). La hipomagnesemia parece tratarse de un efecto idiosincrásico y existen resultados contradictorios con respecto al déficit de vitamina B12(228). Finalmente, tampoco se ha logrado establecer una asociación entre el tratamiento con IBP y el desarrollo de neoplasias gastrointestinales, como tumores neuroendocrinos o cáncer colorrectal(247).

La mayor parte de la información sobre los potenciales efectos adversos asociados al tratamiento con IBP proviene de estudios observacionales, algunos de pequeño tamaño y con posibles factores de confusión. Sin embargo, la evidencia que avala el beneficio del tratamiento en ciertas patologías y escenarios de prevención es más robusta. Es por ello, que los esfuerzos se deben centrar en discontinuar o evitar prescribir el tratamiento en pacientes sin indicación y mantenerlo en aquellos con una indicación clara de uso(228,231).

1.6.4.3 Tendencias en la utilización de IBP

Inicialmente, cuando se desarrollaron las recomendaciones sobre la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con factores de riesgo, la adherencia a las guías era baja. Sin embargo, en los últimos años, debido a la creciente evidencia sobre su utilidad y a los datos previos acerca de su infrautilización, en algunos países se ha detectado un incremento significativo en su prescripción, en muchos casos sin una clara indicación(248–250). En la **Figura 20** se puede evidenciar un aumento significativo en la utilización de estos fármacos en diferentes países europeos durante los últimos 20 años, entre los que destaca España(248).

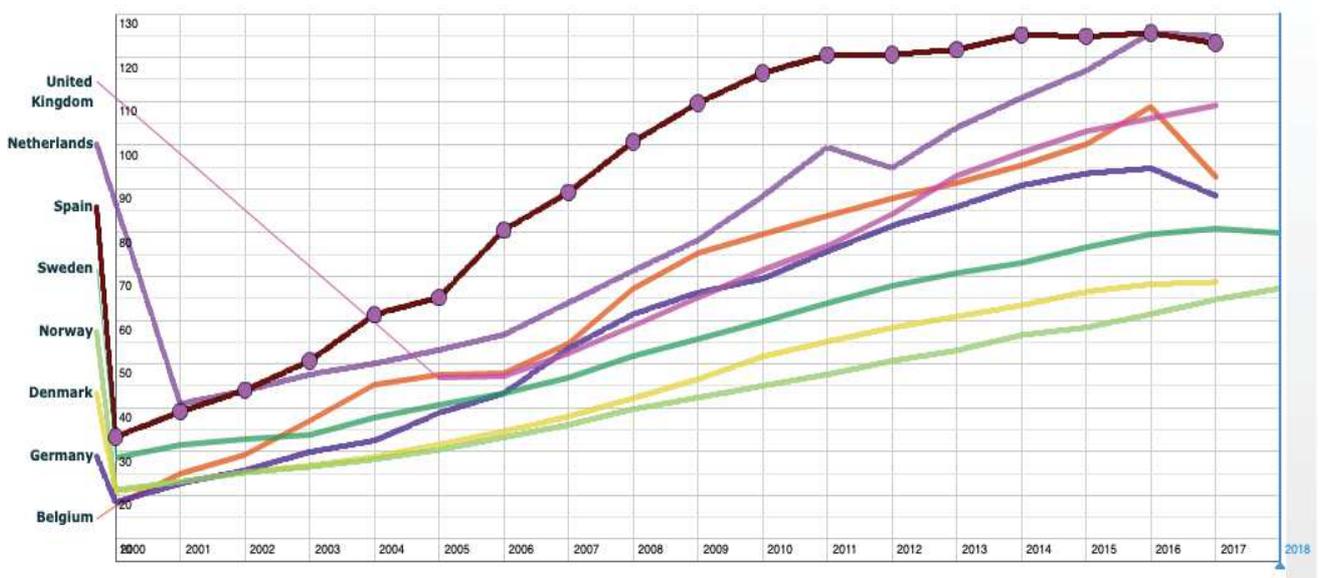


Figura 20. Tendencia temporal de utilización de antisecretores en Europa entre los años 2000-2018 (dosis diaria/1000 habitantes/día). Disponible en <https://stats.oecd.org/Index.aspx?QueryId=96445>

Múltiples estudios describen las situaciones más frecuentes en las que se utilizan los IBP sin indicación. Una de las más comunes es la continuación de forma ambulatoria de un tratamiento con IBP inadecuadamente prescrito durante un ingreso hospitalario o prescrito sin indicación antes del ingreso y mantenido al alta hospitalaria (233,250,251). Entre las indicaciones controvertidas del tratamiento destaca la utilización de IBP para prevenir la úlcera por estrés en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Muchos de los estudios disponibles presentan limitaciones metodológicas importantes y los resultados son variables(252,253); no obstante, aunque se recomienda su utilización en pacientes graves con factores de riesgo ingresados en cuidados intensivos, es necesario revisar la indicación y, cuando los factores de riesgo desaparezcan o el paciente se estabilice y continúe sus cuidados en una planta de hospitalización, se recomienda suspender el tratamiento (248,250). Por otra parte, tampoco existe evidencia para iniciar tratamiento con IBP en pacientes que reciben de forma aislada esteroides, tratamiento con AINE en menores de 65 años sin factores de riesgo o tratamiento aislado con anticoagulante o clopidogrel, sin otros factores de riesgo(233).

El tratamiento continuado con fármacos que no aportan beneficio al paciente, supone una exposición a sus posibles efectos adversos, incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas, así como los costes (233,248). En un estudio americano publicado en 2010 se estimó un coste global de la prescripción inapropiada de IBP de 1.566.252\$ basado en el precio medio de venta(254). En cuanto a los efectos adversos, los más estudiados se relacionan con la interacción farmacológica y aquellos expuestos en el apartado anterior(255). Por estos motivos en la actualidad se están desarrollando guías de práctica clínica que ayuden al facultativo en la deprescripción farmacológica. En este sentido, en 2017 se publicó una guía de práctica clínica canadiense sobre la deprescripción de IBP, con un algoritmo para facilitar la toma de decisiones (**Figura 21**)(256).

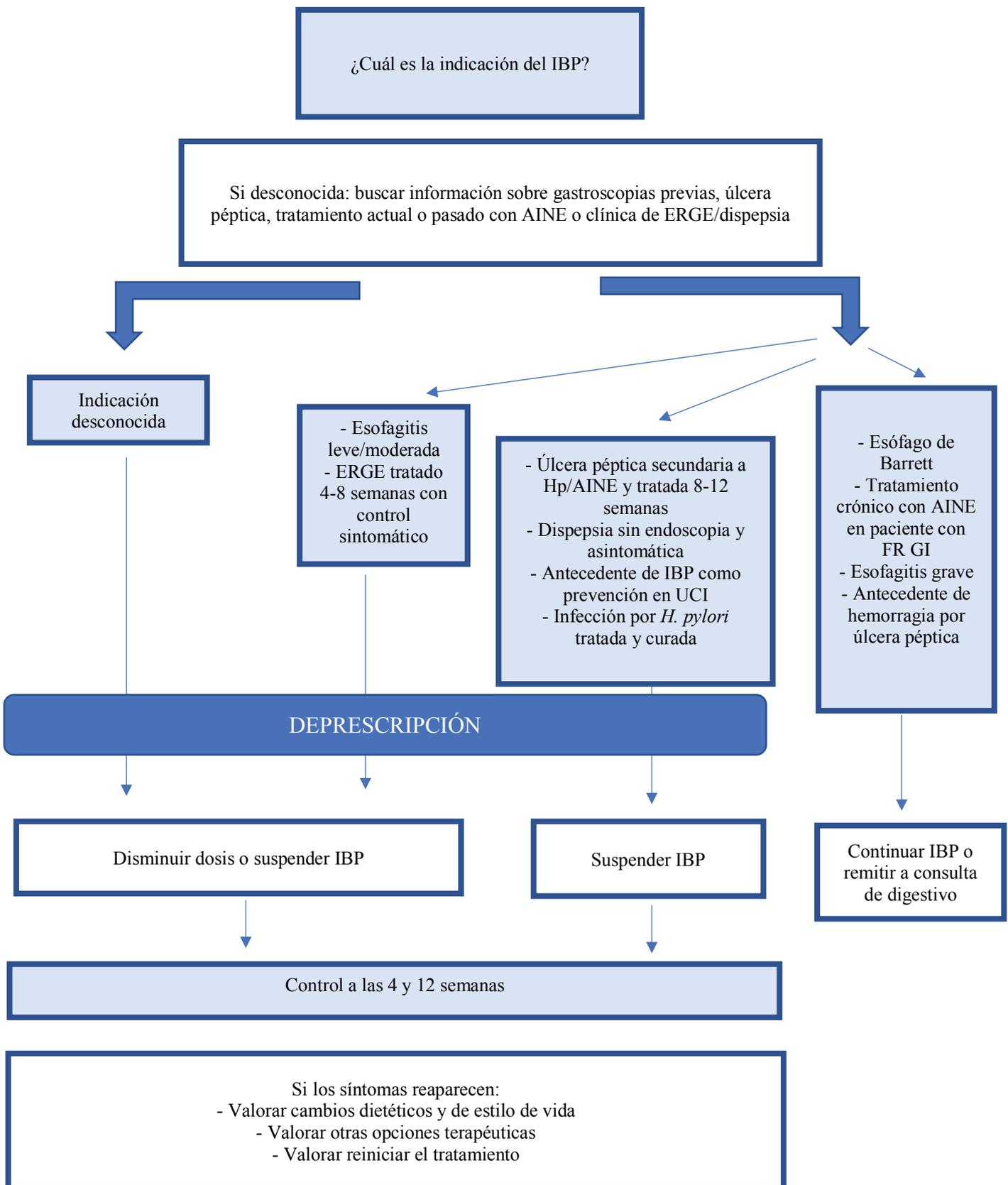


Figura 21. Algoritmo de deprescripción de IBP (Adaptado de Farrel B, et al) (256)

Abreviaturas: IBP: inhibidores de la bomba de protones, AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; UCI: unidad de cuidados intensivos; FR: factores de riesgo; GI: gastrointestinal

2. HIPÓTESIS

En base a los estudios realizados hasta el momento que sugieren un incremento del riesgo hemorrágico para la doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes, se parte de la hipótesis de que *la doble antiagregación basada en ácido acetil salicílico asociado a prasugrel o ticagrelor tras angioplastia coronaria percutánea, incrementa el riesgo de hemorragia digestiva en comparación con la doble antiagregación clásica (AAS y clopidogrel).*

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Determinar y comparar la frecuencia de eventos gastrointestinales mayores y menores durante un periodo de 12 meses, en pacientes que son sometidos a angioplastia coronaria percutánea e inician doble antiagregación con AAS y prasugrel, ticagrelor o clopidogrel.

3.2 Objetivos secundarios

1. Comparar las características demográficas y en términos de comorbilidad de los pacientes que reciben doble antiagregación con AAS y prasugrel/ticagrelor/clopidogrel en nuestro ámbito.
2. Analizar el origen (alto, bajo u oscuro) de las hemorragias digestivas desarrolladas durante el seguimiento, así como su etiología.
3. Determinar la frecuencia de suspensión o modificación del tratamiento antiagregante por evento gastrointestinal y definir la estrategia posterior adoptada.
4. Investigar la prevalencia de tratamiento concomitante con IBP en pacientes con doble antiagregación, así como la actitud adoptada por el clínico con respecto a estos fármacos tras retirar el segundo antiagregante.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo, en el que se incluyen pacientes procedentes de dos hospitales de tercer nivel de Zaragoza (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet), que iniciaron doble antiagregación plaquetaria tras una angioplastia coronaria percutánea entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016.

El seguimiento de los pacientes finalizó a los 12 meses de inicio del tratamiento, ante la aparición de un evento gastrointestinal mayor, cuando la doble antiagregación se interrumpió de forma definitiva o si el paciente falleció. A través de la historia clínica electrónica se recogieron datos demográficos, comorbilidades, eventos gastrointestinales previos, tratamiento concomitante; así como información relativa al evento cardiovascular índice y la aparición de eventos isquémicos, hemorrágicos gastrointestinales, hemorrágicos no gastrointestinales y muerte durante el seguimiento. También se incluyeron datos relativos al manejo del tratamiento antiagregante durante el evento gastrointestinal.

Independientemente de la aparición o no de eventos y del tiempo de seguimiento, se evaluó en el mes 15 desde el inicio de la doble antiagregación si los pacientes habían suspendido la doble terapia antiagregante, así como la actitud con respecto al tratamiento con IBP.

4.2 Población a estudio

4.2.1 Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con una edad superior a 18 años que fueron sometidos a angioplastia coronaria percutánea en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016 y que iniciaron tratamiento con AAS asociado a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes en tratamiento con doble antiagregación en el momento de la angioplastia o que la hubieran suspendido durante el primer mes tras su inicio.
- Pacientes que iniciaron pautas de doble antiagregación diferentes a las reflejadas en los criterios de inclusión.
- Pacientes que fallecieron durante el evento cardiovascular índice.
- Pacientes sin datos en la historia clínica electrónica para poder realizar el seguimiento.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

4.3 Tamaño muestral

En base al objetivo del estudio “*Determinar y comparar la frecuencia de eventos gastrointestinales mayores y menores durante un periodo de 12 meses, en pacientes que son sometidos a angioplastia coronaria percutánea e inician doble antiagregación con AAS y prasugrel, ticagrelor o clopidogrel*” se considera como resultado principal del trabajo la proporción de pacientes con eventos gastrointestinales en el tiempo de seguimiento.

Para valorar la diferencia de proporciones en cuanto a eventos gastrointestinales, se plantea un *contraste de hipótesis de comparación de proporciones para grupos independientes*. Al inicio se aspira a poder declarar una diferencia del 7% o mayor como estadísticamente significativa, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, para lo que el tamaño muestral se estima en 575 pacientes en cada grupo. Para la estimación se considera una proporción esperada de 27,0% para aquellos pacientes que reciben AAS y clopidogrel, los datos se basan en un estudio piloto realizado por el grupo de investigación con 385 pacientes.

Se ha calculado el tamaño muestral con el programa Epidat 4.2, mediante la opción de contraste de hipótesis, comparación de proporciones para grupos independientes.

4.4 Definición de los eventos durante el seguimiento

Los eventos de interés durante el seguimiento se clasificaron en eventos gastrointestinales (mayores y menores), eventos hemorrágicos de origen no gastrointestinal, eventos isquémicos y muerte. Se definió **evento gastrointestinal mayor** como cualquier hemorragia digestiva que requiera ingreso o asistencia en urgencias, y que se caracterice por la presencia de hematemesis, melenas, vómitos en posos de café, rectorragia, hematoquecia o descenso de hemoglobina mayor a 2 gr/dl sin exteriorizar sangrado y sin otro origen no gastrointestinal que justifique la clínica. La hemorragia se clasificó en hemorragia digestiva alta o baja, en función de si el origen del sangrado se situaba proximal o distal al ángulo de Treitz. Aquellas hemorragias en las que no se pudo identificar el origen del sangrado, se clasificaron como hemorragia digestiva de origen oscuro. No se incluyeron los eventos hemorrágicos ocurridos durante el evento cardiovascular índice.

Se definió como **evento gastrointestinal menor**, el desarrollo de anemia ferropénica (valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y a 13 gr/dl en varones asociado a ferropenia o, en pacientes con anemia basal, descenso de hemoglobina menor o igual a 2gr/dl con respecto a previa) o de ferropenia sin anemia (niveles de ferritina inferiores a 30 ng/ml y/o índice de saturación de transferrina menor de 19%).

Se definieron los **eventos hemorrágicos de origen no gastrointestinal** como cualquier complicación hemorrágica originada fuera del tracto digestivo. Finalmente, se definió como **evento isquémico** cualquier complicación de etiología isquémica o trombótica con localización coronaria (SCACEST, SCASEST, angina), pulmonar (tromboembolismo pulmonar), cerebral (ictus isquémico, AIT) o periférica (tromboembolismo periférico).

4.5 Definición de las variables

Para la recogida de datos se utilizó un formulario diseñado exclusivamente para el estudio, que recoge las variables de interés organizadas en grupos. A continuación, se exponen y caracterizan las variables a estudio.

4.5.1 Variables demográficas

- Fecha de nacimiento: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica (hombre/mujer).
- Edad en el momento del evento cardiovascular índice: variable cuantitativa discreta recogida en "años"
- Hospital de referencia: variable cualitativa nominal dicotómica (HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet).

4.5.2 Variables referentes a la comorbilidad general del paciente

- Índice de comorbilidad de Charlson: predice la mortalidad a 1 año en relación a la comorbilidad del paciente. A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 puntos, y el resultado es la suma de todos ellos. Se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos, y alta ≥ 3 puntos (**Anexo I**). Se analizó como variable cualitativa continua y como variable cualitativa ordinal
- Antecedentes personales: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no). Los antecedentes de interés también se recogieron como variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Antecedente de diabetes mellitus
 - Antecedente de hipertensión arterial
 - Antecedente de dislipemia
 - Antecedente de insuficiencia renal
 - Antecedente de evento cerebrovascular
 - Antecedente de evento cardiovascular previo

- Antecedente de obesidad
- Antecedente de tabaquismo
- Antecedente de anemia ferropénica

4.5.3 Variables referentes a la comorbilidad gastrointestinal del paciente

Se definió "riesgo gastrointestinal" en función del antecedente de hemorragia digestiva o la presencia de lesiones que pueden incrementar el riesgo hemorrágico (úlceras pépticas, angiodisplasias, divertículos o neoplasia gastrointestinal).

- Antecedentes gastrointestinales: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Hemorragia digestiva: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Tipo de hemorragia digestiva: variable cualitativa nominal dicotómica (alta/baja).
 - Neoplasia digestiva: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Angiodisplasias: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Úlcera péptica: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Diverticulosis: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

4.5.4 Variables relacionadas con el evento cardiovascular índice

- Fecha inicio doble antiagregación: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
- Tipo de síndrome coronario agudo: variable cualitativa nominal policotómica (SCACEST/SCASEST/ angina/ otros)
- Pauta de doble antiagregación establecida: variable cualitativa nominal policotómica (AAS y clopidogrel/ AAS y prasugrel/ AAS y ticagrelor)
- Tratamiento concomitante
 - Anticoagulantes: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

- Acenocumarol: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Apixabán: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Rivaroxabán: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Otros: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
- AINES: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
- COXIB: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
- Corticoides: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
- IBP: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
- Anti-H2: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
- ISRS: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
- Datos relativos al riesgo de anemia
 - Hemoglobina basal en el momento del evento: variable cuantitativa continua medida en gr/dl
 - Hematocrito basal en el momento del evento (%): variable cuantitativa continua

4.5.5 Variables relacionadas con los eventos gastrointestinales en el seguimiento

A) Hemorragia gastrointestinal: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)

- Fecha del evento: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
- Tipo de sangrado: variable cualitativa policotómica (alto/bajo/oscur).
- Tratamiento concomitante
 - Anticoagulantes: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Acenocumarol: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Apixabán: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Rivaroxabán: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Otros: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - AINES: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - COXIB: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - Corticoides: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).
 - IBP: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
 - Anti-H2: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
 - ISRS: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).

- Prueba diagnóstica: variable cualitativa nominal policotómica (gastroscopia/ colonoscopia/ cápsula endoscópica/ angioTC).
- Diagnóstico final. Codificación según CIE-9: variable cualitativa nominal policotómica
 - Úlcera gástrica. HDA
 - Úlcera duodenal. HDA
 - Úlcera péptica. HDA
 - Úlcera gastro-yeyunal. HDA
 - Gastritis y duodenitis con hemorragia: HDA
 - Divertículo de intestino delgado con hemorragia: HDB
 - Diverticulitis de intestino delgado con hemorragia: HDB
 - Divertículo de colon con hemorragia: HDB
 - Diverticulitis de colon con hemorragia: HDB
 - Hemorragia rectal y anal: HDB
 - Hemorragia gastrointestinal: HDA/HDB
 - Angiodisplasia: HDB/HDA
 - Hemorragia por Dieulafoy: HDA
- Actitud con respecto a la doble antiagregación
 - Suspensión de la doble antiagregación: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
 - Fecha de suspensión: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
 - Fármaco que suspende: variable cualitativa nominal policotómica (AAS/clopidogrel/ ticagrelor/ prasugrel/ AAS + clopidogrel/ AAS + ticagrelor/ AAS + prasugrel)
 - Reinicio de la doble antiagregación: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). *Tras 90 días de suspensión se consideró: reinicio NO*
 - Fecha de reinicio: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
 - Fármaco que reinicia: variable cualitativa nominal policotómica (AAS/clopidogrel/ticagrelor/prasugrel/AAS+clopidogrel/ AAS + ticagrelor/ AAS + prasugrel)

- Modificación de la doble antiagregación: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
 - Fecha de modificación: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
 - Pauta que inicia: variable cualitativa nominal policotómica (AAS+clopidogrel/AAS + ticagrelor/ AAS + prasugrel)
- Repercusión del evento
 - Hemoglobina más baja: variable cuantitativa continua medida en gr/dl
 - Hematocrito más bajo (%): variable cuantitativa continua
 - Hierro sérico: variable cuantitativa continua medida en microgr/dl
 - Ferritina: variable cuantitativa continua medida en ng/ml
 - Índice de saturación de transferrina (%): variable cuantitativa continua
 - Transfusión: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
 - Tratamiento con hierro intravenoso: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)
- B) Desarrollo de anemia: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
 - Fecha: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
- C) Desarrollo de ferropenia: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
 - Fecha: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa

4.5.6 VARIABLES RELACIONADAS CON OTROS EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

- Otros eventos hemorrágicos: variable cualitativa dicotómica (si/no)
 - Fecha: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
 - Tipo: variable cualitativa policotómica (epistaxis/hematuria/ hemorragia intracraneal/hematoma)
- Otros eventos isquémicos: variable cualitativa dicotómica (si/no)
 - Fecha: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa

- Tipo: variable cualitativa nominal policotómica (angina/SCACEST/SCASEST/ictus/otros)
- Muerte: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
 - Fecha: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
 - Causa: variable cualitativa nominal policotómica (evento cardiovascular/evento hemorrágico gastrointestinal/evento hemorrágico no gastrointestinal/otros eventos no isquémicos y no hemorrágicos)

4.5.7 Evaluación en el mes 15 desde el evento cardiovascular índice

- Continúa la doble antiagregación: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
- Continúa el tratamiento con IBP: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)

4.6 Análisis estadístico

Previo al análisis estadístico se realizó un control de calidad para confirmar la validez de los datos. Tras asegurar que los datos reunían los atributos necesarios, fundamental para asegurar la consistencia de los resultados, se procedió al análisis estadístico de la información.

Se realizó en primer lugar un **análisis descriptivo** de todas las variables incluidas en el estudio, las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que las variables cuantitativas se muestran mediante media y desviación estándar (DE).

Definida la tasa de incidencia como número de casos nuevos de un evento respecto el número de personas en riesgo de desarrollarlo multiplicado por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo, se calculó para cada uno de los eventos considerados en el estudio.

$$Tasa\ de\ incidencia = I/PT$$

I = Número de casos nuevos de evento.

PT= Número de personas en riesgo de desarrollar el evento por el tiempo que cada una de ellas permanece en riesgo.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un **análisis bivariante**. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre dos variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para comparar la distribución de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes se utilizó el test de T de Student o el test de U Mann-Whitney según criterios de normalidad. Para analizar la normalidad de las variables, se aplicó el Test de Komolgorov-Smirnov.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de las curvas de supervivencia. La **supervivencia** es una medida de tiempo al desarrollo de un determinado evento, se mide como una probabilidad de permanecer “sin evento” durante

un tiempo determinado. La observación de cada paciente comenzó al inicio de la doble antiagregación plaquetaria y continuó hasta el evento de interés o hasta fin de seguimiento. Se utilizó el test de Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia, siendo sustituido por el test de Breslow cuando las curvas de supervivencia se cruzan, evidencia de una divergencia del azar proporcional.

También se han llevado a cabo una serie de modelos predictivos basados en **análisis de regresión de Cox** para modelar los riesgos que afectan a la supervivencia en función de la terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAP), nuevos antiagregantes vs clopidogrel. Se utilizaron modelos univariantes y multivariantes, ajustándolos por edad, sexo, comorbilidad según índice de Charlson, tratamiento anticoagulante, terapia con IBP, antecedente de anemia ferropénica y riesgo gastrointestinal previo. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable dependiente se midió en términos de Hazard Ratio (HR). Como variable dependiente se consideró *el “tiempo de seguimiento de los pacientes desde el inicio de la doble antiagregación plaquetaria hasta que se produce el evento de interés”*. En el seguimiento, los pacientes censurados son aquellos pacientes con pérdida de seguimiento o que en el período de estudio no han presentado el evento de interés.

Para todos los test, un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 26.0 para Windows (SPSS Ibérica, Madrid, España) con licencia de licencia Universidad de Zaragoza.

4.7 Aspectos éticos

El registro de datos se realizó en una base de datos elaborada en formato Access exclusivamente para este proyecto, en la que los datos identificativos de los pacientes no constan y se les asigna un código numérico disociado que sólo el investigador principal conoce.

El acceso a los datos está restringido al personal participante en el estudio. La base de datos está protegida con contraseña, y almacenada en un ordenador del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con clave de acceso al mismo, y que está dentro del sistema informático del hospital con sus sistemas de cortafuegos correspondientes.

Al tratarse de un estudio observacional, no se ha realizado ningún tipo de intervención sobre los pacientes. Los resultados del estudio pueden ayudar a modificar la práctica clínica en beneficio de los pacientes, puesto que en el momento actual falta evidencia sobre el objeto del estudio.

Finalmente, se dispone del dictamen favorable del Comité de ética de la investigación de la Comunidad de Aragón.

5. RESULTADOS

5.1 Características basales

5.1.1 Selección de pacientes y distribución por grupos de tratamiento

Inicialmente se seleccionaron 1679 pacientes que habían sido sometidos a angioplastia coronaria percutánea entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016 e iniciaron doble antiagregación plaquetaria. De la muestra inicial se excluyeron 80 pacientes, que ya se encontraban doble antiagregados en el momento de la angioplastia, y 21 pacientes, que iniciaron doble antiagregación con una pauta diferente a las recogidas en los criterios de inclusión (AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). De los 1578 pacientes que cumplían inicialmente los criterios de inclusión, se excluyeron 66, porque fallecieron durante el evento cardiovascular índice, y 45, porque mantuvieron la doble antiagregación menos de un mes. Posteriormente, al realizar el seguimiento a través de la historia clínica electrónica, fue preciso excluir 140 pacientes, puesto que no se disponía de datos en el seguimiento, incluyendo finalmente en el estudio un total de 1327 pacientes. El *flowchart* del estudio se muestra en la **Figura 22**.

En cuanto a la distribución por grupos de tratamiento, un 54,0% (717/1327) de los pacientes iniciaron doble antiagregación clásica con AAS y clopidogrel frente a un 45,9% (610/1327) que iniciaron terapia con AAS y nuevos antiagregantes, como se muestra en la **Figura 23**.

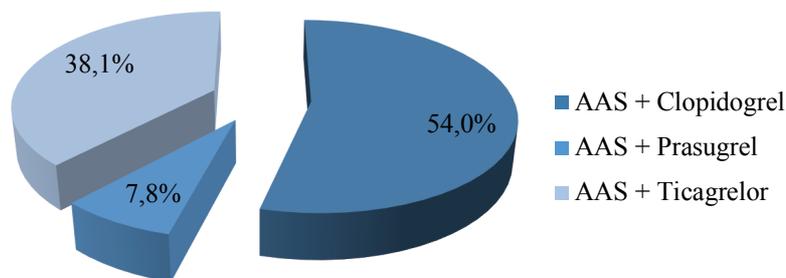


Figura 23. Distribución de los pacientes según pauta de tratamiento

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico

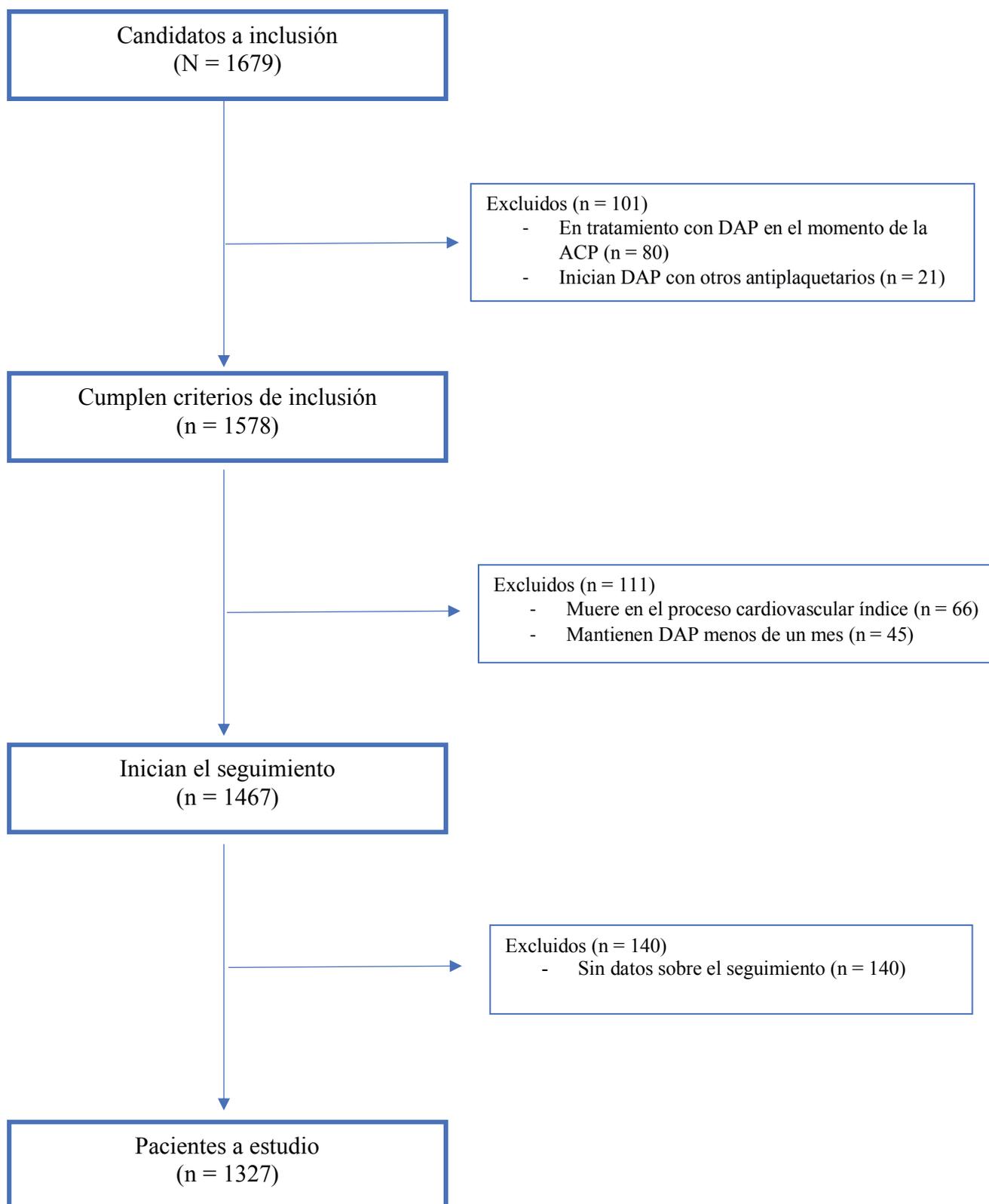


Figura 22. Flowchart del estudio

Abreviaturas: DAP: doble antiagregación plaquetaria; ACP: angioplastia coronaria percutánea

5.1.2 Variables clínico-demográficas

Un 76,8% (1019/1327) de los pacientes incluidos en el estudio son varones y la edad media fue de $66,9 \pm 12,7$ años, con un rango de 28-94 años. Las características basales de los pacientes difieren significativamente en ambos grupos de tratamiento, como se muestra en la **Tabla 20**. Los pacientes tratados con clopidogrel fueron de media mayores que aquellos tratados con ticagrelor y, éstos, mayores que los tratados con prasugrel (edad media de clopidogrel $71,4 \pm 11,6$; ticagrelor $62,5 \pm 12,0$; prasugrel $56,6 \pm 9,1$; $p < 0,001$). En el grupo de pacientes tratados con AAS y clopidogrel hubo significativamente menor proporción de varones (73,5% vs 80,7%; $p = 0,002$), pacientes de mayor edad (edad media 71,4 vs 61,5; $p < 0,001$), así como más comorbilidad (media del índice de Charlson 4,2 vs 1,9; $p < 0,001$), más tratamiento asociado con anticoagulantes (20,6% vs 4,1%; $p < 0,001$) y mayor porcentaje de pacientes con riesgo gastrointestinal previo (23,4% vs 15,2%; $p < 0,001$). No hubo diferencias en la utilización de IBP en ambos grupos de tratamiento (92,2% en el grupo de clopidogrel vs 94,6% en el grupo de nuevos antiagregantes; $p = 0,098$). El tratamiento concomitante con AINE fue significativamente más frecuente en el grupo de nuevos antiagregantes (15,7% vs 9,5%; $p = 0,001$).

En cuanto a la comorbilidad, un 96,8% (1284/1327) de los pacientes tenía otros antecedentes personales (no gastrointestinales), siendo la dislipemia el más frecuente (70,2%). Los pacientes que iniciaron doble antiagregación basada en clopidogrel tenían significativamente más antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, evento cerebrovascular, evento cardiovascular, anemia y tabaquismo, según los datos que se aportan en la **Tabla 21**.

Tabla 20. Características basales de los pacientes según grupo de tratamiento

	Total (N = 1327)	AAS+ clopidogrel (n = 717)	AAS+ nuevos antiagregantes (n = 610)	p valor**
Sexo (varón), n (%)	1019 (76,8)	527 (73,5)	492 (80,7)	0,002
Edad (media ± DE)	66,9 ± 12,6	71,4 ± 11,6	61,5 ± 11,7	< 0,001
Índice de comorbilidad de Charlson (media ± DE)	3,2 ± 2,5	4,2 ± 2,5	1,9 ± 1,9	< 0,001
Tratamiento anticoagulante, n (%)	173 (13,0)	148 (20,6)	25 (4,1)	< 0,001
Tratamiento con IBP, n (%)	1238 (93,3)	661 (92,2)	577 (94,6)	0,098
Tratamiento con AINE, n (%)	164 (12,4)	68 (9,5)	96 (15,7)	0,001
Tratamiento con COXIB, n (%)	34 (2,6)	14 (2,0)	20 (3,3)	0,163
Tratamiento con esteroides, n (%)	105 (7,9)	59 (8,2)	46 (7,5)	0,684
Riesgo gastrointestinal previo*, n (%)	261 (19,7)	168 (23,4)	93 (15,2)	< 0,001

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; DE: desviación estándar; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorios no esteroideos, COXIB: inhibidores selectivos de la COX-2

* Antecedente de hemorragia gastrointestinal, divertículos, angiodisplasias, úlcera péptica o neoplasia gastrointestinal

** Los p valores significativos se resaltan en negrita

Tabla 21. Comorbilidad según grupo de tratamiento

	Total (N=1327)	Clopidogrel (n=717)	Nuevos antiagregantes (n=610)	p valor*
Diabetes mellitus, n (%)	474 (35,7)	303 (42,3)	171 (28,0)	<0,001
Hipertensión arterial, n (%)	909 (68,5)	556 (77,5)	353 (57,9)	<0,001
Dislipemia, n (%)	932 (70,2)	509 (71,0)	423 (69,3)	0,547
Insuficiencia renal, n (%)	183 (13,8)	138 (19,2)	45 (7,4)	<0,001
Evento cerebrovascular previo, n (%)	112 (8,4)	87 (12,1)	25 (4,1)	<0,001
Evento cardiovascular previo, n (%)	347 (26,1)	263 (36,7)	84 (13,8)	<0,001
Antecedente de anemia ferropénica, n (%)	246 (18,5)	174 (24,3)	72 (11,8)	<0,001
Obesidad, n (%)	687 (51,8)	381 (53,1)	306 (50,2)	0,295
Tabaquismo activo, n (%)	393 (29,6)	119 (16,6)	274 (44,9)	<0,001

*Test de Fisher. Los p valores significativos se resaltan en negrita

En relación al evento cardiovascular índice, en la mayor parte de pacientes fue un síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST (38,1% SCACEST; 35,9% SCASEST), mientras que un 20,6% presentaron angina y en un 5,3% la angioplastia se realizó por otra indicación. Se evidenciaron diferencias en la pauta de doble antiagregación utilizada en función del tipo de evento cardiovascular índice, siendo significativamente más frecuente el tratamiento con nuevos antiagregantes con respecto a clopidogrel en pacientes con SCACEST (73,1% vs 29,6%; $p < 0,001$), mientras que, en

el grupo de pacientes con SCASEST y angina, la doble antiagregación prescrita con mayor frecuencia fue la basada en clopidogrel, como se muestra en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Pauta de doble antiagregación según tipo de evento cardiovascular índice (se aportan los porcentajes por tipo de evento)

	Total	AAS+ clopidogrel	AAS+ nuevos antiagregantes	p valor*
SCACEST, n (%)	506 (100)	136 (29,6)	370 (73,1)	< 0,001
SCASEST, n (%)	477 (100)	282 (59,1)	195 (40,9)	0,006
Angina, n (%)	274 (100)	237 (86,5)	37 (13,5)	< 0,001
Otros**, n (%)	70 (100)	62 (88,6)	8 (11,4)	< 0,001

Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

*Los p valores significativos se resaltan en negrita; **Otros: hace referencia a otras indicaciones de angioplastia y doble antiagregación no incluidas en los apartados anteriores

En relación a los antecedentes gastrointestinales, un 19,7% (261/1327) de los pacientes tenía antecedentes gastrointestinales previos, siendo la hemorragia digestiva el más común (8,9%) y para el que se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo más frecuente en los pacientes en tratamiento con clopidogrel respecto a los nuevos fármacos (11,3% vs 6,1%; $p = 0,001$). De los 118 pacientes con antecedente de hemorragia digestiva previa, en el 69,5% de los casos fue una hemorragia digestiva baja. Todos los antecedentes gastrointestinales recogidos en el estudio fueron significativamente más frecuentes en el grupo de doble antiagregación basada en clopidogrel, excepto la úlcera péptica, cuya frecuencia fue similar en ambos grupos (6,1%

en el grupo de clopidogrel vs 5,2% en el de nuevos antiagregantes; $p = 0,554$). En la **Tabla 23** se muestran las frecuencias de los antecedentes gastrointestinales.

Tabla 23. Antecedentes gastrointestinales según terapia

	Total (N=1327)	Clopidogrel (n=717)	Nuevos antiagregantes (n=610)	p valor*
Hemorragia digestiva, n (%)	118 (8,9)	81 (11,3)	37 (6,1)	0,001
Neoplasia digestiva, n (%)	34 (2,6)	25 (3,5)	9 (1,5)	0,023
Angiodisplasia, n (%)	9 (0,7)	8 (1,1)	1 (0,2)	0,044
Úlcera péptica, n (%)	76 (5,7)	44 (6,1)	32 (5,2)	0,554
Diverticulosis, n (%)	107 (8,1)	76 (10,6)	31 (5,1)	<0,001

*Test de Fisher. Los p valores significativos se resaltan en negrita

5.2 Eventos gastrointestinales en el seguimiento

Durante el seguimiento, el *endpoint primario* (aparición de eventos gastrointestinales mayores y/o menores) fue más frecuente en el grupo en tratamiento con doble antiagregación basada en clopidogrel que el basado en nuevos antiagregantes (35,1% vs 23,0%; $p < 0,001$). La incidencia de eventos gastrointestinales mayores (hemorragia gastrointestinal) fue similar en ambos grupos de tratamiento (3,5% doble antiagregación con clopidogrel vs 3,3% nuevos antiagregantes; $p = 0,880$); sin embargo, los eventos gastrointestinales menores (anemia y ferropenia) fueron más frecuentes en el grupo de doble antiagregación basada en clopidogrel (31,7% vs 19,7%; $p < 0,001$) (**Tabla 24**).

La tasa de incidencia para cualquier evento gastrointestinal (mayores o menores) fue de 227,4 y de 434,3 casos nuevos por cada 1000 personas-año para nuevos antiagregantes y clopidogrel, respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de incidencia de eventos gastrointestinales mayores fue de 27,7 casos nuevos por cada 1000 personas-año para el grupo de nuevos antiagregantes y de 33,3 para el grupo de clopidogrel ($p = 0,649$). La tasa de incidencia para eventos gastrointestinales menores fue de 194,9 casos nuevos por cada 1000 personas-año para nuevos antiagregantes y de 391,2 para clopidogrel ($p < 0,001$).

Tabla 24. Incidencia de eventos gastrointestinales según grupo de tratamiento

	Total (n=1327)	AAS+ clopidogrel (n = 717)	AAS + nuevos antiagregantes (n = 610)	p valor*
Cualquier evento GI (evento GI mayor o menor), n (%)	392 (29,5)	252 (35,1)	140 (23,0)	<0,001
Evento GI mayor, n (%)	45 (3,4)	25 (3,5)	20 (3,3)	0,880
Eventos GI menores (global), n (%)	347 (26,1)	227 (31,7)	120 (19,7)	<0,001
Evento GI menor (anemia), n (%)	297 (22,4)	201 (28,0)	96 (15,7)	<0,001
Evento GI menor (ferropenia), n (%)	50 (3,7)	26 (3,6)	24 (3,9)	0,775

Abreviaturas: GI: gastrointestinal, AAS: ácido acetil salicílico

*Los p valores significativos se resaltan en negrita

Considerando el tiempo hasta el evento, las curvas de Kaplan-Meier evidencian diferencias estadísticamente significativas según tipo de tratamiento para el desarrollo de anemia, pero no para hemorragia digestiva, como se observa en las **Figuras 24 y 25**.

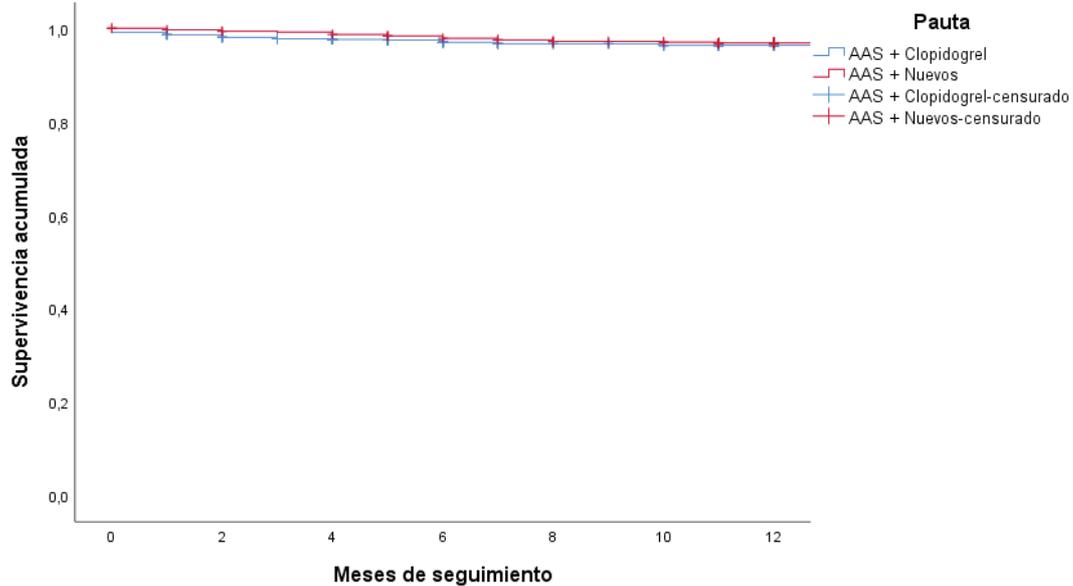


Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la aparición de evento gastrointestinal mayor a lo largo del seguimiento de 12 meses, según tipo de pauta antiagregante (AAS + clopidogrel o AAS + nuevos antiagregantes) ($p=0,662$)

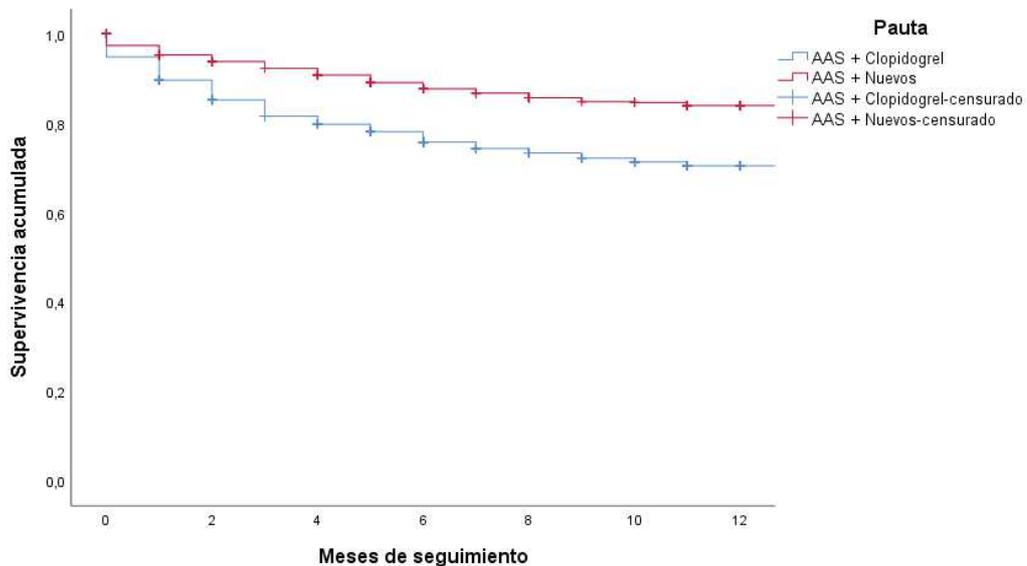


Figura 25. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la aparición de anemia a lo largo del seguimiento de 12 meses, según tipo de pauta antiagregante (AAS + clopidogrel o AAS + nuevos antiagregantes) ($p<0,001$)

Mediante modelos de regresión de Cox, se ha calculado también el riesgo relativo de que ocurra un evento en un momento dado del seguimiento. A pesar de las diferencias iniciales en la aparición de eventos gastrointestinales entre ambos grupos de tratamiento, tras ajustar por los principales factores de confusión (edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson, tratamiento anticoagulante, tratamiento con IBP, riesgo gastrointestinal previo, antecedente de anemia ferropénica), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al riesgo de eventos gastrointestinales (**Tabla 25**).

Tabla 25. Hazard ratio cruda y ajustada de eventos gastrointestinales para doble antiagregación con nuevos antiagregantes vs clopidogrel

	HR cruda (IC 95%)	p valor	HR ajustada* (IC 95%)	p valor**
Cualquier evento GI (evento GI mayor o menor), n (%)	0,572 (0,465–0,704)	< 0,001	0,946 (0,747–1,199)	0,645
Evento GI mayor, n (%)	0,877 (0,487–1,579)	0,662	1,052 (0,526–2,105)	0,886
Eventos GI menores (global), n (%)	0,546 (0,437–0,681)	< 0,001	0,923 (0,717–1,189)	0,536
Evento GI menor (anemia), n (%)	0,495 (0,388–0,632)	<0,001	0,878 (0,668–1,155)	0,353
Evento GI menor (ferropenia), n (%)	1,014 (0,582–1,767)	0,960	1,110 (0,582–2,120)	0,751

Abreviaturas: GI: gastrointestinal, HZ: hazard ratio, IC: intervalo de confianza

* Ajustada por edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson, tratamiento anticoagulante, tratamiento con IBP, riesgo gastrointestinal previo, antecedente de anemia ferropénica

** Los p valores significativos se resaltan en negrita

5.2.1 Eventos gastrointestinales mayores

Un total de 45 (3,4%) pacientes presentaron un evento gastrointestinal mayor en el seguimiento. El tiempo medio hasta el desarrollo del evento fue de $4,3 \pm 3,4$ meses. En la mayor parte de los casos fue una hemorragia digestiva baja (66,7%, 30/45), en un 26,7% (12/45) se trató de una hemorragia digestiva alta y en el 6,7% (3/45), una hemorragia de origen oscuro. Las causas del sangrado se exponen en la **Tabla 26**, siendo las erosiones-úlceras pépticas el origen más frecuente de la hemorragia digestiva alta y el sangrado hemorroidal, de la baja. Casi la mitad de los pacientes con hemorragia digestiva precisó transfusión sanguínea (21/45; 46,7%) y el 60% (27/45) de ellos recibió también hierro intravenoso, sin diferencias en cuanto a grupos de tratamiento (transfusión: 48,0% clopidogrel vs 45,0% nuevos antiagregantes; $p=1,00$; hierro intravenoso: 68,0% clopidogrel vs 50% nuevos antiagregantes; $p = 0,241$).

De los 45 pacientes que presentaron un evento gastrointestinal mayor, el 20% (9/45) tenía antecedente de evento hemorrágico previo y, todos ellos, pertenecían al grupo de pacientes tratados con doble antiagregación basada en clopidogrel (36% del grupo de clopidogrel con evento hemorrágico presentaba antecedente de hemorragia gastrointestinal previa vs 0% del grupo de nuevos antiagregantes; $p= 0,002$). Todos los eventos hemorrágicos previos fueron hemorragia digestiva baja y, en el 88,9% (8/9) de los casos el nuevo evento fue también una hemorragia digestiva baja.

Un total de 347 pacientes (26,1%) presentaron un evento gastrointestinal menor durante el seguimiento.

Tabla 26. Localización y causa del sangrado gastrointestinal

Localización	Etiología	n (%)
Hemorragia digestiva alta		12 (26,7)
	Síndrome de Mallory–Weiss	1
	Úlcera gástrica	2
	Neoplasia gástrica	1
	Lesiones vasculares gástricas	2
	Erosiones gastroduodenales	3
	Lesiones vasculares duodenales	2
	Otros	1
Hemorragia digestiva baja		30 (66,7)
	Origen hemorroidal	6
	Diverticular	4
	Colitis isquémica	4
	Neoplasia colorrectal	4
	Angiodisplasias	4
	Otros*	6
	Desconocido	2
Hemorragia digestiva de origen oscuro		3 (6,7)

*4 casos post-polipectomía, 1 caso post-biopsia colónica y 1 caso sin identificar la causa macroscópica del sangrado

5.3 Eventos globales durante el seguimiento

La incidencia global de los eventos a estudio fue también más frecuente en el grupo de doble antiagregación basada en clopidogrel, con respecto a los nuevos antiagregantes (45,0% vs 33,9%; $p < 0,001$). Como se muestra en la **Tabla 27**, la incidencia de eventos gastrointestinales mayores y eventos hemorrágicos no digestivos fue similar en ambos grupos, sin embargo, en el grupo de clopidogrel se registraron significativamente más eventos gastrointestinales menores, eventos isquémicos y muerte.

Tabla 27. Eventos durante el seguimiento según grupo de tratamiento

	Total (N = 1327)	AAS+ clopidogrel (n = 717)	AAS + nuevos antiagregantes (n = 610)	p valor***
Evento GI mayor, n (%)	45 (3,4)	25 (3,5)	20 (3,3)	0,880
Eventos GI menores, n (%)	347 (26,1)	227 (31,7)	120 (19,7)	<0,001
Evento hemorrágico no GI*, n (%)	114 (8,6)	56 (7,8)	58 (9,5)	0,281
Eventos isquémicos**, n (%)	131 (9,9)	82 (11,4)	49 (8,0)	0,042
Muerte	23 (1,7)	21 (2,9)	2 (0,3)	<0,001

Abreviaturas: GI: gastrointestinal, AAS: ácido acetil salicílico

*Ver Tabla 28

**Ver Tabla 29

*** Los p valores significativos se resaltan en negrita

5.3.1 Eventos hemorrágicos no gastrointestinales

Un total de 114 (8,6%) pacientes presentaron algún evento hemorrágico no gastrointestinal en el seguimiento. Entre los eventos hemorrágicos no digestivos, el más frecuente fue la epistaxis (33,3%), seguida de la hematuria (25,4%) y la aparición de hematoma (21,9%), sin diferencias según grupo de tratamiento (**Tabla 28**).

Tabla 28. Eventos hemorrágicos no gastrointestinales en el seguimiento

	Total (n = 114)	Clopidogrel- DAP (n = 56)	Nuevos antiagregantes-DAP (n = 58)	p valor
Epistaxis, n (%)	38 (33,3)	19 (33,9)	19 (32,8)	1,000
Hematuria, n (%)	29 (25,4)	15 (26,8)	14 (24,1)	1,000
Hematoma, n (%)	25 (21,9)	12 (21,4)	13 (22,4)	0,831
Hemorragia intracraneal, n (%)	6 (5,3)	4 (7,1)	2 (3,4)	0,434
Otros, n (%)	16 (14,0)	6 (10,7)	10 (17,2)	0,421

Abreviaturas: DAP: doble antiagregación plaquetaria

5.3.2 Eventos isquémicos

Durante el seguimiento, 131 (9,9%) pacientes presentaron un nuevo evento isquémico, siendo el más frecuente la aparición de angina (54,2%), seguida del SCASEST (22,9%). El tiempo medio hasta el desarrollo del evento isquémico fue de $3,9 \pm 3,4$ meses. El tipo de eventos isquémicos se reflejan en la **Tabla 29**.

Tabla 29. Eventos isquémicos en el seguimiento

	Total <i>(n = 131)</i>	Clopidogrel-DAP <i>(n = 82)</i>	Nuevos antiagregantes-DAP <i>(n = 49)</i>	p valor
Angina, n (%)	71 (54,2)	44 (53,7)	27 (55,1)	1,000
SCASEST, n (%)	30 (22,9)	19 (23,2)	11 (22,4)	1,000
SCACEST, n (%)	9 (6,9)	7 (8,5)	2 (4,1)	0,078
Ictus, n (%)	9 (6,9)	3 (3,7)	6 (12,2)	0,483
Otros*, n (%)	12 (9,2)	9 (11)	3 (6,1)	0,533

Abreviaturas: SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST, DAP: doble antiagregación plaquetaria

*Otros: embolismo periférico, tromboembolismo pulmonar

5.4 Tratamiento con IBP y doble antiagregación después de un evento gastrointestinal mayor

Tras iniciar la doble antiagregación plaquetaria, un 93,3% de pacientes recibieron tratamiento concomitante con IBP. En el grupo de pacientes que presentaron una hemorragia digestiva durante el seguimiento, en el momento del evento, el 86,7% se encontraba en tratamiento con IBP (91,7% de los pacientes con hemorragia digestiva alta, 83,3% con hemorragia digestiva baja y el 100% de los pacientes que presentaron una hemorragia de origen oscuro, sin diferencias entre origen alto y bajo; $p = 0,655$).

Entre los pacientes que presentaron una hemorragia gastrointestinal, la doble antiagregación se mantuvo, durante y tras el evento hemorrágico, en el 53,3% de los casos. En el 44,4%, la doble antiagregación se suspendió, sin diferencias en cuanto a grupos de tratamiento (44,0% [11/25] clopidogrel vs 45,0% [9/20] nuevos antiagregantes; $p = 1,000$), como se muestra en la **Figura 26**. En ambos grupos de tratamiento, en la mayor parte de los casos se suspendió únicamente un antiagregante (63,6% en el grupo

de clopidogrel y 88,9% en el grupo de nuevos antiagregantes; $p= 0,319$). Después del evento gastrointestinal, un 63,6% de los pacientes que habían suspendido la doble antiagregación con clopidogrel, continuaron el tratamiento con un único antiagregante; mientras que la mayor parte de pacientes que suspendieron la doble antiagregación en el grupo de nuevos antiagregantes (66,7%), reiniciaron el tratamiento con dos antiagregantes. Aunque el reinicio del tratamiento con doble antiagregación fue más frecuente en el grupo de nuevos antiagregantes, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (66,7% en el grupo de nuevos antiagregantes vs 36,4% en el grupo de clopidogrel; $p= 0,370$)

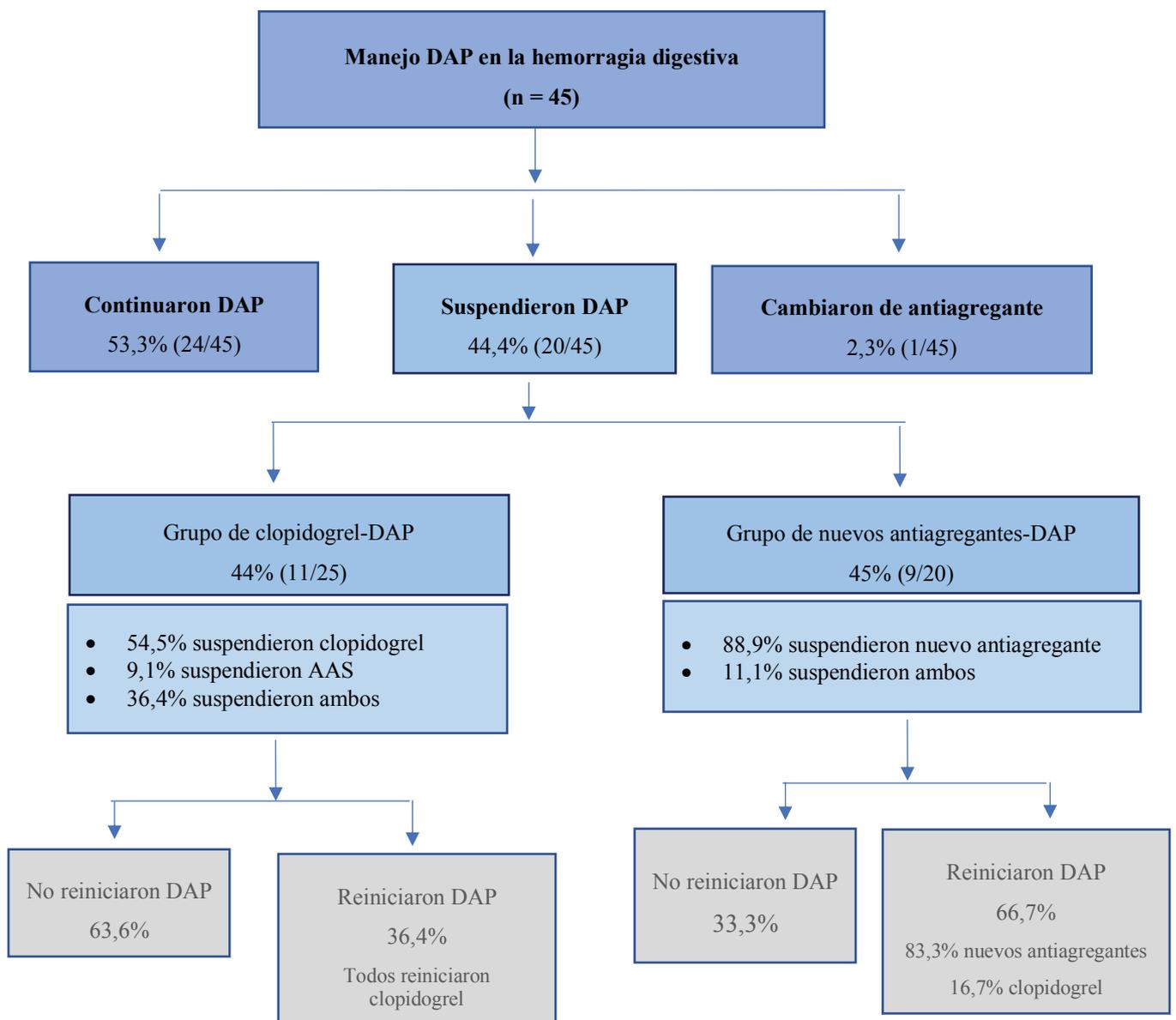


Figura 26. Manejo de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con hemorragia digestiva

Abreviaturas: DAP: doble antiagregación plaquetaria

Los pacientes que presentaron el evento hemorrágico en los primeros 6 meses post-angioplastia reiniciaron con mayor frecuencia el tratamiento con respecto a aquellos en los que el evento apareció más allá de los 6 meses post-angioplastia, sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación estadística (61,5% [8/13] en el grupo de evento hemorrágico en los primeros 6 meses post-angioplastia vs 28,6% [2/7] en el grupo de evento hemorrágico > 6 meses; $p = 0,350$). El tiempo medio hasta el reinicio del tratamiento fue de 6,8 +/- 7,3 días.

Tras 15 meses de seguimiento, únicamente el 54,3% (721/1327) de los pacientes incluidos en el estudio suspendieron el tratamiento con doble antiagregación. La mayor parte de pacientes que suspendieron la doble antiagregación, continuaron el tratamiento con IBP (83,2%; 600/721).

5.5 Muerte

Durante el seguimiento, 23 pacientes fallecieron (1,7%) y, casi la mitad de ellos (47,8%; 11/23), debido a un evento isquémico; 43,5% (10/23) por un evento no isquémico y no hemorrágico y un 8,7% (2/23) por un evento hemorrágico. Solo un paciente falleció como consecuencia de una hemorragia digestiva.

6. DISCUSIÓN

La doble antiagregación plaquetaria ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo (26) y, en la actualidad, los nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor) han demostrado ser superiores a clopidogrel en combinación con AAS (54,60). El riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado a clopidogrel ha sido demostrado y ampliamente estudiado, especialmente en pacientes con edad avanzada y en combinación con otros fármacos lesivos a nivel gastrointestinal (principalmente AINE y AAS) (164,166); sin embargo, falta evidencia sobre el riesgo de hemorragia digestiva asociado a prasugrel y ticagrelor (173). A pesar de que los estudios de registro evidenciaron un incremento del riesgo hemorrágico global de estos antiagregantes con respecto a clopidogrel (54,60), los estudios posteriores han arrojado resultados contradictorios. De este modo, en algunos de ellos se ha evidenciado un incremento del riesgo hemorrágico asociado a las nuevas moléculas (172,257–260), mientras que en otros no se han encontrado diferencias con respecto a clopidogrel (59,261–266). Las principales limitaciones en la interpretación de los resultados radican en la gran variabilidad de definiciones utilizadas para caracterizar los eventos hemorrágicos y en la falta de estudios específicamente diseñados para evaluar el riesgo de hemorragia digestiva (95,106,109,172). A pesar de la falta de evidencia firme, el potencial incremento del riesgo hemorrágico asociado a los nuevos antiagregantes en comparación con clopidogrel se ha trasladado a la práctica clínica habitual, donde estos fármacos se utilizan en pacientes seleccionados, en general, más jóvenes y con menos comorbilidades(106,267). Debido, fundamentalmente, a su supuesto mayor potencial hemorrágico, paradójicamente estos fármacos se utilizan con menos frecuencia en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, es decir, aquellos que más podrían beneficiarse de su efecto. Por otra parte, el manejo de la antiagregación plaquetaria en pacientes con hemorragia digestiva continúa siendo un reto en la práctica clínica habitual, puesto que siempre es necesario analizar minuciosamente el beneficio-riesgo de la suspensión o mantenimiento del tratamiento(186). Esta falta de evidencia sobre el riesgo hemorrágico gastrointestinal asociado a estos nuevos fármacos motivó la realización de este estudio con el objetivo de determinar el riesgo y tipo de eventos gastrointestinales en

pacientes en tratamiento con doble antiagregación, en función del tipo de antiagregante utilizado.

6.1 Características basales de los pacientes en tratamiento con doble antiagregación

Los resultados de este estudio, en concordancia con lo descrito en estudios previos, demuestran que las características de los pacientes que reciben doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes difieren significativamente de aquellos que reciben doble antiagregación basada en clopidogrel(64,106,267,268). En nuestro estudio, los pacientes tratados con nuevos antiagregantes fueron de media 10 años más jóvenes que aquellos tratados con clopidogrel (edad media 61,5 años en el grupo de nuevos antiagregantes vs 71,4 en el grupo de clopidogrel, $p < 0,001$). Así, Danchin et al analizaron los datos relativos al SCASEST provenientes de 12 registros europeos, evidenciando que los pacientes que recibían doble antiagregación basada en clopidogrel eran los de mayor edad, seguidos de aquellos que recibían ticagrelor, siendo los más jóvenes aquellos tratados con prasugrel (106). Los resultados del registro griego GRAPE fueron similares (edad media clopidogrel 65,3 años vs edad media ticagrelor 60,1 vs edad media prasugrel 56,9; respectivamente)(69).

En concreto, en el registro MULTIPRAC que incluye pacientes de 9 países europeos tratados pre-hospitalariamente con prasugrel o clopidogrel, la media de edad en el grupo de clopidogrel fue de 66,8 con respecto a 57,1 años en el de prasugrel ($p < 0,0001$)(269). El estudio se realizó entre 2011 y 2013, evidenciando una tendencia temporal a incrementar el número de pacientes tratados con prasugrel. Además, hasta un 49% de los pacientes tratados con clopidogrel pre-hospitalización recibieron prasugrel al alta. Otros estudios provenientes de registros contemporáneos como el sueco SCAAR, muestran una diferencia menor en la edad de los pacientes según grupo de tratamiento (edad media de 67 años clopidogrel vs 65 prasugrel, $p < 0,001$)(270). Por otra parte, en un estudio prospectivo de práctica clínica realizado en Israel se evidenció que los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con clopidogrel eran significativamente mayores que aquellos tratados con nuevos antiagregantes (clopidogrel: edad media 69 vs nuevos antiagregantes: edad media 59, $p < 0,001$)(64). Además, en el análisis multivariante, la

edad igual o superior a 75 años con respecto a la edad inferior a 65, fue un factor de riesgo independiente para la infrautilización de nuevos antiagregantes. Este resultado coincide con el evidenciado previamente en el registro italiano EYESHOT, en el que la edad mayor o igual a 75 años fue un factor de riesgo independiente asociado a la no prescripción de nuevos antiagregantes (OR 0,28; IC95% 0,22–0,36; $p < 0,0001$)(68). Del mismo modo, en el registro español ACHILLES, los pacientes tratados con clopidogrel fueron de mayor edad que aquellos tratados con nuevos antiagregantes (edad media clopidogrel 69,1 vs edad media nuevos antiagregantes: 60,4; $p < 0,001$) y con un peor perfil cardiovascular(67).

En un estudio estadounidense de práctica clínica habitual en el que se incluyeron pacientes tratados con nuevos antiagregantes, aquellos que recibieron prasugrel fueron de media más jóvenes que los tratados con ticagrelor (58,6 años vs 64,1; $p < 0,001$)(65). Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio, donde de forma estadísticamente significativa los pacientes tratados con prasugrel fueron más jóvenes que los que recibieron ticagrelor (edad media 56,6 vs 62,5; $p < 0,001$). Asimismo, en el registro europeo RENAMI, que pretende comparar la doble antiagregación basada en prasugrel con respecto a ticagrelor en práctica clínica habitual, el porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue superior en el grupo de ticagrelor (ticagrelor: 17,8% vs prasugrel: 5,7%; $p < 0,0001$)(66).

En nuestro estudio, al igual que en el de Danchin et al y el registro ACHILLES, los pacientes con edad avanzada tienen más comorbilidades y un mayor riesgo cardiovascular(67,106). De forma paradójica, los pacientes con mayor riesgo cardiovascular están siendo tratados mayoritariamente con doble antiagregación basada en clopidogrel, que ha demostrado ser menos eficaz que los nuevos antiagregantes(54,60,64,268).

La tendencia a utilizar con menos frecuencia los nuevos antiagregantes en pacientes de mayor edad puede justificarse por los resultados de los estudios iniciales de registro de los nuevos antiagregantes. Así, en el estudio TRITON, el tratamiento con prasugrel en pacientes con edad igual o superior a 75 años se asoció con un riesgo incrementado de hemorragia con respecto al beneficio cardiovascular (54). De hecho, las guías de práctica clínica recomiendan evitar su utilización en este subgrupo de

pacientes(30,271) y, en caso de ser preciso, disminuir la dosis a la mitad (5 mg/día)(62). En el caso de ticagrelor, no hubo diferencias en el beneficio neto en relación con la edad, si bien el riesgo hemorrágico parecía ser superior en pacientes ancianos(60). No obstante, las guías actuales recomiendan ticagrelor en lugar de clopidogrel independientemente de la edad de los pacientes, siempre que no exista contraindicación (62). A pesar de ello, algunos autores destacan que la población de edad avanzada está infrarrepresentada en estos estudios (un 13% y 15%, para estudios TRITON y PLATO, respectivamente), por lo que las conclusiones son difíciles de extrapolar a la práctica clínica habitual(72), donde el grupo de pacientes con edad mayor o igual a 75 años supone más de un 25% de los casos en algunos estudios (38,4% para SCASEST y 25,5% para SCACEST) (272). El creciente interés por este subgrupo de pacientes ha llevado a la realización de múltiples estudios, si bien los resultados obtenidos no son homogéneos. Así, el estudio Elderly-ACS 2 es un ensayo clínico realizado en pacientes mayores de 74 años en el que se aleatorizaron a recibir clopidogrel o prasugrel a dosis reducida(273). En este estudio no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares (HR 1,007; IC 95% 0,78-1,30; p= 0,955) con un incremento del riesgo hemorrágico en el grupo de prasugrel, si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (OR 1,5; IC 0,85-3,16; p= 0,18). En el ensayo clínico POPular AGE realizado en pacientes con SCASEST, el beneficio neto de la doble antiagregación con clopidogrel fue no inferior con respecto a ticagrelor, con un riesgo hemorrágico significativamente menor (18% vs 24%; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,94; p=0,02 para superioridad) (74,75). Por otra parte, los datos provenientes de un registro alemán evidencian que en pacientes con SCACEST y edad superior o igual a 75 años, la doble antiagregación basada en ticagrelor con respecto a clopidogrel, disminuye de forma significativa el riesgo de eventos isquémicos sin diferencias en el riesgo hemorrágico(73). En base a la disparidad de resultados podemos deducir que la edad, de forma aislada, no debería ser un factor limitante para la utilización de nuevos antiagregantes. Algunos autores sugieren la necesidad de estratificar de forma más precisa el riesgo hemorrágico en ancianos(72).

Por otra parte, conviene destacar que el riesgo hemorrágico e isquémico puede ser variable a lo largo del tiempo. Crimi G et al evaluaron el riesgo isquémico y hemorrágico en pacientes mayores de 74 años durante un año comparando el tratamiento con prasugrel a dosis bajas con respecto a clopidogrel(274). Los eventos isquémicos fueron más frecuentes que los hemorrágicos y, la mitad de ellos, ocurrieron en los primeros 30 días

tras el evento índice. La mayoría de las complicaciones hemorrágicas (2/3) ocurrieron después del primer mes, al igual que en nuestro estudio, donde el tiempo medio hasta la aparición de un evento hemorrágico gastrointestinal fue de 4,3 meses. En el estudio de Crimi G et al, los eventos isquémicos fueron superiores en el grupo de clopidogrel a partir del cuarto día y durante todo el seguimiento (p ajustada $< 0,001$), mientras que no hubo diferencias en la incidencia de eventos hemorrágicos durante el primer mes (p ajustada = 0,35), pero, a partir del día 30, el riesgo fue superior para el grupo de prasugrel (p ajustada $< 0,001$). En base a estos resultados se puede plantear una estrategia de desescalada de tratamiento en pacientes con alto riesgo hemorrágico, si bien son necesarios más estudios(72).

En cuanto a las comorbilidades, en general, los pacientes de mayor edad suelen presentar más comorbilidades(73). En nuestro estudio los pacientes tratados con clopidogrel presentaban significativamente más comorbilidad que aquellos tratados con nuevos antiagregantes. Estos resultados coinciden con la mayoría de los estudios(64,68,69,106), si bien en algunos como el registro BREMEN, no se evidenciaron diferencias significativas en el perfil de riesgo cardiovascular entre pacientes tratados con doble antiagregación basada en ticagrelor o clopidogrel; o el registro APATHY en el que no se evidenciaron diferencias en relación con la presencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes mellitus, evento isquémico previo...) entre los pacientes tratados con clopidogrel y aquellos que recibieron nuevos antiagregantes (73,275). Además de las comorbilidades más frecuentes incluidas en los estudios, hemos analizado la frecuencia de patologías digestivas que incrementan el riesgo hemorrágico, como la presencia de diverticulosis o el antecedente de úlcera péptica, así como la utilización concomitante de fármacos anticoagulantes que incrementan el riesgo de sangrado. En nuestro estudio, los pacientes tratados con clopidogrel presentan un mayor riesgo gastrointestinal previo y una mayor frecuencia de tratamiento con anticoagulantes. Esta tendencia a evitar el tratamiento con nuevos antiagregantes en pacientes con alto riesgo hemorrágico se basa en las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica (30,61,62).

Por tanto, parece que la menor utilización de nuevos antiagregantes en pacientes de edad avanzada y con más comorbilidades se justifica por el teórico incremento del riesgo hemorrágico, además, en nuestro estudio los pacientes con mayor riesgo de sangrado (antecedente de hemorragia digestiva o factores predisponentes o tratamiento

con anticoagulantes) son tratados, generalmente, con clopidogrel. Sin embargo, es preciso analizar las definiciones de hemorragia y tener en cuenta que los riesgos, isquémico y hemorrágico, no permanecen estables a lo largo del tiempo.

6.2 Riesgo hemorrágico

La superioridad en el tratamiento y prevención de eventos isquémicos de los nuevos antiagregantes ha sido ampliamente demostrada(54,60). Sin embargo, la evidencia sobre el riesgo y tipo de eventos hemorrágicos, concretamente los gastrointestinales, es más escasa y heterogénea. No obstante, la importancia de los mismos resulta crucial, ya que en los estudios cardiológicos el sangrado es la principal complicación no isquémica en pacientes con síndrome coronario agudo y se ha asociado con un peor pronóstico, incrementando el riesgo de mortalidad, especialmente en los primeros 30 días tras el evento cardiovascular índice (96,98,101). En cuanto al origen del sangrado, el más frecuente es el tracto gastrointestinal y su aparición también incrementa la mortalidad, generalmente como consecuencia de empeorar la evolución del evento cardiovascular (suspensión de beta-bloqueantes, modificación de la antiagregación, efecto hemodinámico de la anemia...) (95,96,101–104). Los resultados de nuestro estudio ratifican la importancia de los eventos gastrointestinales en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que más de uno de cada cuatro pacientes (29,5%) presentó al menos un evento gastrointestinal durante el seguimiento.

Se estima que, aproximadamente, un 15% de los pacientes sometidos a una angioplastia coronaria percutánea tienen un riesgo elevado de sangrado global(97). En nuestra cohorte, considerando específicamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal en base a los criterios del estudio (lesión gastrointestinal predisponente y/o antecedente de hemorragia digestiva), casi un 20% de los pacientes pueden considerarse de alto riesgo, es decir, se ha incluido un porcentaje elevado de población de alto riesgo hemorrágico. La valoración del riesgo hemorrágico en pacientes con síndrome coronario agudo resulta fundamental para decidir el tipo de pauta antiagregante (30) y, en la actualidad, se dispone de varias herramientas. Así, las escalas clásicas de riesgo hemorrágico (GRACE y CRUSADE) son ampliamente utilizadas en práctica habitual y ensayos clínicos, aunque

en algunos estudios se sugiere que podrían no ser tan útiles en la predicción de eventos hemorrágicos en algunas poblaciones como los ancianos que, además, constituyen el grupo de pacientes con más comorbilidades y riesgo de complicaciones asociadas (276).

Por otra parte, se han intentado establecer escalas para estandarizar la valoración del riesgo hemorrágico a largo plazo en el momento de iniciar la doble antiagregación, entre las que destaca el PRECISE-DAPT score, que valora edad, función renal, hemoglobina, leucocitos y antecedente de hemorragia espontánea previa(61). Cabe destacar que estas escalas valoran el riesgo hemorrágico global y no específicamente el riesgo gastrointestinal. Así, los ítems valorados pueden tener un valor marginal en el riesgo hemorrágico digestivo, mientras que otros antecedentes que han demostrado incrementar el riesgo hemorrágico gastrointestinal no se incluyen en estos scores. En este sentido, el tratamiento asociado con fármacos gastrolesivos como AINE, anticoagulantes o esteroides incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de hemorragia digestiva alta y baja (134,142). Otros factores de riesgo conocidos serían el antecedente de úlcera péptica o la infección por *Helicobacter pylori* (124,133,181). Asimismo, el antecedente de hemorragia gastrointestinal previa parece ser el principal factor de riesgo de recurrencia (OR 5,0) (180). En este sentido, algunos de los scores de riesgo hemorrágico utilizados en cardiología (ACTION, CRUSADE o PARIS), no valoran los principales factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal, como el antecedente de hemorragia previa o el tratamiento anticoagulante asociado (277) y, dado que la causa más frecuente de sangrado en estos pacientes es la gastrointestinal, habría que plantearse si estos son los mejores scores para valorar el riesgo hemorrágico. En nuestro estudio se ha caracterizado a los pacientes como "alto riesgo hemorrágico" (riesgo gastrointestinal previo) si tenían antecedente de hemorragia gastrointestinal o lesiones en el tracto digestivo que se asocian con un incremento del riesgo hemorrágico (neoplasia, úlcera, angiodisplasias, diverticulosis) (181–183). No obstante, es necesario destacar que los tratamientos asociados (fármacos gastrolesivos, anticoagulantes...) no se han utilizado para clasificar a los pacientes como subgrupo de alto riesgo hemorrágico, ya que el objetivo principal del estudio no fue caracterizar el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con doble antiagregación.

Además de las limitaciones de las escalas de riesgo hemorrágico, cabe destacar su infrutilización en práctica clínica para guiar la toma de decisiones, como muestra el

estudio EYESHOT, en el que se evidenció que los scores de riesgo hemorrágico solo se utilizaron en un 8,1% de los casos (86). Por tanto, la primera limitación que encontramos en la valoración del riesgo hemorrágico gastrointestinal asociado a la doble antiagregación reside en la variabilidad de las escalas utilizadas y en la baja especificidad para caracterizar el riesgo específico de hemorragia gastrointestinal.

En cuanto al riesgo hemorrágico en función de la pauta antiagregante, en nuestro estudio no se encontraron diferencias en el riesgo de sangrado gastrointestinal entre la doble antiagregación basada en clopidogrel y la basada en nuevos antiagregantes. Estos resultados coinciden con los evidenciados en algunos estudios previos(59,261–266), pero difieren de otros(54,60,172,257–259). La heterogeneidad en los resultados de los estudios se debe fundamentalmente a diferencias metodológicas que dificultan notablemente la extrapolación de los mismos y las comparaciones.

En primer lugar, la mayoría de los estudios analizan la hemorragia como un objetivo secundario, siendo el objetivo primario el riesgo de eventos isquémicos(172,278). En este sentido, los registros incluyen información detallada sobre los eventos isquémicos, pero faltan datos sobre los hemorrágicos(106). En general, los autores se centran en la gravedad de los eventos hemorrágicos sin aportar información sobre otras características fundamentales como la localización del sangrado, el tratamiento, la necesidad de transfusión..., datos clave para asegurar la comparabilidad de resultados. En muchos de los registros solo se recogen datos sobre eventos hemorrágicos mayores y, en general, se analiza el riesgo de sangrado global (epistaxis, hemorragia intracraneal, hematuria...) y no específicamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Así, en el estudio de registro PLATO, se evaluó el riesgo hemorrágico global, en función de si estaba asociado o no con la angioplastia, y se valoró principalmente el sangrado mayor o fatal (60). Del mismo modo, en el estudio TRITON se analiza el riesgo global de sangrado, nuevamente en función de su relación con la angioplastia, pero sin especificar el riesgo gastrointestinal(54). Quinlan et al analizaron la variabilidad en las definiciones de hemorragia en los ensayos clínicos, evidenciando que todos ellos incluían información sobre eventos hemorrágicos mayores, en general, haciendo referencia al sangrado intracraneal, siendo los datos sobre hemorragia menor más escasos(109). En estudios de práctica clínica habitual se sigue un patrón similar. En el estudio

estadounidense de Larmone C et al, se recogen nuevamente eventos hemorrágicos globales y sangrado mayor(65). En el registro GRAPE, sin embargo, se recogen eventos hemorrágicos de cualquier gravedad, si bien son un objetivo secundario del estudio y no se hace referencia específicamente al sangrado gastrointestinal(69). Danchin et al analizaron las características de los pacientes incluidos en los principales registros europeos de práctica clínica y manejo del síndrome coronario agudo(106). De los 12 registros analizados, solo ocho incluyeron información sobre eventos hemorrágicos mayores, solo cuatro aportaron datos sobre sangrado fatal o que amenaza la vida y el sangrado menor se reportó únicamente en tres de ellos. En este estudio también se evidenció que el seguimiento temporal de los pacientes y, por tanto, la información relativa al riesgo hemorrágico varía notablemente. Así, la mayoría de los estudios aportan datos sobre los eventos hemorrágicos durante la hospitalización, mientras que solo dos de ellos recogen datos hasta 30 días y, únicamente en un estudio se dispone de información a largo plazo.

En segundo lugar, además de la escasa información sobre los eventos hemorrágicos, la heterogeneidad en la definición de hemorragia dificulta las comparaciones. Así, en cada estudio se emplea una definición distinta de sangrado(107), incluso en algunos estudios ni se aporta información sobre la definición de hemorragia, como en el registro italiano BLITZ-4(279), el registro español DIOCLES (280), el suizo SPUM-ACS(281) o el británico(282). Homogeneizar las definiciones de hemorragia resulta fundamental para poder extrapolar resultados o realizar comparaciones, ya que en función del tipo de definición que se utilice la tasa de sangrado puede variar significativamente. Así, en un estudio en pacientes con SCASEST en el que se comparaba la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y heparina sódica, la tasa de sangrado variaba del 9,7% al 2,7%, utilizando criterios TIMI y GUSTO, respectivamente(108). Los criterios TIMI utilizan principalmente variables analíticas, mientras que los GUSTO se basan en datos clínicos (105), lo que explica la variabilidad en el número y características de los eventos hemorrágicos en función del tipo de definición empleada.

Para intentar estandarizar los resultados de los estudios y permitir la comparación se propusieron los criterios BARC para eventos hemorrágicos, que incluyen tanto datos clínicos como analíticos(95). No obstante, en un trabajo posterior se evidenció que

persistía una gran heterogeneidad entre estudios en las tasas de hemorragia basadas en estos criterios. Esto fue especialmente significativo en los eventos BARC 2. Los autores sugieren que puede deberse a una interpretación subjetiva de la definición BARC 2, ya que incluye pacientes con cualquier signo de hemorragia que precise actuación médica u hospitalización, por lo que la gravedad puede ser variable(283). Por otra parte, los criterios BARC hacen especial énfasis en los eventos hemorrágicos relacionados con el cateterismo y, en general, durante el evento cardiovascular índice. Además, es preciso tener en cuenta que no todos los eventos hemorrágicos son iguales en términos de mortalidad y comorbilidad, por lo que es necesario caracterizarlos adecuadamente (105). En el estudio de validación TRADER, los eventos hemorrágicos clasificados como BARC 2-4 se asociaron con un incremento en la mortalidad. Sin embargo, como se ha comentado previamente, la definición de BARC 2 es muy heterogénea.

Por tanto, extrapolar los resultados de los estudios sobre riesgo hemorrágico global al riesgo específico de hemorragia gastrointestinal no parece apropiado. En este sentido, son necesarios estudios con un diseño específico para evaluar el riesgo hemorrágico gastrointestinal que, por otra parte, es una de las complicaciones más frecuentes y supone un reto habitual en la práctica clínica.

Existen pocos estudios que valoren específicamente el riesgo hemorrágico gastrointestinal. Uno de los estudios más importantes es el meta-análisis de Guo CG et al, basado en los datos provenientes de los ensayos clínicos. En este estudio los autores concluyen que la utilización de doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes se asocia con un incremento del riesgo hemorrágico gastrointestinal con respecto a clopidogrel. Sin embargo, nuevamente las conclusiones del meta-análisis dependen de la metodología de los estudios incluidos, principalmente estudios cardiológicos diseñados para analizar como objetivo primario el riesgo isquémico, siendo, generalmente, el riesgo hemorrágico un objetivo secundario. Además, la información hace referencia al sangrado global y, no específicamente, al sangrado gastrointestinal. Los autores también concluyen que la información sobre los eventos hemorrágicos es limitada. En contraste con estos resultados, en una cohorte de pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea, el riesgo de hemorragia gastrointestinal al año de seguimiento en pacientes tratados con doble antiagregación basada en ticagrelor fue inferior a clopidogrel, tanto en el caso de SCASEST (HR 0,66; IC 95% 0,54–0,81) como de SCACEST (HR 0,63; IC95% 0,42–

0,93), con una reducción del riesgo del 34% y 37%, respectivamente. En el caso de prasugrel, el riesgo de hemorragia gastrointestinal con respecto a clopidogrel fue inferior en pacientes con SCACEST (HR 0,64; IC 95% 0,49–0,85) pero no con SCASEST. Los autores concluyen que el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con nuevos antiagregantes es inferior a clopidogrel (171). Sin embargo, este estudio también presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la metodología del estudio no permite conocer con exactitud el porcentaje de pacientes tratados con doble antiagregación, ya que la tasa de tratamiento concomitante con AAS en esta cohorte es muy baja. Los autores asumen que la mayoría de pacientes recibe doble antiagregación y que el bajo porcentaje de uso concomitante de AAS se debe al modo de recoger la información. Se trata de un estudio en el que se obtiene la información a través de bases de datos y registros farmacéuticos y diagnósticos. Así, los eventos hemorrágicos incluidos se extraen de bases de datos en las que se codifican los diagnósticos. Esta forma de extraer los datos permite incluir una amplia muestra de pacientes, sin embargo, el riesgo de sesgos se incrementa, puesto que no se confirma con datos procedentes de la historia clínica el evento hemorrágico. Esta definición de hemorragia difiere significativamente de la empleada en nuestro estudio, ya que el diagnóstico se basa en la revisión de la historia clínica para asegurar que se trata de un evento hemorrágico gastrointestinal (presencia de hematemesis, melenas, vómitos en posos de café, rectorragia, hematoquecia o descenso de hemoglobina mayor a 2 gr/dl sin exteriorizar sangrado y sin otro origen no gastrointestinal que justifique la clínica). Además, en la mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio se realizaron exploraciones endoscópicas para confirmar la localización y etiología del sangrado (a excepción, por ejemplo, del sangrado hemorroidal que se evidencia en la exploración física).

Nuestro estudio es uno de los primeros con un diseño focalizado en los eventos hemorrágicos gastrointestinales y que incluye un número significativo de pacientes de alto riesgo hemorrágico. La escasa evidencia disponible hace necesaria la realización de nuevos estudios con un diseño similar para corroborar nuestros resultados, ya que la comparación con estudios metodológicamente muy diferentes no parece apropiada.

6.3 Tipo, localización y etiología de los eventos hemorrágicos gastrointestinales

La información relativa a la caracterización de los eventos hemorrágicos gastrointestinales asociados a la doble antiagregación proviene mayoritariamente de estudios realizados en pacientes con doble antiagregación clásica (basada en clopidogrel). Nuestro estudio aporta información específica sobre el tipo, localización y etiología del sangrado digestivo en pacientes con doble antiagregación basada en clopidogrel y nuevos antiagregantes. Un 3,4% de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó un evento hemorrágico digestivo (evento gastrointestinal mayor) durante el seguimiento, sin diferencias según pauta de doble antiagregación (3,5% clopidogrel vs 3,3% nuevos antiagregantes, $p= 0,880$). Las **tasas de sangrado** son menores a las reportadas en algunos estudios previos y coinciden con otros. Así, en un estudio que evaluaba el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con doble antiagregación, comparando la duración estándar con una duración prolongada (más de 12 meses), un 16% de los pacientes con duración estándar presentaron un evento hemorrágico gastrointestinal(176). Sin embargo, en el estudio de Alli O et al, la tasa de hemorragia gastrointestinal en pacientes doble antiagregados con clopidogrel fue del 2,7%(180). Del mismo modo, en otro estudio realizado en nuestro ámbito y publicado en 2012 en el que se incluyeron pacientes doble antiagregados que habían sido sometidos a una angioplastia coronaria percutánea, un 2,6% de los pacientes presentaron una hemorragia gastrointestinal (0,6% durante el evento cardiovascular índice y un 2% en el seguimiento) (183). Estas cifras son ligeramente inferiores a las obtenidas en nuestra muestra.

Con respecto al **tipo de hemorragia gastrointestinal**, en nuestro estudio la hemorragia digestiva baja fue más frecuente que la hemorragia digestiva alta (66,7% vs 26,7%). Estos datos difieren de los reportados en algunos estudios previos. Así, en el estudio de Alli O et al, la forma más frecuente de presentación fue la hemorragia digestiva alta (68% de los casos se manifestaron como hematemesis, melenas o vómitos en posos de café) (180). En un estudio reciente estadounidense, el riesgo de hemorragia digestiva alta fue superior al de hemorragia digestiva baja en pacientes tratados con doble antiagregación (171), sin embargo, solo un 23% de pacientes en todos los grupos recibía

tratamiento gastroprotector concomitante. Además, aproximadamente un 17% de pacientes en cada grupo de tratamiento recibía de forma concomitante AINE. En nuestra cohorte un 93,3% de pacientes recibía tratamiento concomitante con IBP

La mayor frecuencia de hemorragia digestiva baja o alta en pacientes doble antiagregados reportada en los estudios parece estar asociada con la prevalencia de tratamiento con IBP en cada cohorte. Así, en el estudio de Casado R et al, realizado en nuestro medio y publicado en 2012, un 96,9% de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea recibieron doble antiagregación y un 76,7% asociaron tratamiento con IBP al alta (183). Durante el seguimiento hasta un 12,8% de pacientes adicionales iniciaron IBP. Esta cohorte con una mayor prevalencia de tratamiento asociado con IBP refleja una mayor adherencia a las guías de práctica clínica y es similar a nuestro estudio en el que un 93,3% de pacientes recibieron IBP. Al igual que en nuestra muestra, en este estudio la hemorragia digestiva baja fue más frecuente que la hemorragia digestiva alta (74% vs 26%, $p= 0,012$).

Esta tendencia a una mayor incidencia de hemorragia digestiva baja coincide con los resultados de otros estudios en diferentes poblaciones, no solo en pacientes tratados con doble antiagregación. Así, en un estudio poblacional británico en pacientes que iniciaban tratamiento con AAS a dosis bajas, la tasa de hemorragia digestiva baja fue significativamente superior a la de hemorragia digestiva alta (HDB: 1,68/1000 personas-año, IC95% 1,60-1,75 vs HDA:0,97/1000 personas-año IC 95% 0,91-1,02)(145). En esta cohorte un 1,5% de pacientes presentaron un evento de hemorragia gastrointestinal durante el seguimiento. La tasa de mortalidad fue baja, 6% para hemorragia digestiva alta y menos del 1% para hemorragia digestiva baja. Hasta 3/4 de los pacientes con HDB no precisaron ingreso. En esta cohorte un 14,9% recibía tratamiento con IBP.

En un estudio poblacional español realizado entre 1996 y 2005 se evaluó el cambio temporal en la tasa de ingresos por eventos hemorrágicos gastrointestinales(187). Durante el periodo de estudio se evidenció un descenso en la tasa de hemorragia digestiva alta (87/100000 en el periodo inicial a 47/100000 al final) y un incremento en la hemorragia digestiva baja (20/100000 a 33/100000). Este incremento de la hospitalización por hemorragia digestiva baja se evidenció en pacientes con edad superior a 60 años. En este estudio también se evaluó la etiología del evento hemorrágico,

basándose en la información proveniente de códigos diagnósticos. Así, la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta fue la enfermedad péptica gastroduodenal (úlceras duodenal 24,2% y gástrica en el 19,1%) y en el caso de la hemorragia digestiva baja fue la patología anorrectal y la hemorragia diverticular. La tasa de mortalidad para hemorragia digestiva baja fue superior a la de la hemorragia digestiva alta (8,8% vs 5,5%; $p < 0,001$). Esta mortalidad permaneció estable a lo largo del periodo de estudio. El tratamiento con IBP fue más frecuente en el grupo de pacientes con hemorragia digestiva baja (16,6% vs 11,3%; $p < 0,001$). Los autores sugieren un descenso de la hemorragia digestiva alta como consecuencia de un mayor conocimiento de la úlcera péptica, su asociación con *Helicobacter pylori* y las estrategias de prevención. En este sentido, la evidencia demuestra que el descenso en la incidencia de hemorragia digestiva alta entre los años 1997 y 2001 fue muy significativo(284). El incremento de la hemorragia digestiva baja lo relacionan con el envejecimiento poblacional asociado a una mayor carga de comorbilidad. Del mismo modo, un estudio finlandés evidenció un incremento progresivo en la incidencia de hemorragia digestiva baja desde 2006 (284).

Por otra parte, la etiología del sangrado resulta fundamental, ya que la evidencia sugiere que los casos de **resangrado** suelen originarse en el mismo lugar que el evento hemorrágico índice. Así, en un estudio de nuestro grupo se analizaron tanto eventos isquémicos como hemorrágicos en una cohorte de pacientes con hemorragia gastrointestinal(186). Un 24,9% presentó un nuevo evento hemorrágico en el seguimiento, siendo más frecuente la hemorragia digestiva baja que la hemorragia digestiva alta en el grupo de pacientes antiagregados (40,8% vs 34%). Además, en un 61,8% de los casos el resangrado se originó en la misma lesión que el sangrado índice. Estos datos coinciden con los encontrados en nuestro estudio, donde el 88,9% de pacientes que presentan antecedente de hemorragia gastrointestinal y tienen un nuevo evento hemorrágico, éste se manifiesta en forma de hemorragia digestiva baja. Por el contrario, en otros estudios, como el realizado en una cohorte finlandesa, la tasa de recurrencia de la hemorragia digestiva alta fue superior a la hemorragia digestiva baja(284). En cuanto a la etiología del resangrado, en el estudio de Casado R et al, de los 8 pacientes que presentaron un evento hemorrágico durante el episodio cardiovascular índice, 3 presentaron un nuevo evento hemorrágico gastrointestinal durante el seguimiento y, en todos ellos, el origen del sangrado fue el mismo que en el evento índice (183).

En relación con la **etiología** del sangrado gastrointestinal, el principal valor de nuestro trabajo radica en una caracterización manual de los eventos hemorrágicos gastrointestinales, que se confirmaron mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica electrónica. Este diseño metodológico difiere del utilizado en estudios previos donde la información relativa a los eventos hemorrágicos gastrointestinales se obtiene a través de los códigos procedentes de bases de datos poblacionales y/o hospitalarias, con el consiguiente incremento en el riesgo de sesgos (171).

En nuestro estudio, en el caso de la **hemorragia digestiva alta**, si consideramos cada etiología de forma aislada, las lesiones más frecuentes fueron las erosiones gastroduodenales. Sin embargo, si diferenciamos entre etiologías pépticas y no pépticas, más de la mitad de las hemorragias (58%) se debieron a lesiones que no pueden ser prevenidas con el tratamiento con IBP (lesiones vasculares, neoplasia...). Estos datos difieren de los obtenidos en otros estudios con una menor adherencia al tratamiento con IBP. Así, en un estudio realizado en Hong Kong, se evaluó la tasa de hemorragia digestiva alta en una cohorte de pacientes doble antiagregados con AAS y clopidogrel(178). La tasa de HDA fue de 4% en la cohorte y de 0,47% en el subgrupo de pacientes tratados con IBP. El tratamiento concomitante con IBP se asoció con una disminución significativa del riesgo hemorrágico (OR= 0,004; IC 95% 0,002-0,21; p=0,002). En esta cohorte un 21,6% de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con IBP. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta fue la patología ulcerosa gastroduodenal (47,2% úlcera gástrica, 16,7% úlcera duodenal, 22,2% gastritis, 5,6% úlcera gastroduodenal). En otro estudio de casos y controles en el que se evaluaban factores de riesgo asociados al desarrollo de hemorragia digestiva, nuevamente la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta fue la patología péptica gastroduodenal (95,7%)(164). En esta cohorte un porcentaje bajo de pacientes recibía tratamiento concomitante con IBP (37,8%). En nuestro medio, a lo largo de los años se ha incrementado el uso de tratamiento con IBP, por lo que las etiologías de la hemorragia digestiva alta reportadas en estudios previos pueden no coincidir con las encontradas en nuestro estudio(248). Así, en un estudio poblacional español se evaluó la tasa de hemorragia gastrointestinal y su etiología basándose en la información proveniente de códigos diagnósticos, evidenciando que la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta era la enfermedad péptica gastroduodenal (úlcera duodenal 24,2% y gástrica en el 19,1%). En el estudio de Casado

R et al, la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta también fue la enfermedad péptica gastroduodenal (úlceras gástricas, úlcera duodenal y lesiones agudas de la mucosa gástrica) (183). En otro estudio de casos y controles se incluyeron pacientes con hemorragia digestiva comparando aquellos que recibían doble antiagregación con controles(182). Nuevamente la etiología más frecuente fue la úlcera péptica (24,6%). Otras causas fueron esofagitis/gastritis/duodenitis, varices, malformaciones arteriovenosas... Un 44,7% de pacientes tratados con doble antiagregación recibían IBP.

En nuestro estudio la causa más frecuente de **hemorragia digestiva baja** fue el origen hemorroidal, seguido de patología vascular (colitis isquémica y angiodisplasias), patología diverticular y cáncer colorrectal. Nuestros datos son acordes, en líneas generales, con lo conocido hasta el momento donde la causa más frecuente de hemorragia digestiva baja es diverticular, seguida de la patología ano-rectal y la colitis isquémica(202,204). Estos datos coinciden con los reportados en estudios previos en los que las causas más frecuentes de hemorragia digestiva baja filiadas etiológicamente fueron el origen diverticular (39,3%) y la colitis isquémica (8,2%)(164). En el estudio de Casado R et al, la patología diverticular y las angiodisplasias de intestino delgado se identificaron como las etiologías más comunes de hemorragia digestiva baja (183). En otro estudio en el que se incluían pacientes con hemorragia digestiva baja en tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes, la causa más frecuente de hemorragia digestiva baja en pacientes doble antiagregados fue la diverticular (42,5%) seguida del sangrado hemorroidal (12,3%) y el cáncer colorrectal (7,3%)(285).

En cuanto a la **gravidad** de los eventos hemorrágicos, en nuestra muestra casi la mitad (46,7%) de los pacientes con hemorragia gastrointestinal precisó transfusión y un 60% recibieron tratamiento con hierro intravenoso. El porcentaje de pacientes que precisó transfusión en nuestro estudio fue superior al reportado en estudios previos, en los que la necesidad de transfusión oscila entre 1,1%-32,4%(178,285). A pesar de la repercusión de la hemorragia en términos de necesidad transfusional cabe destacar que en nuestra muestra únicamente un paciente falleció como consecuencia de la hemorragia digestiva. Estos datos concuerdan con los obtenidos en estudios previos. Así, en un estudio realizado en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con doble antiagregación basada en clopidogrel y AAS asociada a heparina, 27 pacientes fallecieron y solo uno de ellos como consecuencia de un evento hemorrágico gastrointestinal masivo (220). Del mismo modo,

en un estudio asiático en pacientes doble antiagregados con hemorragia gastrointestinal ningún paciente falleció a consecuencia del evento hemorrágico(178), ni tampoco hubo ningún sangrado fatal en otro estudio de casos y controles (182).

Estos datos sugieren que, aunque los eventos gastrointestinales son frecuentes en pacientes con doble antiagregación, el riesgo de muerte como consecuencia de un evento hemorrágico gastrointestinal es extremadamente bajo. No obstante, cabe destacar que en nuestro estudio se han excluido aquellos pacientes que fallecían o presentaban una hemorragia gastrointestinal en el evento cardiovascular índice, por lo que el diseño del estudio no permite evaluar la mortalidad atribuida a los eventos hemorrágicos gastrointestinales durante el evento cardiovascular agudo. En esta fase la mortalidad evidenciada en algunos estudios puede llegar hasta el 33%(101,102) y puede explicarse por diversos factores como una peor situación hemodinámica derivada del evento cardiovascular índice, la modificación de la terapia antiagregante, el efecto deletéreo de la anemia o la utilización de tratamiento anticoagulante concomitante (95,103,104).

6.4 Anemia y doble antiagregación

En nuestro estudio un 26,1% de los pacientes incluidos presentó anemia y/o ferropenia, siendo más frecuentes en el grupo de pacientes con doble antiagregación basada en clopidogrel (31,7% vs 19,7%; $p < 0,001$), pero, tras ajustar por los principales factores de confusión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la doble antiagregación basada en clopidogrel con respecto a los nuevos antiagregantes (HR ajustada 0,923; IC 95% 0,717-1,189; $p = 0,536$). En la mayoría de los estudios realizados en pacientes con doble antiagregación, el principal objetivo de seguridad es la valoración de eventos hemorrágicos, existiendo muchos menos estudios que valoren el desarrollo de anemia. No obstante, la anemia se ha identificado como un factor predictor de mala evolución tras angioplastia coronaria percutánea (286). Así, Wang H et al evidenciaron que los pacientes que presentaban anemia moderada-grave en el momento de la angioplastia tenían más riesgo de mortalidad a los 30 días y al año con respecto a aquellos que no presentaban anemia (mortalidad a 30 días: HR 8,05; IC 95% 1,46-44,33;

$p = 0,017$; mortalidad al año: HR 3,93; IC 95% 1,11- 13,98; $p = 0,034$) (287). Del mismo modo, en un meta-análisis se evidenció que los pacientes que presentaban anemia en el momento de la angioplastia tenían un riesgo incrementado de mortalidad (RR 2,39), eventos cardiovasculares mayores (RR 1,51) y eventos hemorrágicos (RR 1,97)(286). Los datos provenientes de un registro danés obtuvieron resultados similares durante un seguimiento de 3 años (288).

Por otra parte, la evidencia disponible hace referencia a la prevalencia de anemia en el momento de la angioplastia, con menos datos en el seguimiento. Así, se estima que entre un 10% (ensayos clínicos) y más del 30% (en práctica clínica) de pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea presentarían anemia de forma basal (286). En un estudio asiático se valoró la influencia de la anemia pre y post angioplastia en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica (289). En este estudio, los pacientes con anemia pre-procedimiento presentaron un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, mientras que aquellos con anemia post-procedimiento tuvieron un mayor riesgo de muerte, evento cardiovascular y hemorragia, con respecto a aquellos sin anemia. Además, la anemia post-procedimiento fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos isquémicos en el seguimiento, sin encontrar esta asociación con la anemia pre-procedimiento. No obstante, cabe destacar que en este estudio tampoco se evaluó el desarrollo de anemia a largo plazo.

En un sub-análisis del registro PARIS, los pacientes con anemia basal tenían más riesgo de eventos cardiovasculares e isquémicos durante dos años de seguimiento (290). Este incremento del riesgo cardiovascular podría atribuirse a la necesidad de suspender de forma precoz la doble antiagregación como consecuencia de la anemia, sin embargo, los datos de este registro sugieren que otros factores pueden influir. Así, en este estudio, en los pacientes con anemia basal con respecto a los que tenían cifras normales de hemoglobina se suspendía con mayor frecuencia la doble antiagregación durante el primer año, pero a partir de los 12 meses no había diferencias en la tasa de discontinuación (290). Los autores postulan que el subgrupo de pacientes con anemia que mantiene la doble antiagregación más allá de un año probablemente sea muy seleccionado con un bajo riesgo hemorrágico y un riesgo isquémico muy elevado. En este estudio la forma de suspender la doble antiagregación se asoció con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares con independencia de la presencia de anemia basal. De este modo, no

hubo un incremento en la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes que suspendieron la doble antiagregación por recomendación médica (tanto con anemia como sin anemia), mientras que en pacientes que suspendieron la antiagregación por falta de adherencia o como consecuencia de efectos adversos, el riesgo de eventos cardiovasculares fue mayor, tanto en el grupo de anemia como en el de hemoglobina normal.

En este sentido, el incremento de eventos cardiovasculares y mortalidad asociado a la anemia puede deberse a muchos factores. Así, la anemia dificulta el transporte adecuado de oxígeno empeorando la isquemia cardíaca y, además, incrementa el gasto cardíaco lo que, a largo plazo, puede originar una hipertrofia ventricular izquierda que parece aumentar el riesgo de fibrosis miocárdica, nuevos eventos isquémicos y arritmias (287). Además, la presencia de anemia se ha asociado con una mayor reactividad plaquetaria tanto a clopidogrel como a ticagrelor y prasugrel, originando en algunos estudios una disminución teórica en la inhibición plaquetaria (291). Por otra parte, el incremento de la mortalidad también puede atribuirse al hecho de que los pacientes que desarrollan anemia, en general, son pacientes con más comorbilidades. De hecho, en nuestro estudio la anemia fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel (28% clopidogrel vs 15,7% nuevos antiagregantes, $p < 0,001$), siendo en este grupo el índice de comorbilidad de Charlson significativamente superior al de los nuevos antiagregantes ($4,2 \pm 2,5$ para clopidogrel vs $1,9 \pm 1,9$ para nuevos antiagregantes, $p < 0,001$).

La mayoría de los estudios relacionados con anemia y doble antiagregación hacen referencia a clopidogrel, con muy poca información sobre los nuevos antiagregantes (292). En un ensayo clínico reciente en pacientes doble antiagregados con ticagrelor se evidenció que la anemia era un factor de riesgo para el desarrollo de eventos hemorrágicos (293). Por otra parte, en un sub-análisis del registro RENAMI se analizó la evolución de pacientes con anemia, sometidos a angioplastia, y tratados con doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes (292). En este registro solo un 9,2% de los pacientes cumplían los criterios de inclusión y la anemia fue un factor de riesgo independiente para mortalidad (HR 1,73; IC 95% 1,03-2,91; $p = 0,022$). El riesgo de desarrollar eventos hemorrágicos en el seguimiento fue superior en el grupo de pacientes que presentaban anemia (5,4% vs 1,5%, $p = 0,001$), no obstante, cabe destacar que incluso en el grupo de anemia el riesgo hemorrágico no fue excesivamente alto. Los autores sugieren que se

puede plantear la utilización de nuevos antiagregantes en pacientes de alto riesgo isquémico, independientemente de que presenten o no anemia.

En lo que conocemos, nuestro estudio es el primero que evalúa y compara el riesgo de desarrollar anemia tras iniciar doble antiagregación basada en clopidogrel con respecto a nuevos antiagregantes. En nuestro estudio, a pesar de que la doble antiagregación basada en clopidogrel se inició con más frecuencia en pacientes con antecedente de anemia ferropénica (24,3% en el grupo de clopidogrel vs 11,8% en el grupo de nuevos fármacos; $p < 0,001$), nuestros resultados sugieren que el riesgo de desarrollar anemia es similar con ambas pautas de antiagregación, puesto que el incremento de riesgo del grupo de clopidogrel desaparece tras ajustar por factores de confusión. Esto sugiere que otras variables, como la comorbilidad o la mayor frecuencia de tratamiento anticoagulante asociado, puedan desempeñar un papel más importante. A pesar de ello, son necesarios más estudios que evalúen el riesgo de desarrollo de anemia a largo plazo y su implicación pronóstica.

6.5 Manejo de la doble antiagregación durante y tras el evento hemorrágico

Los eventos hemorrágicos en pacientes tratados con doble antiagregación plaquetaria suponen un reto en la práctica clínica, ya que la decisión de suspender o mantener la terapia antiplaquetaria debe basarse en un balance individualizado entre el riesgo isquémico y hemorrágico de cada paciente. En este sentido, las guías de práctica clínica pueden ayudar en la toma de decisiones. Así, en la guía más reciente de la *ESGE* para hemorragia digestiva alta, en caso de lesiones ulcerosas de alto riesgo se recomienda continuar con AAS y reiniciar el segundo antiagregante, preferiblemente antes de 5 días. En caso de lesiones de bajo riesgo se recomienda no suspender la doble antiagregación (192). Como se puede evidenciar, en el caso de la úlcera péptica las recomendaciones son claras, puesto que en la mayoría de los casos el tratamiento endoscópico consigue solucionar el evento hemorrágico y muchos autores recomiendan reiniciar el tratamiento en las primeras 72 horas(190). Sin embargo, la evidencia sobre cómo manejar la doble

antiagregación en otros eventos hemorrágicos en los que el tratamiento endoscópico no es tan eficaz (hemorragia diverticular, colitis isquémica, lesiones vasculares...) es escasa. Las guías sugieren consultar con cardiología para valorar el momento idóneo de reintroducción del segundo antiagregante (213).

La decisión de suspender el tratamiento antiagregante puede tener consecuencias fatales. Así, en algunos estudios la suspensión del tratamiento con AAS durante un periodo prolongado se asoció a un incremento significativo de la mortalidad (208), siendo en algunos estudios hasta 7 veces superior (209). Por otra parte, en el caso de suspender el tratamiento falta evidencia sobre el momento idóneo de su reintroducción, aunque los resultados de algunos estudios sugieren que ha de ser inferior a 5-8 días (212,214). Estos datos son acordes con los obtenidos en nuestro estudio, donde el tiempo medio hasta el reinicio del tratamiento fue de 6,8 +/- 7,3 días.

Cabe destacar que, aunque reiniciar el tratamiento incrementa el riesgo de sangrado, no parece incrementar el riesgo de mortalidad, ya que la mortalidad en estos casos parece atribuirse principalmente a los eventos isquémicos (212,215). El riesgo de eventos isquémicos y muerte asociado a la suspensión de la doble antiagregación parece estar especialmente incrementado en los 30 primeros días post-angioplastia (216). En un estudio, la suspensión del tratamiento como consecuencia de un evento hemorrágico incrementó de forma significativa el riesgo de eventos adversos cardiovasculares, especialmente durante la primera semana (218). En otro estudio en pacientes con hemorragia digestiva baja, el reinicio del tratamiento antiagregante se asoció con un incremento del riesgo de resangrado, pero con una disminución de hasta 3 veces de la mortalidad (219). En un estudio de nuestro grupo el reinicio del tratamiento antiagregante tras evento hemorrágico se asoció con un menor riesgo de eventos isquémicos y muerte (186).

Nuestro estudio aporta información de práctica clínica real sobre el manejo de la doble antiagregación en pacientes que presentan un evento hemorrágico gastrointestinal. En menos de la mitad de los pacientes con hemorragia gastrointestinal (44,4%) se suspendió la doble antiagregación y, en la mayoría de los casos, se suspendió solo un antiagregante. Estos datos coinciden con los de un estudio previo en el que se suspendió la doble antiagregación en un 42% de los casos (180). Sin embargo, el porcentaje de

suspensión es inferior al reportado en otros estudios, situándose en algunos en el 73% (188) e incluso en un estudio previo de nuestro grupo hasta en un 93,1% de los pacientes se interrumpió el tratamiento, si bien en ese estudio se incluían pacientes en tratamiento con antiagregante y/o anticoagulante con muy diversas indicaciones y con un porcentaje bajo de pacientes tratados con doble antiagregación. Además, la duración del tratamiento antiagregante antes del episodio hemorrágico fue variable, pudiendo incluir un amplio número de pacientes con tratamiento de muy larga evolución, en los que el riesgo de suspensión es inferior (186). Este relativamente bajo porcentaje de suspensión es acorde a lo recomendado en las actuales guías de práctica clínica (192).

Hasta el momento, este es el único estudio que evalúa la actitud del clínico con respecto a la doble antiagregación tras evento hemorrágico gastrointestinal comparando la pauta clásica con respecto a los nuevos antiagregantes. Así, no hubo diferencias en la tasa de suspensión entre el grupo de clopidogrel y el de nuevos antiagregantes (44,0% vs 45,0%; $p=1,000$). Sin embargo, aunque en ambos grupos de tratamiento en la mayor parte de los casos se suspendió solo un antiagregante (63,6% en el grupo de clopidogrel vs 88,9% en el grupo de nuevos antiagregantes; $p= 0,319$), el porcentaje de suspensión de solo un antiagregante fue superior en el grupo de nuevos antiplaquetarios, aunque no alcanzó la significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. La causa de esta diferencia no ha sido analizada en el estudio, pero podrían influir diversos factores como la gravedad del evento hemorrágico, el tiempo transcurrido desde la angioplastia o la etiología del sangrado y la posibilidad de realizar un tratamiento endoscópico eficaz, así como el tipo de evento cardiovascular índice. Tras el evento hemorrágico, en el grupo de nuevos antiagregantes se reinició con mayor frecuencia el tratamiento que en el grupo de clopidogrel (66,7% vs 36,4%), si bien no se alcanzó la significación estadística ($p= 0,370$), también en probable relación con el pequeño tamaño muestral. Esto puede deberse a un perfil de paciente de mayor edad, con más comorbilidad, más frecuentemente tratado con triple terapia (anticoagulación asociada) y más antecedentes de eventos gastrointestinales previos en el grupo de clopidogrel, con un peor balance riesgo-beneficio en la reintroducción de la doble antiagregación; si bien estos datos no han sido analizados. La tasa de reinicio en el grupo de clopidogrel coincide con lo reportado en estudios previos (38%), puesto que la mayoría de la evidencia disponible hace referencia al manejo de la doble antiagregación clásica(188). La tasa de reinicio es inferior a la reportada por nuestro grupo en un estudio previo (80,5%), si bien

las características basales de los pacientes y las pautas de tratamiento no son comparables a las del estudio actual (186).

Por otra parte, en el grupo de clopidogrel, todos los pacientes que reiniciaron la doble antiagregación mantuvieron la pauta inicial, mientras que en el grupo de nuevos antiagregantes un 16,7% de los pacientes que reiniciaron, cambiaron el nuevo antiagregante por clopidogrel. Esto puede deberse al incremento teórico del riesgo hemorrágico asociado a las nuevas moléculas. En este sentido son necesarios más estudios que evalúen los riesgos y beneficios de suspender o mantener la doble antiagregación en función del tipo de evento hemorrágico gastrointestinal, ya que la mayor evidencia hace referencia a la hemorragia digestiva alta.

Además del manejo de la doble antiagregación tras el evento hemorrágico, en nuestro estudio se analizó el porcentaje de pacientes del total de la cohorte que mantenían el tratamiento con doble antiagregación durante más de un año. Menos de la mitad de los pacientes (45,7%) mantuvieron la doble antiagregación. Estos datos difieren de lo evidenciado en estudios previos, donde un mayor porcentaje de pacientes mantiene el tratamiento a largo plazo. Así, en el estudio de Abbas H et al, un 79% de los pacientes doble antiagregados mantenía el tratamiento durante más de un año sin indicación (176). En el estudio asiático EPICOR, aproximadamente un 60% de pacientes mantenía la doble antiagregación más allá de un año (87). En el análisis multivariante los pacientes que prolongaron la doble antiagregación fueron más jóvenes, con más frecuencia obesos y con antecedente de procedimiento intervencionista coronario. Los datos de nuestro estudio se adecuan más a las guías de práctica clínica en las que se recomienda, en general, mantener el tratamiento durante 12 meses (30); si bien es cierto que el diseño del estudio se focaliza en los eventos hemorrágicos, por lo que no se han analizado factores asociados a una prolongación de la doble antiagregación más allá de un año.

6.6 Otros eventos no gastrointestinales en el seguimiento

En nuestro estudio se aportan datos sobre la incidencia de otros eventos no gastrointestinales en el seguimiento, si bien estos constituyen un objetivo secundario. Al igual que lo reportado en estudios previos, la complicación hemorrágica más frecuente fue la hemorragia gastrointestinal (3,4%) seguida de la epistaxis (2,9%) y la hematuria (2,2%)(96). Estos datos refuerzan la necesidad de caracterizar de forma adecuada los eventos hemorrágicos gastrointestinales y el riesgo asociado a los mismos. Con respecto a los eventos hemorrágicos no gastrointestinales, cabe destacar que la hemorragia intracraneal fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel que con nuevos antiagregantes (7,1% vs 3,4%; $p = 0,434$), si bien no se alcanzó la significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral de este subgrupo. No obstante, estos datos contrastan con lo reportado en estudios de registro, especialmente en el caso de prasugrel, donde el tratamiento con este antiagregante se asoció con un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal en algunos subgrupos de pacientes (54). En el caso de ticagrelor, el tratamiento también se asoció con un incremento del riesgo de hemorragia fatal intracraneal (60). A pesar de ello, cabe destacar que en nuestra muestra los pacientes tratados con nuevos antiagregantes, en general, son pacientes muy seleccionados con menor comorbilidad y edad, lo que puede disminuir el riesgo de presentar eventos intracraneales.

Por otra parte, un 9,9% de los pacientes presentó un evento isquémico en el seguimiento, siendo más frecuentes en el grupo de clopidogrel que de nuevos antiagregantes (11,4% vs 8%; $p = 0,042$). Estos resultados concuerdan con la mayor potencia de los nuevos antiagregantes y unos mejores resultados en la prevención de eventos isquémicos(54,60). La mortalidad también fue superior en el grupo de clopidogrel (2,9% vs 0,3; $p < 0,001$) y el 47,8% de los pacientes que fallecieron fue como consecuencia de un evento isquémico. Nuevamente cabe destacar que, en nuestra cohorte, los pacientes tratados con clopidogrel tenían una mayor carga de comorbilidad, lo que se asocia con un peor pronóstico.

6.7 Utilización de IBP

Los datos de nuestro estudio reflejan una gran adherencia en nuestro medio a las guías de práctica clínica que recomiendan tratamiento concomitante con IBP en pacientes con doble antiagregación (32), ya que, de forma global, un 93,3% de los pacientes recibió tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, sin diferencias en ambos grupos de tratamiento (92,2% en el grupo de clopidogrel vs 94,6% en el grupo de nuevos antiagregantes; $p = 0,098$). Este elevado porcentaje de pacientes tratados con IBP difiere de lo reportado en estudios previos, como en un estudio realizado en China donde la co-terapia con IBP se sitúa entre el 21,6-55,9% (178,220) o en otro estudio estadounidense en el que solo un 41,2% de pacientes doble antiagregados recibían IBP. Como se ha expuesto previamente, la diferencia en el porcentaje de pacientes tratados con IBP en los estudios puede condicionar los resultados y hacer que no sean comparables con los de nuestra muestra.

Por otra parte, en nuestro estudio destaca que al final del seguimiento un 83,2% de los pacientes que suspendieron la doble antiagregación mantuvieron el tratamiento con IBP. Estos datos coinciden con un incremento a lo largo del tiempo en la utilización de IBP en Europa, especialmente en España (248). Múltiples estudios han alertado sobre la sobreutilización de estos fármacos en práctica clínica habitual sin existir indicación (233,250,251). En muchos casos no se evalúa si continúa existiendo indicación para el tratamiento con IBP y éste se mantiene de forma indefinida (248,250). Esta práctica incrementan los costes farmacéuticos y el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas (233,248).

Es preciso destacar que en nuestro estudio no se han analizado las características de los pacientes que mantienen el tratamiento con IBP tras suspender la doble antiagregación, ya que pueden tener una indicación distinta para prolongar el tratamiento como enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, esofagitis eosinofílica, dispepsia o antecedente de patología péptica gastroduodenal o hemorragia digestiva (224–226). A pesar de que desconocemos el porcentaje de pacientes con patología por reflujo gastroesofágico o dispepsia, sí que disponemos de datos sobre otras indicaciones de IBP, como el antecedente de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, que solo presentaban un 5,7% y 8,9% de la cohorte, respectivamente, al inicio del estudio.

Este bajo porcentaje dista mucho del 83,2% de pacientes que mantienen el IBP, presuponiendo que en un porcentaje muy elevado de casos se mantiene el tratamiento sin indicación

6.8 Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación es la naturaleza retrospectiva del estudio que puede incrementar el riesgo de sesgos y dificulta el establecimiento de relaciones causales. Por otra parte, a pesar del gran número de pacientes incluidos, el porcentaje de pacientes que presentan un evento hemorrágico gastrointestinal es bajo, limitando la potencia estadística. No obstante, cabe destacar que no se ha observado una tendencia entre grupos de tratamiento que sugiera que un incremento en el tamaño muestral pueda aportar resultados diferentes. Otra limitación es la notable diferencia en las características basales de los grupos de tratamiento, lo que puede dificultar las comparaciones. El ajuste por los principales factores de confusión pretende asegurar la comparabilidad entre grupos, si bien es cierto que no garantiza la ausencia de sesgos en los resultados.

A pesar de las limitaciones, existen fortalezas que se han comentado a lo largo de la discusión. En primer lugar, es el primer estudio cuyo objetivo primario y diseño se centra en evaluar las diferencias en los eventos hemorrágicos gastrointestinales entre pacientes tratados con doble antiagregación basada en clopidogrel y nuevos antiagregantes. Por otra parte, también aporta datos comparativos sobre eventos gastrointestinales menores (anemia y ferropenia), que tienen gran importancia en la evolución pronóstica de los pacientes y no han sido analizados previamente. Finalmente, la principal fortaleza del estudio radica en la caracterización exhaustiva de los eventos hemorrágicos gastrointestinales con datos sobre la etiología, tratamiento concomitante con otros fármacos, necesidad de transfusión y manejo de la doble antiagregación en el momento del evento hemorrágico. Esta caracterización se ha realizado de forma manual, con revisión de la historia clínica electrónica, a diferencia de la metodología seguida en otros estudios que se basa en los códigos diagnósticos procedentes de bases de datos, lo que incrementa el riesgo de sesgos.

7. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. En nuestro medio, tras una angioplastia coronaria percutánea, los pacientes tratados con doble antiagregación basada en clopidogrel son de mayor edad, presentan más comorbilidades asociadas y con mayor frecuencia reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes o presentan riesgo gastrointestinal, con respecto a aquellos que reciben nuevos antiagregantes.
2. Los eventos más frecuentes en el seguimiento fueron los gastrointestinales, ya que más de uno de cada cuatro pacientes tratados con doble antiagregación (29,5%) presentó al menos un evento gastrointestinal durante el seguimiento (anemia, ferropenia y/o hemorragia gastrointestinal).
3. El evento gastrointestinal más frecuente fue el desarrollo de anemia y/o ferropenia, apareciendo en uno de cada cuatro pacientes (26,1%), sin diferencias estadísticamente significativas entre la doble antiagregación basada en clopidogrel con respecto a nuevos antiagregantes, tras ajustar por los principales factores de confusión.
4. A pesar de que hasta un 19,7% de los pacientes tenía antecedentes gastrointestinales previos, solo un 3,4% presentó un evento hemorrágico en el seguimiento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la doble terapia basada en clopidogrel y la basada en nuevos antiagregantes.
5. En nuestra muestra, en la que la mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con IBP (93,3%), la forma más frecuente de presentación de las complicaciones hemorrágicas gastrointestinales fue la hemorragia digestiva baja. La mayor parte de las lesiones que originaron eventos de hemorragia digestiva alta no pueden ser prevenidas con el tratamiento con IBP en nuestra cohorte. Las causas más frecuentes

de hemorragia digestiva baja coinciden con lo reportado previamente (diverticular, hemorroidal, vascular).

6. Durante el evento hemorrágico gastrointestinal, en menos de la mitad de los pacientes se suspende la doble antiagregación, manteniendo en la mayoría de los casos un antiagregante, sin diferencias según grupos de tratamiento. En los pacientes con doble antiagregación basada en nuevos antiagregantes se reinicia con mayor frecuencia el tratamiento con respecto a aquellos que reciben doble antiagregación clásica, si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

7. Aunque un 3,4% de los pacientes presentó un evento hemorrágico gastrointestinal, la repercusión en términos de mortalidad fue escasa, ya que solo un paciente falleció como consecuencia de una hemorragia digestiva, siendo los eventos isquémicos la causa más frecuente de muerte.

8. En nuestro medio hasta en un 83,2% de los pacientes se continua el tratamiento con IBP tras suspender la doble antiagregación, cuando, probablemente, no exista indicación para mantener el tratamiento. El mantenimiento del tratamiento con IBP tras suspender la doble antiagregación en nuestra muestra recalca la necesidad de reevaluar periódicamente la indicación de los tratamientos que reciben los pacientes de forma crónica.

9. De forma global, los datos sugieren que el riesgo de presentar eventos gastrointestinales es similar en pacientes tratados con doble antiagregación basada en clopidogrel con respecto a la basada en nuevos antiagregantes, por lo que estas nuevas moléculas, que se asocian con una disminución de eventos isquémicos, podrían emplearse en población menos seleccionada en base al riesgo hemorrágico gastrointestinal.

10. Es necesaria la realización de más estudios que guíen al clínico en el manejo de la doble antiagregación ante un evento hemorrágico gastrointestinal para asegurar el mejor balance entre el riesgo isquémico y hemorrágico.

8. ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** Vías de activación y agregación plaquetaria y dianas terapéuticas de los principales antiagregantes plaquetarios2
- **Figura 2.** Farmacocinética de clopidogrel y polimorfismos enzimáticos que afectan a su metabolismo7
- **Figura 3A.** Regulación de la activación plaquetaria a través de VASP: activación de la agregación por el ADP12
- **Figura 3B.** Regulación de la activación plaquetaria a través de VASP: inhibición de la agregación por las prostaglandinas12
- **Figura 4.** Incidencia de eventos hemorrágicos mayores por grupo de tratamiento según dosis de AAS22
- **Figura 5.** Endpoints de eficacia y seguridad del estudio TRITON-TIMI 38 según grupo de tratamiento24
- **Figura 6.** Endpoints de eficacia y seguridad del estudio PLATO según grupo de tratamiento27
- **Figura 7.** Algoritmo simplificado de la Sociedad europea de Cardiología para la utilización de la doble antiagregación plaquetaria en el SCASEST en función del riesgo hemorrágico29
- **Figura 8.** Adaptación del algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología para la utilización de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes orales32
- **Figura 9.** Tasa de utilización de los diferentes antiagregantes a lo largo del tiempo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST en una cohorte estadounidense46
- **Figura 10.** Tendencia al tratamiento con cada tipo de doble antiagregación en pacientes con edad ≥ 75 años en una cohorte alemana con SCASEST.....47
- **Figura 11.** Tasa de sangrado mayor según pauta de doble antiagregación establecida* y según criterios del estudio o criterios TIMI52-53
- **Figura 12.** Mecanismo de daño a nivel del tracto digestivo superior secundario a AAS, AINE y *Helicobacter pylori*64

- **Figura 13.** Úlceras en intestino delgado detectadas mediante cápsula endoscópica66
- **Figura 14.** Estrategia de prevención de la hemorragia gastrointestinal en pacientes en tratamiento con antiagregantes71
- **Figura 15.** Tendencia temporal de los eventos gastrointestinales que requieren hospitalización80
- **Figura 16.** Clasificación endoscópica de Forrest para la hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica83
- **Figura 17.** Curvas de supervivencia que muestran eventos trombóticos y mortalidad en pacientes que reinician la terapia anticoagulante y/o antiagregante y los que no90
- **Figura 18.** Porcentaje de pacientes tratados con IBP al alta hospitalaria en función del país y el riesgo hemorrágico91
- **Figura 19.** Cambios taxonómicos en el microbioma de pacientes tratados con IBP con respecto a no-tratados94
- **Figura 20.** Tendencia temporal de utilización de antisecretores en Europa entre los años 200-2018(dosis diaria/1000 habitantes/día)95
- **Figura 21.** Algoritmo de deprescripción de IBP97
- **Figura 22.** Flowchart del estudio118
- **Figura 23.** Distribución de los pacientes según pauta de tratamiento117
- **Figura 24.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la aparición de evento gastrointestinal mayor a lo largo del seguimiento de 12 meses, según tipo de pauta antiagregante125
- **Figura 25.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la aparición de anemia a lo largo del seguimiento de 12 meses, según tipo de pauta antiagregante125
- **Figura 26.** Manejo de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con hemorragia digestiva.....132

9. INDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** CYP2C19: fenotipo, % población en Estados Unidos (EEUU), genotipo y respuesta a clopidogrel9
- **Tabla 2.** Recomendaciones de tratamiento antiagregante basadas en el CYP2C19 cuando se considera el tratamiento con clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo/cateterismo cardiaco10
- **Tabla 3.** Características de los principales fármacos antiagregantes.....17
- **Tabla 4.** Incidencia del endpoint primario (muerte por causa cardiovascular, aparición de infarto de miocardio no fatal o ictus) según dosis de AAS.....19
- **Tabla 5.** Incidencia de eventos en el estudio COMMIT según grupo de tratamiento20
- **Tabla 6.** Análisis de seguridad del estudio CURE: eventos hemorrágicos en el grupo de clopidogrel y aspirina comparado con placebo y aspirina21
- **Tabla 7.** Criterios TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) de hemorragia25
- **Tabla 8.** Criterios hemorrágicos definidos en el estudio PLATO28
- **Tabla 9.** Características basales de los pacientes y tipo de doble antiagregación utilizada34
- **Tabla 10.** GRACE score para riesgo isquémico36-37
- **Tabla 11.** CRUSADE score para riesgo hemorrágico37-38
- **Tabla 12.** Riesgo de eventos asociado a la doble antiagregación basada en ticagrelor vs clopidogrel en pacientes de edad avanzada39
- **Tabla 13.** Análisis mediante regresión de COX del riesgo de eventos en función del tipo de doble antiagregación42
- **Tabla 14.** Algunas de las definiciones de sangrado utilizadas en los estudios cardiológicos50-51
- **Tabla 15.** Definición BARC de sangrado54-55
- **Tabla 16.** Scores para evaluar el riesgo hemorrágico a largo plazo en pacientes con tratamiento antiagregante56

- **Tabla 17.** Criterios mayores y menores de riesgo hemorrágico según ARC-HBR57-58
- **Tabla 18.** Riesgo relativo de hemorragia digestiva alta del tratamiento con AAS a dosis bajas asociado a otros fármacos, con respecto al tratamiento en monoterapia con AAS68
- **Tabla 19.** Riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en función del modo de interrupción de la doble antiagregación con respecto a la no interrupción88
- **Tabla 20.** Características basales de los pacientes según grupo de tratamiento120
- **Tabla 21.** Comorbilidad según grupo de tratamiento121
- **Tabla 22.** Pauta de doble antiagregación según tipo de evento cardiovascular índice (se aportan los porcentajes por tipo de evento)122
- **Tabla 23.** Antecedentes gastrointestinales según terapia123
- **Tabla 24.** Incidencia de eventos gastrointestinales según grupo de tratamiento124
- **Tabla 25.** Hazard ratio cruda y ajustada de eventos gastrointestinales para doble antiagregación con nuevos antiagregantes vs clopidogrel126
- **Tabla 26.** Localización y causa del sangrado gastrointestinal128
- **Tabla 27.** Eventos durante el seguimiento según grupo de tratamiento129
- **Tabla 28.** Eventos hemorrágicos no gastrointestinales en el seguimiento130
- **Tabla 29.** Eventos isquémicos en el seguimiento131

10. ANEXOS

10.1 Anexo I: Índice de comorbilidad de Charlson

Patología	Puntuación
Enfermedad coronaria	1
Arteriopatía periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Conectivopatía	1
Enfermedad hepática leve/moderada-grave	1/3
Diabetes/diabetes con daño de órgano diana	1/2
Demencia	1
Úlcera péptica	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-grave	2
Tumor, leucemia o linfoma	2
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

* A la puntuación total se le suma un punto extra por cada década > 50 años

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Española Cardiol Supl.* 2013 Jan;13:8–15.
2. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet J-PP, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(23):2922–32.
3. Badimon L, Mendieta G, Vilahur G. Diferencias en los mecanismos de acción de los nuevos antiagregantes: ¿cómo actúan? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2014;14(S1):3–9.
4. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353(22):2373–83.
5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England).* 2013 Aug 31;382(9894):769–79.
6. Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(4):957–64.
7. Wood AJJ, Patrono C. Aspirin as an Antiplatelet Drug. *N Engl J Med.* 1994 May 5;330(18):1287–94.
8. Kalra K, Franzese CJ, Gesheff MG, Lev EI, Pandya S, Bliden KP, et al. Pharmacology of antiplatelet agents. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Dec 20;15(12):371.
9. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet (London, England).* 1989 Jun 3;1(8649):1215–20.
10. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A Randomized Trial Comparing Ticlopidine Hydrochloride with Aspirin for the Prevention of Stroke in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 1989 Aug 24;321(8):501–7.
11. Beitelshes AL, Voora D, Lewis JP. Personalized antiplatelet and anticoagulation

- therapy: Applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015;8:43–61.
12. Ramos A, Flores-Boniche A. La era de la farmacogenómica: el ejemplo del clopidogrel. *Acta Med Costarric*. 2012 Mar 1;54:15–22.
 13. CAPRIE Steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
 14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2009;360(4):363–75.
 15. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: A pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;376(9749):1312–9.
 16. Luo M, Li J, Xu X, Sun X, Sheng W. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: A meta-analysis. *Thromb Res*. 2012;129(6):754–9.
 17. Su J, Xu J, Li X, Zhang H, Hu J, Fang R, et al. ABCB1 C3435T Polymorphism and Response to Clopidogrel Treatment in Coronary Artery Disease (CAD) Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10).
 18. Jaitner J, Morath T, Byrne RA, Braun S, Gebhard D, Bernlochner I, et al. No association of ABCB1 C3435T genotype with clopidogrel response or risk of stent thrombosis in patients undergoing coronary stenting. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):82–8.
 19. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: A genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320–8.
 20. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical Utility of CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy in Patients With an Acute Coronary Syndrome or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Apr;39(4):647–52.
 21. Strisciuglio T, Franco D, Di Gioia G, De Biase C, Morisco C, Trimarco B, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet

- drugs. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):610–20.
22. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373(9660):309–17.
 23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2008;360(4):354–62.
 24. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(8):916–22.
 25. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1704–14.
 26. Design S, Patients S. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494–502.
 27. Connolly J, Pogue J, Hart RG, Antonio S, Hohnloser H, Pfeffer M, et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;360(20):2066–78.
 28. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317–23.
 29. Collet JP, Hulot JS, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: The ARCTIC-GENE study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1315–24.
 30. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2018 Jan 14;53(1):34–78.
 31. Lewis JP, Shuldiner AR. Paraoxonase 1 Q192R Variant and Clopidogrel Efficacy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Apr;5(2):153–5.
 32. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the

- gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2890–907.
33. Barragan P, Bouvier J-L, Roquebert P-O, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Jul;59(3):295–302.
 34. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009 Apr;101(4):714–9.
 35. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):148.e1-5.
 36. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22;51(3):256–60.
 37. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004 Aug;32(8):821–7.
 38. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, Pimentel-Nunes P, Ribeiro VG. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;23(5):396–404.
 39. Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, Lask S, Börgel J, Mügge A, et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel—a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010 Jul;56(1):91–7.
 40. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2009 Mar 4;301(9):937–44.
 41. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu J V, et al. A

- population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009 Mar 31;180(7):713–8.
42. Valkhoff VE, 't Jong GW, Van Soest EM, Kuipers EJ, Sturkenboom MCJM. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(1):77–88.
 43. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009 Dec 8;120(23):2322–9.
 44. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989–97.
 45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1909–17.
 46. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015 May 6;6(2):17–21.
 47. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet J-P, Fitzgerald D, Halvorsen S, et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct;70(14):1760–76.
 48. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015 Jul;386(9990):281–91.
 49. Cave B, Rawal A, Ardeshta D, Ibebuogu UN, Sai-Sudhakar CB, Khouzam RN. Targeting ticagrelor: a novel therapy for emergency reversal. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(17):410–410.
 50. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):568–80.
 51. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706–17.
 52. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects

- of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1682–7.
53. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005 Nov 5;366(9497):1607–21.
 54. 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 Nov 15;357(20):2001–15.
 55. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med*. 1991 Aug 15;115(4):256–65.
 56. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized Comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a Novel Thienopyridine P2Y₁₂ Antagonist, With Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3366–73.
 57. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
 58. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999–1010.
 59. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1297–309.
 60. 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 Sep 10;361(11):1045–57.
 61. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent

- implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* (London, England). 2017;389(10073):1025–34.
62. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367
 63. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1524–34.
 64. Beigel R, Iakobishvili Z, Shlomo N, Segev A, Witberg G, Zahger D, et al. Real-World Use of Novel P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Treatment Paradox. *Cardiol*. 2016;21–8.
 65. Larmore C, Effron MB, Molife C, DeKoven M, Zhu Y, Lu J, et al. “Real-World” Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Oct 18;88(4):535–44.
 66. De Filippo O, Cortese M, D Ascenzo F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Kinnaird T, et al. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction: Results from the RENAMI Registry. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019 Aug;19(4):381–91.
 67. Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Sandín M, Lozano T, Vicente-Ibarra N, et al. One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: Results from a prospective and multicentre ACHILLES registry. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jun;86(6):1052–61.
 68. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015 Oct;4(5):441–52.
 69. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Hamilos M, Sitafidis G, Kanakakis I, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the GReek AntiPlatElet (GRAPE) Registry. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1146–54.
 70. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al.

- A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727–33.
71. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao S V, 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 Apr 14;119(14):1873–82.
 72. Capranzano P, Angiolillo DJ. Tailoring P2Y12 Inhibiting Therapy in Elderly Patients With Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 17;8(18):e014000.
 73. Schmucker J, Fach A, Mata Marin LA, Retzlaff T, Osteresch R, Kollhorst B, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Comparison to Clopidogrel in Elderly Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarctions. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 17;8(18):e012530.
 74. Qaderdan K, Ishak M, Heestermans AACM, de Vrey E, Jukema JW, Voskuil M, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J*. 2015 Nov;170(5):981–5.
 75. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10233):1374–81.
 76. Ahn JH, Ahn Y, Jeong MH, Kim JH, Hong YJ, Sim DS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute myocardial infarction patients with multivessel disease; From Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health. *J Cardiol*. 2020 May;75(5):478–84.
 77. Völz S, Petursson P, Odenstedt J, Ioanes D, Haraldsson I, Angerås O, et al. Ticagrelor is Not Superior to Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI: A Report from Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 21;9(14):e015990.
 78. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al.

- Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1603–12.
79. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(20):1683–90.
 80. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, Somers K, Burton-Wood N, Harland C, et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2019;6(1):e000951.
 81. Peyracchia M, Saglietto A, Biolè C, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Kinnaird T, et al. Efficacy and Safety of Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in ACS Patients Treated with PCI: A Propensity Score Analysis of the RENAMI and BleeMACS Registries. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Jun; 20 (3):259-269
 82. 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 May 7;372(19):1791–800.
 83. Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016 Jan 21;37(4):390-9
 84. Rozemeijer R, Voskuil M, Greving JP, Bots ML, Doevendans PA, Stella PR. Short versus long duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents: a meta-analysis of randomised trials. *Netherlands Hear J*. 2018 May 14;26(5):242–51.
 85. Lee S-Y, Hong M-K, Palmerini T, Kim H-S, Valgimigli M, Feres F, et al. Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 6 Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(5):435–43.
 86. De Luca L, Colivicchi F, Meessen J, Uguccioni M, Piscione F, Bernabò P, et al. How do cardiologists select patients for dual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after a myocardial infarction? Insights from the EYESHOT Post-MI Study. *Clin Cardiol*. 2019 Nov;42(11):1113–20.
 87. Zheng B, Huo Y, Lee SW -L., Sawhney JPS, Kim H, Krittayaphong R, et al. Long-

- term antithrombotic management patterns in Asian patients with acute coronary syndrome: 2-year observations from the <scp>EPICOR</scp> Asia study. *Clin Cardiol*. 2020 Sep 2;43(9):999–1008.
88. D'Ascenzo F, Bertaina M, Fioravanti F, Bongiovanni F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, et al. Long versus short dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor and coronary revascularization: Insights from the RENAMI registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 May 12;27(7):696–705.
 89. Kim H-L, Jang J-S, Kim M-A, Seo J-B, Chung W-Y, Kim S-H, et al. Gender differences of in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(20):e15557.
 90. Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, Rao S V, Subherwal S, Tsai TT, et al. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 21;61(20):2070–8.
 91. Moalem K, Baber U, Chandrasekhar J, Claessen BE, Sartori S, Aquino M, et al. Incidence, predictors, and outcomes of DAPT disruption due to non-compliance vs. bleeding after PCI: insights from the PARIS Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019 Jun;108(6):643–50.
 92. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Räber L, Pilgrim T, et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73(7):741–54.
 93. Esteve-Pastor MA, Ruíz-Nodar JM, Orenes-Piñero E, Rivera-Caravaca JM, Quintana-Giner M, Véliz-Martínez A, et al. Temporal Trends in the Use of Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 Jan;23(1):57–65.
 94. Faridi KF, Garratt KN, Kennedy KF, Maddox TM, Secemsky EA, Butala NM, et al. Physician and Hospital Utilization of P2Y12 Inhibitors in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the United States: A Study From the National Cardiovascular Data Registry's Research to Practice Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e006275.
 95. Mehran R, Rao S V., 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(23):2736–47.
96. Sánchez-Martínez M, Manzano-Fernández S, Valdés M, Marín F. ¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2014;14(S1):10–7.
 97. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2038–47.
 98. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006 Aug 22;114(8):774–82.
 99. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, Marsalese D, Brewington S, O'Neill WW, et al. Incidence and Prognostic Impact of Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2005 Jul;96(2):173–6.
 100. Patel NJ, Pau D, Nalluri N, Bhatt P, Thakkar B, Kanotra R, et al. Temporal Trends, Predictors, and Outcomes of In-Hospital Gastrointestinal Bleeding Associated With Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016 Oct 15;118(8):1150–7.
 101. Shalev A, Zahger D, Novack V, Etzion O, Shimony A, Gilutz H, et al. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2012 Jun;157(3):386–90.
 102. Albeiruty R, Chaudhary F, Alqahtani F, Kupec J, Balla S, Alkhouli M. Incidence, Predictors, and Outcomes of Gastrointestinal Bleeding in Patients Admitted With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2019 Aug;124(3):343–8.
 103. Doyle BJ, Rihal CS, Gattineau DA, Holmes DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 2;53(22):2019–27.
 104. 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 Dec 11;116(24):2793–801.
 105. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary

- Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May;67(18):2135–44.
106. Danchin N, Lettino M, Zeymer U, Widimsky P, Bardaji A, Barrabes JA, et al. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(3):152–67.
 107. Mateo-Martínez A, Marín F, Roldán V, Hernández-Romero D, Hurtado JA, Valdés M. Estratificación del riesgo hemorrágico en el síndrome coronario agudo. *Rev Española Cardiol Supl*. 2010;10:49–58.
 108. White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pieper KS, Chiswell K, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revas. *Am Heart J*. 2006 Dec;152(6):1042–50.
 109. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG, Welsh RC, Fitchett DH, Thérioux P, et al. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y 12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011 Sep;32(18):2256–65.
 110. Garay A, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Cequier Á. Mid Term Bleeding Risk Prediction After an Acute Coronary Syndrome: An Unsolved Question. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 May;69(5):527–9.
 111. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):240–61.
 112. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2015 Jun 20;385(9986):2465–76.
 113. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005 May 15;95(10):1218–22.
 114. Sostres C, Gargallo CJ. Gastrointestinal lesions and complications of low-dose aspirin in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Apr;26(2):141–51.

115. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun 7;8(7):385–94.
116. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500–14.
117. Lanas A, Dumonceau J-M, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Jun 7;4(1):18020.
118. Melarange R, Gentry C, O’connell C, Blower PR, Neil C, Kelving AS, et al. Antiinflammatory and gastrointestinal effects of nabumetone or its active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA). *Dig Dis Sci*. 1992 Dec;37(12):1847–52.
119. P F Semple RIR. Role of bile acids in the pathogenesis of aspirin-induced gastric mucosal hemorrhage in rats. *Gastroenterology*. 1975;68(1):67–70.
120. Maseda D, Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 7;11.
121. Cheng X, Huang F, Zhang K, Yuan X, Song C. Effects of none-steroidal anti-inflammatory and antibiotic drugs on the oral immune system and oral microbial composition in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Dec;507(1–4):420–5.
122. Kim IS, Yoo D-H, Jung I-H, Lim S, Jeong J-J, Kim K-A, et al. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol*. 2016 Dec;122:72–9.
123. Yeomans ND, Lanas A, Talley NJ, Thomson ABR, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(9):795–801.
124. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):834–9.
125. Gao F, Chen X, Zhang J. Treatment of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Chinese Patients on Antithrombotic Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Dec 18;2019:1–7.
126. Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H, et al. Small bowel

- injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015 Apr 14;50(4):378–86.
127. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009 Jun 17;44(6):544–9.
 128. Shiotani A, Honda K, Murao T, Ishii M, Fujita M, Matsumoto H, et al. Combination of low-dose aspirin and thienopyridine exacerbates small bowel injury. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Mar 7;46(3):281–6.
 129. García-Rayado G, Sostres C LA. Aspirin and omeprazole for secondary prevention of cardiovascular disease in patients at risk for aspirin-associated gastric ulcers. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Aug; 10(8):875–88.
 130. Rodríguez LAG, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160046.
 131. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL CA. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1427–33.
 132. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanas A, Kruis W, Lahat A, et al. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2020 Dec 26;6(1):20.
 133. Nardulli G, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;32(1):36–43.
 134. 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 Mar 15;123(10):1108–15.
 135. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247–55.
 136. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):726.

137. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017 Jul;390(10093):490–9.
138. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Oct;32(7):831–9.
139. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, Roncales P, Arruebo M, Arroyo MT, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):684–9.
140. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl F-W, Malfertheiner P. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(11):1464–71.
141. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
142. Chen W-CW-C, Lin K-HK-H, Huang Y-TY-TY-T, Tsai T-JT-JT-J, Sun W-CW-CW-C, Chuah S-KS-K, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1542–50.
143. Taki M, Oshima T, Tozawa K, Taniguchi Y, Tomita T, Ohda Y, et al. Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(38):e8090.
144. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;29(10):1786–93.
145. Cea Soriano L, Lanas A, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. Incidence of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in New Users of Low-Dose Aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;17(5):887-895.e6.
146. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanas A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jan 1;21(1):65–72.

147. Chan FKLL, Ching JYLL, Hung LCTT, Wong VWSS, Leung VKSS, Kung NNSS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):238–44.
148. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Watanabe T, et al. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct 1;40(7):780–95.
149. Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebocontrolled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: The lavender* study. *Gut*. 2014;63(7):1061–8.
150. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Van Zanten SV, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: A randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011 May;97(10):797–802.
151. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T, Mizushima T, Mizoshita T, Tanida S, et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jul 19;46(7–8):803–9.
152. Blondon H, Barbier JP, Mahé I, Deverly A, Kolsky H, Bergmann JF. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: A placebo controlled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000;14(2):155–7.
153. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic Evaluation of the Effects of Aspirin, Buffered Aspirin, and Enteric-Coated Aspirin on Gastric and Duodenal Mucosa. *N Engl J Med*. 1980 Jul 17;303(3):136–8.
154. Endo H, Sakai E, Higurashi T, Yamada E, Ohkubo H, Iida H, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012 Oct;44(10):833–8.
155. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011 Jul 10;46(7):894–905.
156. Kyaw MH, Otani K, Ching JYL, Higashimori A, Kee KM, Watanabe T, et al.

- Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users With Small Bowel Bleeding. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1090-1097.e1.
157. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafi G, Barry L, et al. Bifidobacterium breve Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):637-646.e4.
 158. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt Containing Lactobacillus gasseri Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;95(1):49–54.
 159. F.-T. Fork, P. Lafolie, E. Tóth F. Gastroduodenal Tolerance of 75 mg Clopidogrel versus 325 mg Aspirin in Healthy Volunteers: A Gastroscopic Study. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Jan 8;35(5):464–9.
 160. CAPRIE Steering Committee, Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.
 161. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):443–9.
 162. Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Dudar GK. Platelets accelerate gastric ulcer healing through presentation of vascular endothelial growth factor. *Br J Pharmacol*. 2009 Jan 29;148(3):274–8.
 163. Tsai T-J, Lai K-H, Hsu P-I, Lin C-K, Chan H-H, Yu H-C, et al. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy. *J Formos Med Assoc*. 2012 Dec;111(12):705–10.
 164. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):906-912.e2.
 165. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–8.
 166. Lin C-CC, Hu H-YY, Luo J-CC, Peng Y-LL, Hou M-CC, Lin H-CC, et al. Risk

- factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Nov;38(9):1119–28.
167. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J.* 2011 Nov 8;183(16):1835–43.
 168. Li J-J, Wu X-Y, Chen J-L, Chen G-R, Xu J, Gu Y, et al. Antiplatelet drug ticagrelor delays gastric ulcer healing in rats. *Exp Ther Med.* 2017 Oct;14(4):3774–9.
 169. Tang C, Zhu Y, Yang X, Xu B, Ye C, Yang Y, et al. Upper gastrointestinal mucosal injury associated with ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone at 1-year after coronary artery bypass grafting. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(10):1720–30.
 170. Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM. Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Aug;28(4):431–42.
 171. Abraham NS, Yang EH, Noseworthy PA, Inselman J, Yao X, Herrin J, et al. Fewer gastrointestinal bleeds with ticagrelor and prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Aug;52(4):646–54.
 172. Guo C-G, Chen L, Chan EW, Cheung KS, Isshiki T, Wong ICK, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of gastrointestinal bleeding in patients taking third-generation P2Y₁₂ inhibitors compared with clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jan;49(1):7–19.
 173. Zhao J. Letter: the risk of gastrointestinal bleeding in patients taking third-generation P2Y₁₂ inhibitors compared with clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(7):1272.
 174. Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ, 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 Feb;157(2):369–74.
 175. Moukarbel G V, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ V, White HD, Maggioni AP, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial

- infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2226–32.
176. Abbas H, Kumar Nayudu S, Ravi M, Saad M, Bathini K, Ravi P, et al. Does Extended Use of Clopidogrel-Based Dual Anti-Platelet Therapy Increase the Risk of Gastrointestinal Bleeding? *Gastroenterol Res*. 2020;13(4):146–9.
 177. Chin MWS, 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 Nov;102(11):2411–6.
 178. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, Chang C-M, Lau Y-K, Yuen W-C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77(3–4):173–7.
 179. Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med*. 2009;48(19):1725–30.
 180. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol*. 45(5):410–4.
 181. Huang K-W, Luo J-C, Leu H-B, Huang C-C, Hou M-C, Chen T-S, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chinese Med Assoc*. 2013 Jan;76(1):9–14.
 182. Shaukat A, Waheed S, Alexander E, Washko D, Dawn B, Olyae M, et al. Etiology of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis*. 2018 Feb;19(2):66–73.
 183. Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncales MP, Scheiman J, Lananias a. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart*. 2012;98(9):718–23.
 184. Bouget J, Viglino D, Yvetot Q, Oger E. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol*. 2020 Sep 28;26(35):5463–73.
 185. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes

- in the first nationwide audit. *Gut*. 2018;67(4):654–62.
186. Sostres C, Marcén B, Laredo V, Alfaro E, Ruiz L, Carrera-Lasfuentes P, et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(8):919–29.
 187. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1633–41.
 188. Oakland K, Desborough MJ, Murphy MF, Schachter M, Jairath V. Rebleeding and Mortality After Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelets or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;17(7):1276-1284.e3.
 189. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000 Oct;356(9238):1318–21.
 190. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh K, Ho LH, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018 Oct;67(10):1757–68.
 191. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 3;171(11):805.
 192. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Mar 10;53(03):300–32.
 193. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2017 May;85(5):936-944.e3.
 194. Heldwein W, Schreiner J, Pedrazzoli J, Lehnert P. Is the Forrest Classification a Useful Tool for Planning Endoscopic Therapy of Bleeding Peptic Ulcers? *Endoscopy*. 1989 Nov 17;21(06):258–62.
 195. Forrest J., Finlayson ND., Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974 Aug;304(7877):394–7.
 196. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of Acute Bleeding from a Peptic

- Ulcer. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):928–37.
197. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. In: Vergara M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Oct 13; (10): CD005584.
 198. Yachimski P, Hur C. Upper Endoscopy in Patients with Acute Myocardial Infarction and Upper Gastrointestinal Bleeding: Results of a Decision Analysis. *Dig Dis Sci*. 2009 Apr 26;54(4):701–11.
 199. Spier BJ, Said A, Moncher K, Pfau PR. Safety of Endoscopy After Myocardial Infarction Based on Cardiovascular Risk Categories. *J Clin Gastroenterol*. 2007 May;41(5):462–7.
 200. Cena M, Gomez J, Alyousef T, Trohman RG, Pierko K, Agarwal R. Safety of endoscopic procedures after acute myocardial infarction: A systematic review. *Cardiol J*. 2012 Oct 6;19(5):447–52.
 201. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016 Apr;111(4):459–74.
 202. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019 May;68(5):776–89.
 203. Laine L, Shah A. Randomized Trial of Urgent vs. Elective Colonoscopy in Patients Hospitalized With Lower GI Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2636–41.
 204. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1054–63.
 205. Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, et al. Risk of Thromboembolism, Recurrent Hemorrhage, and Death After Warfarin Therapy Interruption for Gastrointestinal Tract Bleeding. *Arch Intern Med*. 2012 Oct 22;172(19):1484.
 206. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 Feb;113(4):662–8.
 207. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo GA, Thaker AM, et al. The Risks of Thromboembolism Vs. Recurrent Gastrointestinal

- Bleeding after Interruption of Systemic Anticoagulation in Hospitalized Inpatients With Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):328–35.
208. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 5;152(1):1–9.
209. Derogar M, Sandblom G, Lundell L, Orsini N, Bottai M, Lu Y, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):38-42.
210. Kim SY, Hyun JJ, Suh SJ, Jung SW, Jung YK, Koo JS, et al. Risk of vascular thrombotic events following discontinuation of antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(4):e40–4.
211. Wang XX, Dong B, Hong B, Gong YQ, Wang W, Wang J, et al. Long-term prognosis in patients continuing taking antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 28;23(4):723–9.
212. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):399–414.
213. Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE, et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020 Nov 15;14(6):707–26.
214. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of Short-Term Discontinuation of Antiplatelet Therapy in Patients With Drug-Eluting Stents. *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):1634–42.
215. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1288–94.
216. Smilowitz NR, Lorin J, Berger JS. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2019 Nov;217:64–71.
217. Lee JH, Jo SH. Preoperative Cessation of Both Dual Anti-Platelet Agents Is Safe after 1 Year in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):304.

218. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013 Nov;382(9906):1714–22.
219. Chan FKL, Leung Ki E-L, Wong GLH, Ching JYL, Tse YK, Au KWL, et al. Risks of Bleeding Recurrence and Cardiovascular Events With Continued Aspirin Use After Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2016 Aug;151(2):271–7.
220. Ng F-H, Wong S-Y, Lam K-F, Chang C-M, Lau Y-K, Chu W-M, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):865–71.
221. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan;23(1):163–73.
222. Johnson DA. Upper GI risks of NSAIDs and antiplatelet agents: key issues for the cardiologist. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 Suppl 4:S15-22.
223. Casado-Arroyo R, Scheiman JM, Polo-Tomas M, Saini SD, Del Rio A, Guastello E, et al. Underutilization of gastroprotection for at-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: Spain compared with the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep;32(5):689–95.
224. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48.
225. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:19–24.
226. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27–37.
227. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30–50.
228. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706–

- 15.
229. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr;24(2):121–32.
230. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1006–12.
231. Lanas-Gimeno A, Hijos G, Lanas Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Nov;18(11):1043–53.
232. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Apr 23;5(3):335–58.
233. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Nov;11(11):1123–34.
234. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, De Vita F, Bondi G, Corsonello A, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*. 2013 Dec;57(2):437–42.
235. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015 Jul 6;14(3):7490–501.
236. Khan MA, Kamal S, Khan S, Lee WM, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of the possible association between pharmacological gastric acid suppression and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;27(11):1327–36.
237. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 May;65(5):740–8.
238. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):2989–95.
239. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile*

- infection. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):784–90.
240. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One*. 2014;9(10):e110790.
 241. Weiss K, Louie T, Miller MA, Mullane K, Crook DW, Gorbach SL. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *BMJ open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000028.
 242. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004.
 243. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2.
 244. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep;42(5):607–13.
 245. Ivanovich P. The Absorption of Calcium Carbonate. *Ann Intern Med*. 1967 May 1;66(5):917.
 246. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Jan;12(1):83–98.
 247. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Colorectal Cancer: A Population-Based, Case–Control Study. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):755–60.
 248. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1085–6.
 249. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2000 Oct;25(5):333–40.
 250. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012

- Jul;5(4):219–32.
251. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot J-F. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract*. 2012 Aug;66(8):767–73.
 252. Lin P-C, Chang C-H, Hsu P-I, Tseng P-L, Huang Y-B. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4):1197–205.
 253. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *HepatoGastroenterology*. May-Jun 2004;51(57):757–61.
 254. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010 Sep;16(9):e228-34.
 255. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104 Suppl:S27-32.
 256. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May;63(5):354–64.
 257. Chen H-B, Zhang X-L, Liang H-B, Liu X-W, Zhang X-Y, Huang B-Y, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Risk of Major Adverse Cardiac Events and Bleeding in Patients With Prasugrel Versus Clopidogrel. *Am J Cardiol*. 2015 Aug;116(3):384–92.
 258. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 1;116(5):809–17.
 259. Serebruany VL, Dinicolantonio JJ, Can MM, Pershukov I V, Kuliczkowski W. Gastrointestinal adverse events after dual antiplatelet therapy: clopidogrel is safer than ticagrelor, but prasugrel data are lacking or inconclusive. *Cardiology*. 2013;126(1):35–40.
 260. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial

- infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016 Nov 21;37(44):3335–42.
261. Lee C-H, Cheng C-L, Kao Yang Y-H, Chao T-H, Chen J-Y, Li Y-H. Cardiovascular and Bleeding Risks in Acute Myocardial Infarction Newly Treated With Ticagrelor vs. Clopidogrel in Taiwan. *Circ J*. 2017;82(3):747–56.
 262. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
 263. Sun J, Xiang Q, Li C, Wang Z, Hu K, Xie Q, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral P2Y12 Receptor Inhibitors in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing PCI. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Apr;69(4):215–27.
 264. Vercellino M, Sánchez FA, Boasi V, Perri D, Tacchi C, Secco GG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in real-world patients with ST elevation myocardial infarction: 1-year results by propensity score analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Dec 5;17(1):97.
 265. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol*. 2012 Jan 15;109(2):214–8.
 266. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Oct;46(3):299–303.
 267. Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, Lettino M, Bardaji A, Barrabes JA, et al. P2Y12 receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother*. 2016;37(4):256–65.
 268. Flores-Blanco PJ, Cambronero-Sánchez F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Leithold G, Cobas-Paz R, et al. Association Between Ischemic and Bleeding Risk Scores and the Use of New P2Y 12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2018 Jul;71(7):538–44.
 269. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, et al.

- MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel – the European MULTIPRAC Registry. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Jun 2;4(3):220–9.
270. Damman P, Varenhorst C, Koul S, Eriksson P, Erlinge D, Lagerqvist B, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*. 2014 Jan;113(1):64–9.
 271. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):1101–6.
 272. Puymirat E, Aissaoui N, Cayla G, Lafont A, Riant E, Mennuni M, et al. Changes in One-Year Mortality in Elderly Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in Relation with Early Management. *Am J Med*. 2017 May;130(5):555–63.
 273. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, Grosseto D, Piovaccari G, Morici N, et al. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. *Circulation*. 2018 Jun 5;137(23):2435–45.
 274. Crimi G, Morici N, Ferrario M, Ferri LA, Piatti L, Grosseto D, et al. Time Course of Ischemic and Bleeding Burden in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Randomized to Low-Dose Prasugrel or Clopidogrel. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 22;8(2).
 275. Carrabba N, Bellandi B, Parodi G, Cecchi E, Baldereschi G, Giglioli C, et al. APpropriateness Assessment in Antiplatelet THERapY (APATHY) registry: Insight from current clinical practice. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 1;244:13–6.
 276. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G, et al. Eficacia de los scores de riesgo hemorrágico en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. *Rev Española Cardiol*. 2014 Jun;67(6):463–70.
 277. Tersalvi G, Biasco L, Cioffi GM, Pedrazzini G. Acute Coronary Syndrome, Antiplatelet Therapy, and Bleeding: A Clinical Perspective. *J Clin Med*. 2020 Jul

- 1;9(7):2064.
278. Tang X, Li R, Jing Q, Wang Q, Liu P, Zhang P, et al. Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 Aug;68(2):115–20.
 279. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, Chiarella F, Chinaglia A, Lucci D, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the “BLITZ 4 Qualità” campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2012 Jun;1(2):143–52.
 280. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015 Feb;68(2):98–106.
 281. Matter C, Windecker S, Mach F, Rodondi N LT. Swiss Cooperative Study Acute Coronary Syndromes and inflammation. *Cardiovasc Med*. 2011 May 25;14(05):167–8.
 282. Koshy A, Balasubramaniam K, Noman A, Zaman AG. Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Observational Study of Prasugrel and Clopidogrel. *Cardiovasc Ther*. 2014 Feb;32(1):1–6.
 283. Fortuni F, Crimi G, Morici N, De Luca G, Alberti LP, Savonitto S, et al. Assessing bleeding in acute coronary syndrome using the Bleeding Academic Research Consortium definition. *J Cardiovasc Med*. 2019 Dec;20(12):818–24.
 284. Vora P, Pietila A, Peltonen M, Brobert G, Salomaa V. Thirty-Year Incidence and Mortality Trends in Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Finland. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 9;3(10):e2020172.
 285. Patel P, Nigam N, Sengupta N. Lower gastrointestinal bleeding in patients with coronary artery disease on antithrombotics and subsequent mortality risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;33(6):1185–91.
 286. Kwok CS, Tiong D, Pradhan A, Andreou AY, Nolan J, Bertrand OF, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Anemia in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016 Aug;118(4):610–20.
 287. Wang H, Yang Y, Ma L, Wang X, Zhang J, Fu J, et al. Impact of Anemia and Dual

- Antiplatelet Therapy on Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents. *Sci Rep*. 2015 Dec 25;5(1):17213.
288. Davidsen L, Kragholm KH, Aldahl M, Polcwiartek C, Torp-Pedersen C, Soegaard P, et al. Long-term impact of baseline anaemia on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention in stable angina. *Open Heart*. 2020 Oct 1;7(2):e001319.
289. Jiang L, Gao Z, Song Y, Xu J, Tang X, Wang H, et al. Impact of anemia on percutaneous coronary intervention in Chinese patients: A large single center data. *J Interv Cardiol*. 2018 Dec;31(6):826–33.
290. Faggioni M, Baber U, Sartori S, Chandrasekhar J, Cohen DJ, Henry TD, et al. Influence of Baseline Anemia on Dual Antiplatelet Therapy Cessation and Risk of Adverse Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Apr;12(4).
291. Wadowski PP, Kopp CW, Koppensteiner R, Lang IM, Pultar J, Lee S, et al. Decreased platelet inhibition by P2Y12 receptor blockers in anaemia. *Eur J Clin Invest*. 2018 Jan;48(1):e12861.
292. Guerrero C, Garay A, Ariza-Solé A, Formiga F, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, et al. Anemia in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel or ticagrelor: Insights from the RENAMI registry. *Thromb Res*. 2018 Jul;167:142–8.
293. Magnani G, Ardissino D, Im K, Budaj A, Storey RF, Steg PG, et al. Predictors, Type, and Impact of Bleeding on the Net Clinical Benefit of Long-Term Ticagrelor in Stable Patients With Prior Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 16;10(4).