

RIESGO DE RESANGRADO, EVENTOS ISQUÉMICOS Y MUERTE TRAS HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL EN PACIENTES TRATADOS CON DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE TRAS CATETERISMO CARDÍACO.

Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding during dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention.

Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina.



**Universidad
Zaragoza**

Sandra García Mateo

Trabajo Fin de Master

Septiembre de 2019

DIRECTORES:

Carlos Sostres Homedes

Patricia Carrera Lasfuentes

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
2. RESUMEN	5
3. ABSTRACT	6
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1 Ácido Acetil Salicílico. Indicaciones y efectos gastrointestinales.....	7
4.2 Clopidogrel. Efectos y limitaciones.	7
4.3 Prasugrel y Ticagrelor. Eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes.	8
4.4 Uso en la práctica clínica habitual.....	9
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
6. OBJETIVOS	12
6. 1. Objetivo principal:	12
6.2. Objetivos secundarios:	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
7.1 Diseño del estudio.....	13
7.2 Población diana	13
7.2.1 Criterios de inclusión.....	13
7.2.2 Criterios de exclusión	13
7.3 Definición de las variables.....	14
Variables demográficas	14
Variables referentes a la comorbilidad del paciente	14
Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice.....	14
Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento	16
7.4 Análisis de datos.....	17
7.6 Aspectos éticos.....	19
8. RESULTADOS	20
Características basales de la muestra	20
Características del evento GI índice	21
Eventos durante el seguimiento	23
Conducta en relación a la DTA tras evento GI índice.....	26
9. DISCUSIÓN.....	30
10. CONCLUSIONES	33
11. BIBLIOGRAFÍA	34
12. ANEXOS	39

Anexo 1. Definiciones de hemorragia en los estudios de cardiología	39
Anexo 2. Formulario de recogida de datos	42
Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson.....	44

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

</>/≤/≥	Menor/mayor/menor o igual/mayor o igual
AA	Antiagregante(s)
DTA	Doble terapia antiagregante
NAP	Nuevos antiagregantes plaquetarios
SCA	Síndrome coronario agudo
AC	Anticoagulante(s)
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
AAS	Ácido acetil salicílico
HD	Hemorragia digestiva
HDA	Hemorragia digestiva alta
HDB	Hemorragia digestiva baja
GI	Gastrointestinal
INR	Razón normalizada internacional
RR	Riesgo relativo
OR	Odds ratio.
HR	Hazard ratio.
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza
HCULB	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
TVP	Trombosis venosa profunda
TEP	Tromboembolismo pulmonar

2. RESUMEN

Introducción: La doble terapia antiagregante se usa de forma universal para disminuir el riesgo de evento adverso cardiovascular tras la terapia de revascularización cardíaca percutánea. Sin embargo, aquellos pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento basado en doble terapia antiagregante representan un reto clínico.

Objetivos: Determinar el riesgo y tasa de resangrado, evento vascular y muerte en los pacientes que hayan presentado una hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con doble antiagregación tras terapia de revascularización cardíaca percutánea.

Material y métodos: Estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes que presentaron hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con doble antiagregación tras la terapia de revascularización cardíaca percutánea desde el año 2008 al 2016 en el HCU y HUMS. La información clínica y farmacológica se recopiló de forma retrospectiva usando la Historia Clínica Electrónica. El seguimiento finalizó a los 12 meses o al producirse un evento de resangrado, isquémico o muerte. El análisis estadístico se ha realizado mediante software SPSS versión 22.0.

Resultados: Se incluyeron un total de 115 pacientes (edad media $73,3 \pm 10,4$ años; 75,7% hombres); El 87%, 10,4% y 2,6% se encontraban en tratamiento con DTA basada en AAS asociada a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel respectivamente. Muchos pacientes estaban en tratamiento con IBP (66,1%) en el momento del evento GI índice. Tras el evento GI índice, se suspendió el tratamiento con DTA en el 76,5% (88/115) de los casos reiniciándose de forma precoz (≤ 5 días) en el 76,1% (67/88). La reanudación precoz comparada con la no reanudación se asoció a menor probabilidad de evento isquémico (79,0%). La tasa de resangrado, de evento isquémico y de muerte fue de 270,6, 188,2 y 70,6 eventos por cada 1000 pacientes-año respectivamente. La hemorragia GI baja asociada a la DTA fue más frecuente durante el período de seguimiento, coincidiendo con la localización previa en el 87,0% ($p=0,001$) de los casos.

Conclusión: La hemorragia GI baja se asocia más frecuentemente a la DTA que la alta. Reanudar de forma precoz el tratamiento con DTA después de un evento hemorrágico GI se asocia a menor tasa de evento isquémico.

Palabras clave: Doble terapia antiagregante, evento resangrado, muerte, evento isquémico

3. ABSTRACT

Introduction: Dual antiplatelet therapy is used worldwide to decrease major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention, because of its clear benefits in secondary prophylaxis of cardiovascular events. However, patients with gastrointestinal bleeding during dual antiplatelet therapy represent a clinical challenge.

Aim: To determine the risk and rates of rebleeding, vascular events and death in patients after gastrointestinal bleeding during dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention.

Material and methods: Observational cohort study of patients who developed gastrointestinal bleeding while on antiplatelet therapy from 2008 to 2016 in both of which HCU or HUMS. Clinical and drug use information was collected retrospectively from electronic medical record. The follow-up period was censored either after 12 months or when a GI rebleeding, ischemic or death event occurred. Statistical analyses were performed using software version 22.0.

Results: 115 patients were included (mean age $73,3 \pm 10,4$ years; 75,7% males); 87%, 10,4% y 2,6%, of patients were on DAPT with either clopidogrel, ticagrelor or prasugrel respectively. Most patients were on IBP therapy during the primary GI event (66,1%). DAPT therapy was interrupted in 76,5% (88/115) of patients, although in 76,1% (67/88) of patients was reinitiated early (≤ 5 days). Early resumption of therapy vs no reinitiation was associated with a lower rate of ischemic event (79,0%). Rebleeding, ischemic and death rate were 270,6, 188,2, and 70,6 events per 1000 patient-year respectively. Lower GI bleeding was more frequently associated with DAPT therapy during the follow-up period, which were coincident with the previous location in 87,0% ($p=0,001$).

Conclusions: Lower GI bleeding is more frequently associated with DAPT therapy than upper. Early resumption DAPT therapy after GI bleeding was associated with a lower ischemic event rate.

Palabras clave: Dual antiplatelet therapy, rebleeding event, ischemic event, death.

4. INTRODUCCIÓN

Este efecto cardiovascular de la DTA ha sido demostrado ampliamente en aquellos pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo tras someterse a intervencionismo cardíaco percutáneo. Es por eso que se recomienda mantener tratamiento con doble antiagregación basada en AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor durante un año tras la terapia de revascularización, puesto que su uso ha demostrado ser superior al tratamiento en monoterapia con AAS.¹

4.1 Ácido Acetil Salicílico. Indicaciones y efectos gastrointestinales.

El uso del AAS está ampliamente extendido en la práctica médica habitual. Tradicionalmente, su indicación médica se veía justificada por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. En la actualidad, es el beneficio cardiovascular que ha demostrado al administrarse asociado a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares durante el primer año, lo que ha hecho que el uso de estos fármacos se extienda a nivel mundial.

En cuanto a la dosis óptima de AAS tanto en combinación con otro antiagregante durante el primer año como posteriormente en monoterapia, dosis mayores a 100 mg no entrañan más beneficio cardiovascular y no modifican el riesgo de muerte o evento isquémico. Sin embargo si suponen incremento de riesgo de sangrado, por lo que no se recomiendan.^{2,3}

Esto es así puesto que el AAS produce toxicidad gastrointestinal mediante un efecto sistémico, inhibiendo el efecto protector que ejercen las prostaglandinas sobre la mucosa y bloqueando la agregación plaquetaria a través del tromboxano, y mediante un daño local por efecto tópico a través de la ruptura de la barrera mucosa que recubre el epitelio gastrointestinal. De esta manera pueden producirse un amplio espectro de lesiones que comprenden desde una gastritis superficial, hasta la formación de una úlcera péptica complicada.⁴

4.2 Clopidogrel. Efectos y limitaciones.

Clopidogrel, es un análogo de la ticlopidina que inhibe de forma selectiva la unión del adenosin-trifosfato (ADP) al receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación consiguiente del complejo GPIIb-IIIa medida por ADP. Se trata de un pro-fármaco que se metaboliza por el citocromo P450 (CYP) (isoforma CYP2C19) a su metabolito activo, con la variabilidad interindividual que esto supone.

Tras la administración de su dosis estándar de 75 mg al día, este fármaco inhibe la agregación plaquetaria de forma progresiva hasta alcanzar el estado de equilibrio entre el 3º y 7º día. En

este estado, el nivel medio de inhibición plaquetaria es del 40-60%. En general, son necesarios al menos 5 días para que la agregación plaquetaria vuelva a sus valores normales tras la suspensión del fármaco.

Este antiagregante ha demostrado ser efectivo como profilaxis secundaria en la reducción de eventos cardiovasculares⁵. Desde el punto de vista de las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento parece que Clopidogrel no supone un incremento de riesgo de lesiones sobre la mucosa gastrointestinal, si bien si es capaz de incrementar el riesgo de sangrado sobre lesiones ya presentes previamente (úlceras pépticas, angiodisplasias, etc).⁶

Lin et al, ya demostraron en el año 2013 que el riesgo relativo de HD alta en pacientes en tratamiento con Clopidogrel fue de 3.66 (IC 95%: 2.47-4.51) y de 3.52 (IC 95%: 2.74-4.52) para HD baja, actuando como factores de riesgo independientes para su manifestación la edad y la toma concomitante de AAS o AINEs.⁷ Por tanto, es el uso de IBP lo que explica en la actualidad una mayor proporción de HD baja en este contexto.⁸

Estas son las limitaciones que han conducido a la búsqueda de nuevos fármacos antiagregantes plaquetarios más potentes, siendo prasugrel y ticagrelor los más utilizados.

4.3 Prasugrel y Ticagrelor. Eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes.

Prasugrel también es un profármaco de la familia de las tienopiridinas que precisa de un único paso hepático para su activación, disminuyendo así la variabilidad interindividual que caracteriza a la toma de Clopidogrel. Su metabolito activo se une de forma irreversible a los receptores plaquetarios de adenosina difosfato (ADP) clase P2Y₁₂, bloqueando la activación del complejo IIb/IIIa. Ticagrelor en cambio ejerce su acción de forma directa sobre el receptor P2Y₁₂. Por todo ello, el efecto antiagregante de ambos fármacos es más potente y rápido que Clopidogrel.

La eficacia de los NAP ha sido avalada por distintos estudios como TRITON⁹ para prasugrel, y PLATO¹⁰ para ticagrelor comparando la DAP basada en Clopidogrel con estos dos nuevos fármacos tras la terapia de revascularización coronaria.

Con el objetivo de conocer la seguridad en el uso de estos fármacos, en ambos estudios se determinó la incidencia de hemorragia según los criterios TIMI (*Anexo 1*), de manera que la incidencia global de hemorragia resultó ser significativamente mayor en el grupo de pacientes

con DAP basada en prasugrel respecto a Clopidogrel, sobre todo en aquellos pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular previo, tenían un peso inferior a 60 kg o su edad era \geq 75 años. Por este motivo el uso de prasugrel trata de evitarse en aquellos pacientes que cumplen estas características. En el grupo de ticagrelor, no se objetivaron las diferencias anteriormente descritas, salvo una mayor incidencia de sangrado mayor y de hemorragia intracraneal mortal.

Sin embargo estos datos pueden ser controvertidos. El estudio Prague 18 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad ni en la seguridad cuando se compraron de forma aleatoria prasugrel con ticagrelor.¹¹

Algunos estudios recientes¹² concluyen en que durante el primer año tras un SCA uno de cada cuatro pacientes presentarán un evento hemorrágico de índole digestiva y uno de cada seis suspenderán el tratamiento con ticagrelor por reacción adversa, principalmente hemorrágica.¹³ Algunos estudios describen un incremento de riesgo de sangrado en los pacientes tratados con NAP^{9,10,14-19} y otros en los que no existen diferencias con Clopidogrel²⁰⁻²⁷.

Sin embargo todos estos estudios presentan limitaciones fundamentales. En la mayoría de casos, el estudio del riesgo hemorrágico se trata de un objetivo secundario, de manera que muchos de ellos analizan el riesgo de hemorragia en general, sin analizar específicamente el riesgo de HD.¹⁹ Ante la marcada heterogeneidad de la definición de hemorragia en los distintos registros (ver *Anexo 1*), se hace sencillo entender lo dificultoso de establecer comparaciones.²⁸ En este contexto, *The Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* resaltó la necesidad de establecer un consenso en la definición de hemorragia a través de una nueva clasificación²⁹.

4.4 Uso en la práctica clínica habitual.

Pese a la discrepancia de resultados en los estudios anteriormente citados, la evidencia de incremento de riesgo hemorrágico en los estudios registro ha relegado el uso de los NAP a pacientes muy seleccionados.

Beigel et al ya demostró en 2016 tras ajustar por factores de confusión que no existían diferencias entre la incidencia de eventos adversos mayores (cardiovasculares y hemorrágicos) entre Clopidogrel y los NAP (HE 0.68; 95% IC 0.38-1.22, P:0.19). El estudio incluyó 1093 pacientes que habían sido sometidos a angioplastia tras sufrir un SCA. En ellos observaron que un 76% de pacientes con SCACEST y un 51% de pacientes con SCASEST recibieron tratamiento

con los NAP. Como ya se corrobora en estudios posteriores ³¹ los pacientes más jóvenes y con menos riesgo cardiovascular son los que recibieron con más frecuencia tratamiento basado en NAP siendo los pacientes de edad más avanzada y con pronóstico cardiovascular más desfavorable los que con más frecuencia eran tratados con Clopidogrel (edad media 69 +/- 13 VS 59 +/- 11, p< 0.001). De este modo, en aquellos pacientes de edad avanzada, que habían sufrido algún accidente cerebrovascular previamente o que presentaban SCASEST se trataba de evitar el tratamiento con los nuevos inhibidores del receptor P2Y12.

Sin embargo y en este sentido, estudios de registro europeos han obtenido resultados dispares a este respecto, de manera que se ha evidenciado mayor incidencia de sangrado tras SCACEST en el grupo de pacientes tratados con Clopidogrel con respecto a aquellos tratados con NAP ²⁸ con resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con SCASEST ³². De este modo se concluye con que los pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades, que habitualmente coincide con aquellos tratados con NAP, son los que han demostrado tener menor riesgo de sangrado, isquemia y mortalidad.

A pesar de que existen muchos datos acerca del beneficio cardiovascular de los fármacos antiagregantes plaquetarios, hay una falta de evidencia sobre el riesgo de eventos hemorrágicos concretamente gastrointestinales. Este hecho es muy importante, puesto que varios estudios ya demuestran que a pesar de que la incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales fatales asociados al uso de doble antiagregación es baja (0-0.3%), el RR de muerte asociado a la hemorragia GI puede ser de hasta el 2.5.^{33,34}

En aquellos pacientes que han presentado una hemorragia GI, la conducta en relación a la dobleantiagregación no está bien definida. La suspensión del tratamiento antiagregante podría incrementar el riesgo de nuevo evento cardiovascular ³⁵

A pesar de esta hipótesis, se desconoce el riesgo real de interrumpir o reiniciar el tratamiento doble antiagregante en este tipo de pacientes en términos de hemorragia digestiva, eventos cardiovasculares y mortalidad. Por tanto, es importante conocer bien el difícil equilibrio entre el riesgo y el beneficio que supone el manejo de estos fármacos en el contexto de una hemorragia digestiva.

Parece necesario por tanto, el planteamiento de nuevos estudios que aporten claridad en esta línea con el fin de mejorar el pronóstico y reducir la probabilidad de complicaciones en nuestros pacientes.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El reinicio o la no suspensión de la doble terapia antiagregante basada AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor tras hemorragia gastrointestinal en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco tras un síndrome coronario agudo (SCACEST o SCASEST), aumenta el riesgo de resangrado y de mortalidad, aunque disminuya el de nuevo evento cardiovascular.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo principal:

- ✓ Determinar la tasa de resangrado, evento cardiovascular y muerte en una cohorte de pacientes que han presentado un evento hemorrágico gastrointestinal en contexto de doble terapia antiagregante tras cateterismo cardíaco.

6.2. Objetivos secundarios:

- ✓ Analizar las características basales de los pacientes que han presentado un episodio de hemorragia GI en contexto de DTA basada en Clopidogrel, prasugrel o ticagrelor tras SCA.
- ✓ Describir la etiología de la hemorragia digestiva entre los pacientes en tratamiento con DTA.
- ✓ Determinar la frecuencia de suspensión de la DTA en aquellos pacientes que hayan presentado un evento hemorrágico GI, y la estrategia posterior adoptada.
- ✓ Estudiar la mortalidad al año de aquellos pacientes que hayan presentado una hemorragia gastrointestinal en contexto de DTA y sus causas.
- ✓ Analizar las diferencias en relación a nuevos eventos hemorrágicos GI, cardiovasculares o muerte en aquellos pacientes a los que se les haya suspendido temporalmente la DTA, y aquellos a los que se les haya suspendido de forma definitiva.
- ✓ Estudiar si existen diferencias entre aquellos pacientes en los que la DTA no se haya suspendido en ningún momento y aquellos en los que se haya suspendido definitivamente, en términos de resangrado, evento cardiovascular o muerte.
- ✓ Determinar la prevalencia de tratamiento concomitante con IBP en los pacientes durante su primer evento hemorrágico y en los sucesivos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Estudio de cohortes observacional retrospectivo en el que se han incluido a pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea entre enero de 2008 y diciembre de 2016 en el HCULB y el HUMS y que habían presentado un evento hemorrágico GI (evento índice) en contexto de tratamiento con DTA. A través de la Historia Clínica Electrónica se ha recopilado la información acerca de los factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades, así como los datos sobre el evento a estudio.

El seguimiento de los pacientes comienza tras el evento índice y tiene una duración de 12 meses, a menos que se registre un nuevo evento de hemorragia GI, isquémico o de muerte previo a dicho plazo, en cuyo caso supondrán fin de seguimiento. Si se registra muerte durante el seguimiento y es debida a hemorragia GI o evento isquémico, se considerarán evento y muerte como sucesos independientes. En caso de producirse evento isquémico o hemorrágico, el seguimiento se prolongará 30 días más para valorar el fallecimiento del paciente en ese plazo, en cuyo caso se considera muerte relacionada con el evento, además de considerarse el evento y la muerte como sucesos independientes.

7.2 Población diana

7.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 90 años de vida, que precisaron de atención médica por presentar un episodio de hemorragia digestiva entre enero de 2008 y diciembre de 2016 que se encontraban en tratamiento con doble antiagregación (AAS más clopidogrel, ticagrelor o prasugrel).

7.2.2 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes menores de 18 años o mayores de 90.
- ✓ Pacientes que no hayan exteriorizado sangrado: Aquellos pacientes en los que se haya evidenciado anemia sin síntomas hemorrágicos (hematemesis, vómito en posos de café, melenas, hematoquecia, rectorragia).
- ✓ Aquellos pacientes que no se encuentren en tratamiento con doble terapia antiagregante en el momento de la hemorragia.
- ✓ Pacientes de los que no se dispongan datos en relación al seguimiento.

- ✓ Diagnóstico reciente de proceso tumoral (menos de dos años) y/o tratamiento activo o reciente (últimos 6 meses).
- ✓ Mujeres embarazadas o en período de lactancia

7.3 Definición de las variables

Para el reclutamiento de pacientes, se preparó un formulario de recogida de datos (*Anexo 2*) en que aparecía cada una de las variables objeto de estudio y que se exponen a continuación con más detalle.

Variables demográficas

- ✓ Fecha de nacimiento.
- ✓ Sexo: Variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- ✓ Edad en el momento del evento gastrointestinal índice: Variable cuantitativa continua.
- ✓ Hospital de referencia: Variable cualitativa dicotómica (HCULB, HUMS).

Variables referentes a la comorbilidad 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 3*).
- ✓ Antecedentes de diabetes mellitus: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de hipertensión arterial: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de dislipemia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de insuficiencia renal: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de eventos cerebrovasculares: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de evento cardiovascular previo: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Antecedentes de cardiopatía isquémica: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).

Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice.

Evento gastrointestinal índice: primera hemorragia digestiva tras inicio de tratamiento con DAP que requiera atención en urgencias o ingreso hospitalario. Supone inicio del seguimiento de los pacientes.

- ✓ Tipo de sangrado: Variable cualitativa dicotómica (alto/bajo).
 - Entendemos **hemorragia digestiva alta** aquella originada en el tracto gastroduodenal evidenciada mediante estudio endoscópico y localizada por encima del ángulo de Treitz.
 - Se define como **hemorragia digestiva baja**, a aquella originada en el tracto gastrointestinal, más allá del ángulo de Treitz evidenciada endoscópicamente, o bien aquella que se manifieste en forma de rectorragia, hematoquecia o melenas sin lesiones visualizadas mediante endoscopia oral.
- ✓ Diagnóstico final. Codificación según CIE-9 (20): Variable cualitativa 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
 - Perforación intestinal: HDB
 - Hemorragia gastrointestinal: HDA/HDB
 - Angiodisplasia: HDB/HDA
 - Hemorragia por Dieulafoy: HDA
- ✓ Tratamiento farmacológico concomitante:
 - AAS: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
 - AA no AAS: Variable cualitativa policotómica (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor)
 - Interrupción del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Reinicio del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - ❖ Se considera reinicio precoz, cuando la DTA se reintroduce en un plazo máximo ≤ 5 días.
 - ❖ Se considera no reinicio o interrupción definitiva de la DTA si a los 90 días de su interrupción, no se ha reiniciado.

- Anticoagulantes: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - AINE: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - IBP: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - ✓ Prueba diagnóstica: Variable cualitativa policotómica (gastroscopia, colonoscopia, cápsula endoscópica y angioTC).
 - ✓ Hemoglobina más baja: Variable cuantitativa continua
 - ✓ Hematocrito más bajo: Variable cuantitativa continua
 - ✓ Hemoglobina basal: Variable cuantitativa continua
 - ✓ Hematocrito basal: Variable cuantitativa continua
 - ✓ Síntomas*:
 - Hematemesis: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Vómito en posos de café: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Melena: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Hematoquecia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Rectorragia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Síncope: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Sudoración: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Astenia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Epigastralgia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Duración (días): Variable cuantitativa discreta.

Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento

Eventos que sucedan durante el período de 12 meses tras el evento gastrointestinal índice.

- ✓ Evento cardiovascular: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Evento cerebrovascular: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Evento tromboembólico: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Resangrado: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Fecha
 - Tipo de sangrado: Variable cualitativa dicotómica (alto o bajo).
 - Unidades de hierro iv: Variable cuantitativa discreta
 - Unidades de concentrados de hematíes: Variable cuantitativa discreta

- Diagnóstico final. Codificación según CIE-9 (20): Variable cualitativa nominal (ver apartado evento gastrointestinal índice).
- Hemoglobina menor: Variable cuantitativa continua
- Hematocrito menor: Variable cuantitativa continua
- Síntomas*:
 - Hematemesis: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Vómito en posos de café: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Melena: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Hematoquecia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Rectorragia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Síncope: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Sudoración: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Astenia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Epigastralgia: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Duración (días): Variable cuantitativa discreta.
- Tratamiento concomitante
 - AAS: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Fármaco no AAS: Variable cualitativa policotómica (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor).
 - Sintrom: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - AINES: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Corticoides: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - IBP: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - ISRS: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Muerte: Variable cualitativa dicotómica
 - Fecha
 - Causa: Variable cualitativa policotómica (evento CV, evento GI, otras)

7.4 Análisis de datos

Se ha realizado en primer lugar, un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportarán frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas 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 ha calculado para cada uno de los eventos considerados en el estudio.

$$\text{Tasa de incidencia} = I/PT$$

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 ha realizado un análisis bivariante aplicando el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, sustituyéndolo por el test exacto de Fisher cuando no se cumplan los criterios de aplicación.

Para la comparación de medias entre grupos independientes se ha utilizado el test de T de Student para dos grupos, sustituyéndolo por el test de U Mann-Whitney en el caso de que la variable cuantitativa no siguiese una distribución normal. Para contrastar la normalidad de las variables, se ha utilizado el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Se ha utilizado 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 se inició en el momento de la HD índice y continuó hasta el evento o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpió (12 meses). Se utilizó el test de Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia. 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. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se mide en términos de Hazard Ratio (HR).

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0.05. Para toda la investigación se utiliza el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

7.6 Aspectos éticos

El acceso a los datos fuente ha sido restringido al personal participante en el estudio y ha sido almacenado en un soporte informático con doble clave de acceso al mismo.

Los ordenadores que han sido fuente de búsqueda de información a través de la Historia Clínica Electrónica, están dentro del sistema informático del HUMS y del HCULB con sus sistemas de cortafuegos correspondientes. Además, han sido revisados únicamente los datos de los pacientes que eran relevantes para el objeto del presente estudio.

Dado que se trata de un estudio observacional, no se ha realizado ningún tipo de intervención sobre los pacientes. Además, los resultados del estudio pueden ayudar a modificar la práctica clínica en beneficio de los mismos, puesto que se trata de un tema relevante con muy poca evidencia hasta la fecha.

8. RESULTADOS

La muestra comprende un total de 115 pacientes que han presentado hemorragia GI (evento índice) durante el tratamiento con DTA, iniciada tras terapia de revascularización cardíaca percutánea. Tras el evento índice se ha realizado un seguimiento de 12 meses para evaluar la aparición de otros eventos (cardiovascular, cerebrovascular, tromboembólico, resangrado GI o muerte).

Características basales de la muestra

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (**figura 1**) son hombres (75,7%) con una edad media de $73,3 \pm 10,4$ años y un rango de 45-90.

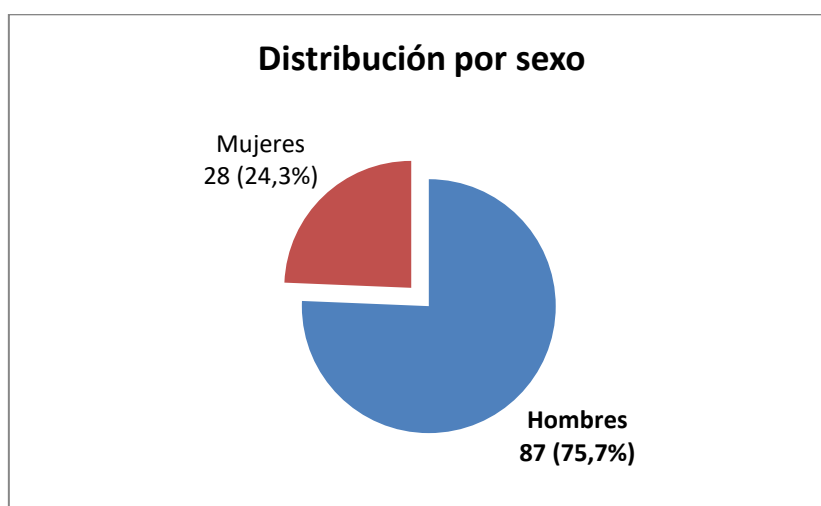


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes incluidos

Desde el punto de vista de las comorbilidades, los pacientes presentan un índice de Charlson medio de $4,7 \pm 2,3$ con un rango de 0-13, de manera que el 70,4% de ellos presenta un índice ≥ 3 . Otras de las variables relacionadas con la comorbilidad y que han sido tenidas en cuenta pueden apreciarse con detalle en la **tabla 1**, siendo la HTA la más frecuente (75,7%).

Tabla 1. Variables relacionadas con la comorbilidad de los pacientes.

Variable asociadas a comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
HTA	87	75,7
Evento cardiovascular previo	75	65,2
Dislipemia	66	57,4
Diabetes	37	32,2
Evento cerebrovascular previo	31	27,0
Insuficiencia cardiaca	29	25,2
Insuficiencia renal	14	12,2
Trombo previo	6	5,2

Características del evento GI índice

Los síntomas que con más frecuencia presentaron los pacientes como manifestación del evento GI índice fueron rectorragia y deposiciones melénicas, como se puede apreciar en la figura 2.

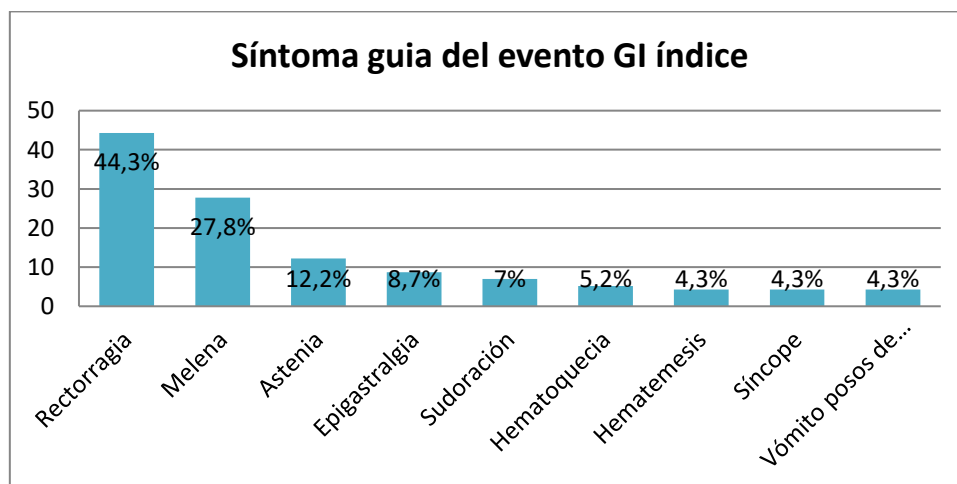


Figura 2. Frecuencia del síntoma guía del evento GI índice.

De todas las hemorragias del evento GI índice, el 66,1% fueron debidas a hemorragia digestiva baja, sobre todo a expensas de la patología diverticular (24%), mientras que el 33,9% se

consideraron hemorragia digestiva alta (39/115), sobre todo a expensas de úlcera gástrica (33,3%) y duodenal (20,5%) como puede apreciarse en la **tabla 2**.

Tabla 2. Causa del evento GI índice.

	Total	Alta	Baja
	n=115	n=39	n=76
Otras causas	30 (26,1)	8 (20,5)	22 (28,9)
Divertículos de colon	24 (20,9)		24 (31,6)
HD por Úlcera Gástrica	13 (11,3)	13 (33,3)	
Intestino delgado	9 (7,8)	2 (5,1)	7 (9,2)
Colitis isquémica	9 (7,8)		9 (11,8)
Hemorroides u origen anal	9 (7,8)		9 (11,8)
HD por Úlcera Duodenal	8 (7,0)	8 (20,5)	
HD por lesión aguda de la mucosa gatroduodenal	5 (4,3)	4 (10,3)	1 (1,3)
Lesiones vasculares colon (angiodisplasia)	4 (3,5)		4 (5,3)
Angiodisplasia gastroduodenal	4 (3,5)	4 (10,3)	

Para llegar al diagnóstico final, en el 93,9% de los casos se realizó al menos una prueba diagnóstica, siendo la más frecuente la colonoscopia (48,3%), seguida de la gastroscopia (47,8%) y cápsula endoscópica (6,1%), mientras que solamente en un 1,7% se precisó de la realización de angioTC, u otras pruebas complementarias (1,7%).

En relación al tratamiento concomitante, el 66,1% de los pacientes consumía IBP en el momento del evento GI índice (76/115). De la misma forma, de los pacientes que presentaron resangrado durante el seguimiento (23/115), hasta el 69,6% (16/23) eran tomadores de IBP.

Como se menciona anteriormente, todos los pacientes incluidos en el estudio se encuentran en tratamiento con doble antiagregación plaquetaria en el momento del evento índice, basada en AAS asociado a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel como se puede apreciar en la **figura 3**.

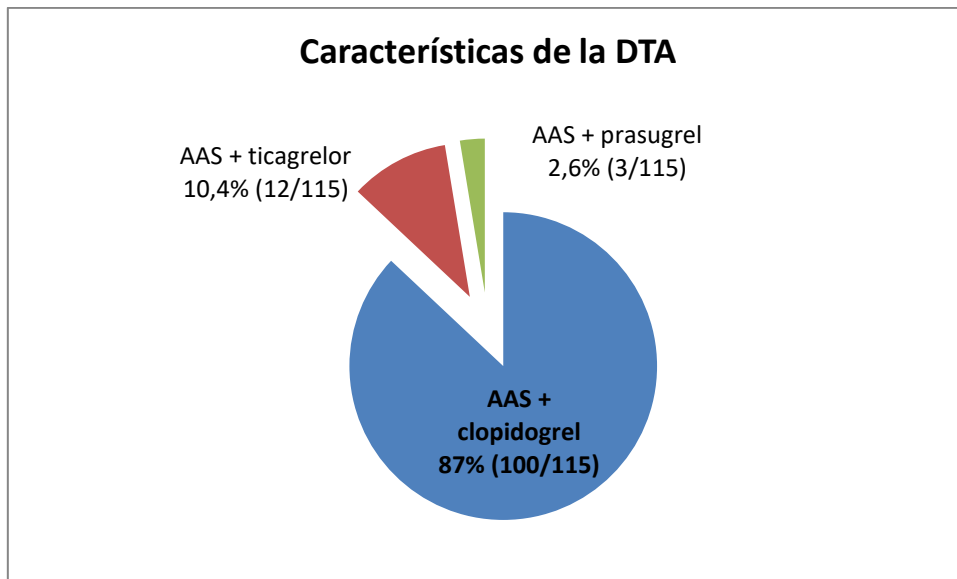


Figura 3. Características del tratamiento con DAP de los pacientes en el momento del evento índice

Eventos durante el seguimiento

Como se detalla en el apartado de material y métodos, el seguimiento de los pacientes comprende un año desde el evento GI índice o hasta la aparición de alguno de los eventos objeto de estudio. De esta forma, el tiempo medio de seguimiento es de $8,7 \pm 4,8$ meses, con un rango de 3-365 días.

Durante el seguimiento tras la HD índice, se han producido un total de 45 eventos en 41 pacientes (35,7%), de manera que se han registrado 37 pacientes con un solo evento, y 4 con dos. En 23 de los 115 pacientes (20,0%) se produjo resangrado y fue el evento más frecuente como puede apreciarse en la **figura 4**.

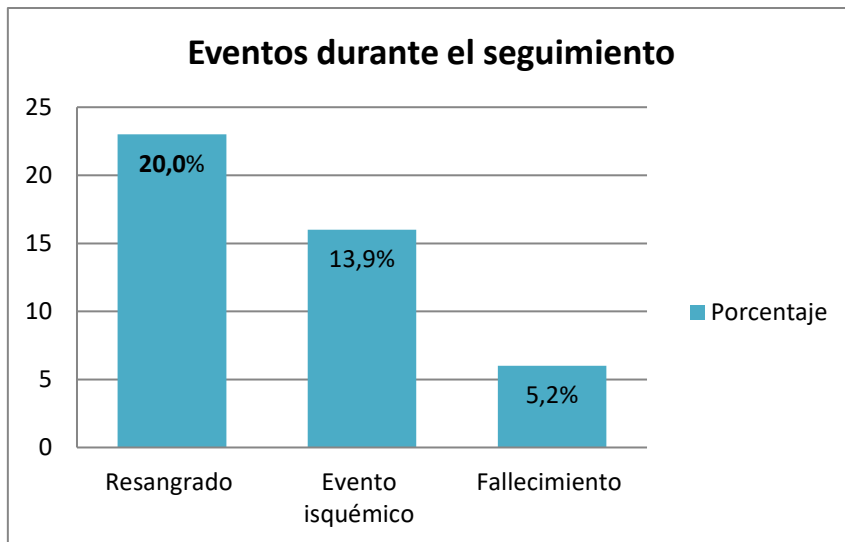


Figura 4. Eventos registrados durante el seguimiento.

La tasa de evento isquémico es de 188,2 eventos por cada 1000 pacientes-año, la de resangrado 270,6 eventos por cada 1000 pacientes-año y la de muerte, 70,6 eventos por cada 1000 pacientes-año.

El evento isquémico más frecuente fue el cardiovascular (75%). Uno de los eventos isquémicos se asoció a muerte, por lo que fue considerado como muerte por evento CV o evento fatal (tabla 3).

Tabla 3. Eventos isquémicos durante el seguimiento.

Eventos isquémicos n= 16	
Evento cardiovascular	12 (75,0%)
SCASEST	8 (66,7%)
SCACEST	2 (16,7%)
Angina estable	2 (16,7%)
Evento tromboembólico	2 (12,5%)
TVP	1 (50,0%)
TEP	1 (50,0%)
Evento cerebrovascular	1 (6,3%)
AIT	1 (100%)
Muerte por evento CV	1 (6,3%)

En relación a la muerte, un paciente falleció por evento gastrointestinal, otro paciente por evento CV y dos pacientes por otra causa. Además, dos pacientes han fallecido en menos de 30 días tras registrarse el evento (muerte por evento fatal).

Finalmente, en cuanto a las características del resangrado, en el 56,5% de los pacientes este tuvo un origen bajo (13/23) y en el 43,5% alto (10/23) como se aprecia en la **figura 5**, de manera que la localización del resangrado se encuentra relacionada significativamente con la localización de la hemorragia digestiva índice ($p=0,001$) coincidiendo en un 87,0% de los casos.

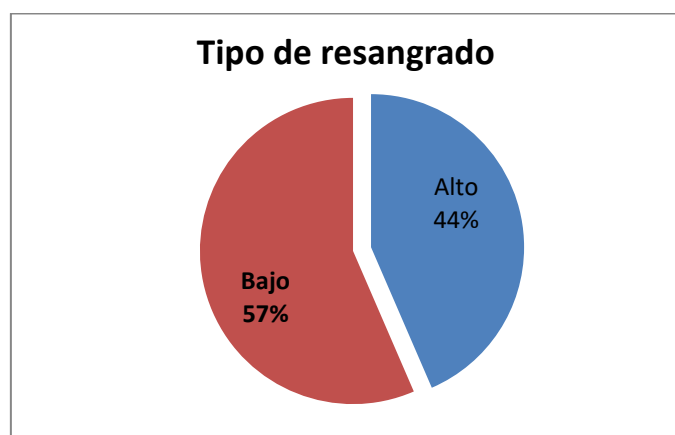


Figura 5. Tipo de resangrado durante el seguimiento.

Además, las formas de manifestación clínica más frecuentes del resangrado, deposiciones melénicas y rectorragia, coinciden de nuevo con aquellas que tuvieron lugar en el evento GI índice como se aprecia en la **tabla 4**.

Tabla 4. Síntoma guía en el evento de resangrado

Síntoma guía del evento resangrado	Frecuencia	Porcentaje
Melena	11	47,8
Rectorragia	9	39,1
Astenia	4	17,4
Síncope	3	13
Hematemesis	2	8,7
Sudoración	2	8,7
Hematoquecia	1	4,3
Epigastralgia	1	4,3
Vómitos posos de café	0	0

En cuanto al tratamiento concomitante (**tabla 5**) durante el evento resangrado, destaca la toma de IBP como ya se ha mencionado anteriormente y el tratamiento anticoagulante con Sintrom hasta en el 21,7% de casos.

De los pacientes que presentan resangrado por HDB, el 50% se encontraban en tratamiento con IBP y el 71,4% no ($p=0,405$).

Tabla 5. Tratamiento concomitante durante el evento resangrado.

Tratamiento concomitante (resangrado)	Frecuencia	Porcentaje
Sintrom	5	21,7
AINES	0	0,0
Corticoides	0	0,0
IBP	16	69,6
ISRS	1	4,3
Otros	4	17,4

Conducta en relación a la DTA tras evento GI índice

Tras el evento GI índice, el 76,5% de los pacientes (88/115) interrumpen el tratamiento con DAP, reiniciándolo en el 76,1% de los casos (67/88). La mitad de los pacientes (50,0%) lo hará en 5 días o menos, siendo el tiempo medio de interrupción del fármaco $6,1 \pm 5,4$ días, con un rango de 1-35 días (**figura 6**).

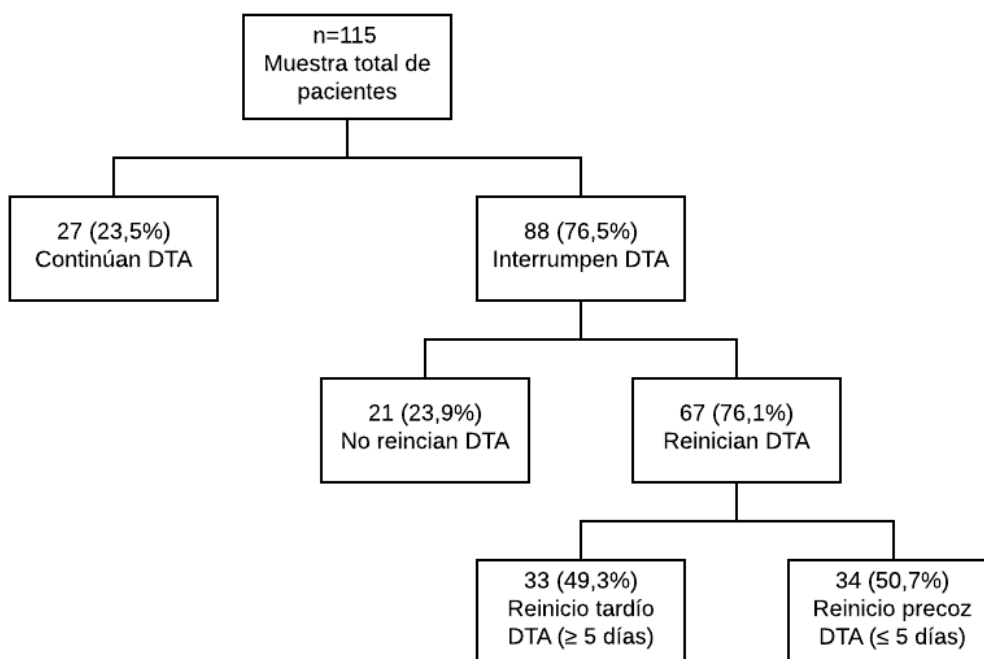


Figura 6. Diagrama de flujo de la conducta terapéutica adoptada tras evento GI índice en relación a DTA

La decisión de interrumpir la DTA (definitivamente o no) no condicionó diferencias en cuanto a la incidencia de eventos isquémicos de resangrado o muerte tal y como puede apreciarse en la **tabla 6**.

Tabla 6. Incidencia de eventos durante el seguimiento en función de la conducta terapéutica adoptada

	Interrumpen (n=88)	No interrumpen (n=27)	p valor	HR (IC 95%)*
Isquémico	14 (15,9)	2 (7,4)	0,352	2,461 (0,502-12,061)
Resangrado	16 (18,2)	7 (25,9)	0,414	0,682 (0,267-1,740)
Muerte	4 (4,5)	2 (7,4)	0,624	0,564 (0,095-3,350)
Algún evento	32 (36,4)	9 (33,3)	0,822	1,128 (0,513-2,480)

*Ajustada por sexo, edad e índice de Charlson (interrupción si vs interrupción no).

Sin embargo, al analizar el subgrupo de 88 pacientes en los que se decidió suspender el tratamiento con DTA, si se observan diferencias estadísticamente significativas para evento isquémico ($p=0,004$) (**tabla 7**).

Tabla 7. Eventos durante el seguimiento en función de reinicio precoz de la DAP (reinicio si vs reinicio no).

	Reinicio (n=67)	No reinicio (n=21)	p valor	HR (IC95%)*
Isquémico	6 (9,0)	8 (38,1)	0,004	0,210 (0,073-0,608)
Resangrado	14 (20,9)	2 (9,5)	0,338	1,783 (0,405-7,858)
Muerte	2 (3,0)	2 (9,5)	0,240	0,245 (0,034-1,748)
Algún evento	21 (31,3)	11 (52,4)	0,118	0,504 (0,242-1,047)

*Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson (reinicio si vs reinicio no).

De esta forma, aquellos pacientes en los que si se decide reiniciar el tratamiento de forma precoz, tienen un 79,0% menos de probabilidad de padecer un evento isquémico durante el seguimiento [HR: 0,210 (IC95%: 0,073-0,608)] (**figura 7**).

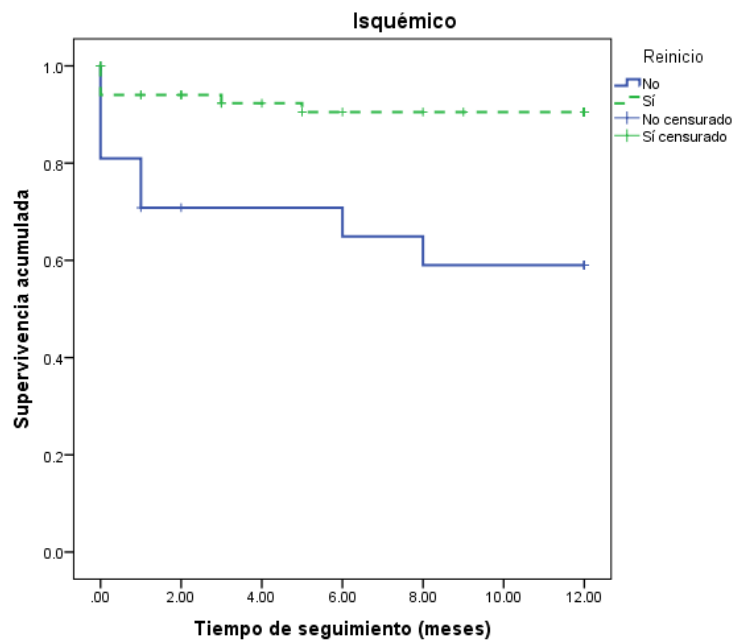


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier según reinicio de DTA para evento isquémico.

Aunque no se han obtenido diferencias significativas, si se observa una tendencia a presentar evento de resangrado en aquellos pacientes que reinician de forma precoz la DTA [HR: 1,783 (IC 95%: 0,405-7,858)]. Sucede lo contrario con la mortalidad, asociándose la reintroducción precoz de la DTA a una mayor tendencia a no fallecer durante el seguimiento (**figura 8**).

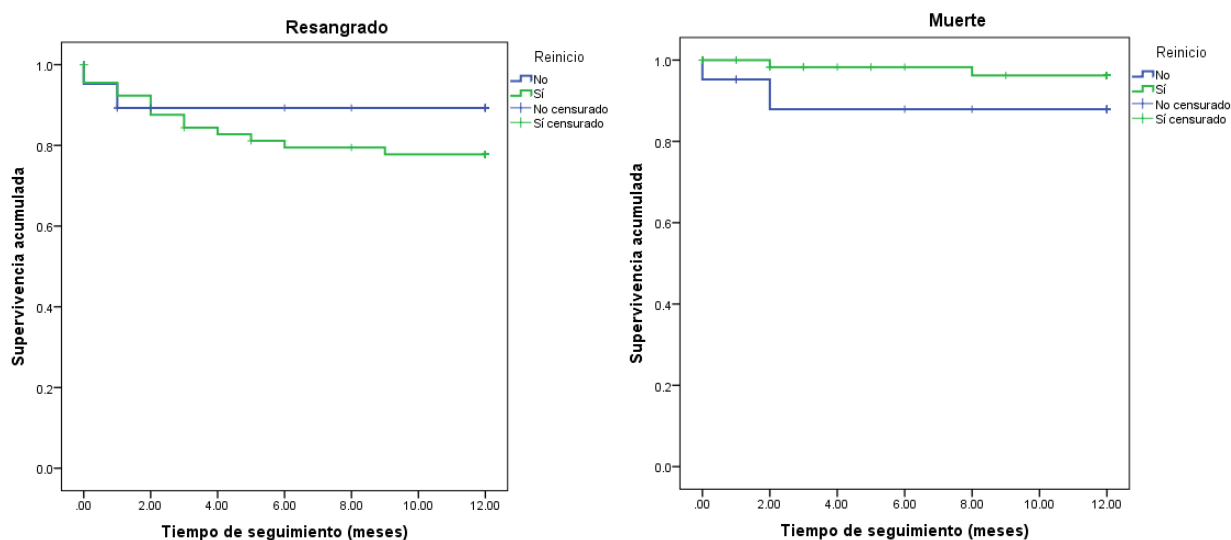


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier según reinicio de DTA para evento resangrado y muerte.

De esta forma y valorando de forma global a los pacientes en función de si interrumpen de forma definitiva el tratamiento o no llegan suspenderlo nunca a pesar del evento GI índice, continua habiendo diferencias estadísticamente significativas para evento isquémico como se aprecia en la **tabla 8**.

Tabla 8. Eventos durante el seguimiento en función de interrupción definitiva o no interrupción de DTA.

	Interrumpen y no reinician (n=21)	No interrumpen (n=27)	p valor	HR (IC95%)*
Isquémico	8 (38,1)	2 (7,4)	0,013	6,43 (1,170-35,324)
Resangrado	2 (9,5)	7 (25,9)	0,264	0,368 (0,067-2,028)
Muerte	2 (9,5)	2 (7,4)	1,000	1,438 (0,148-14,007)
Algún evento	11 (52,4)	9 (33,3)	0,242	2,152 (0,806-5,743)

*Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson. Interrumpen y no reinician vs no interrumpen.

9. DISCUSIÓN

Los pacientes que por prevención secundaria de evento CV se encuentran en tratamiento con DTA y durante el mismo presentan un evento hemorrágico GI, suponen un reto clínico ya que, dado lo infrecuente de esta situación en la práctica clínica diaria, no existe evidencia clara en la literatura acerca de cuál es la conducta terapéutica más adecuada.^{33, 34, 35.}

Se ha descrito en la literatura, que el tratamiento AC tienen un riesgo hemorrágico 2 veces mayor a aquellos que consumen DTA (OR 2,069), de modo que son mucho más abundantes los estudios centrados en riesgo hemorrágico GI asociado a la toma de anticoagulantes orales. Además, la población que se encuentra en tratamiento anticoagulante es mucho mayor que la que toma DTA.⁶

Destacar pues como fortaleza del estudio, que se trata una de la cohortes más grandes de pacientes descrita hasta la fecha con estas características con el objeto de evaluar la frecuencia de nuevos eventos (isquémicos, hemorrágicos y de muerte), así como el riesgo o beneficio asociado a la reintroducción o no del tratamiento con DTA tras haber sufrido un primer evento hemorrágico GI.

A pesar de que una de sus limitaciones sea su carácter retrospectivo, la búsqueda de información uniforme en todos los pacientes a través de la Historia Clínica Electrónica ha contribuido en disminuir el sesgo de selección al que por su carácter retrospectivo el estudio está sujeto. Además, el hecho de que pocas personas entrenadas hayan sido las encargadas de recabar la información contribuye también a minimizar el sesgo de confusión.

En nuestro estudio, se ha observado una alta proporción de pacientes con importante comorbilidad reflejada en un índice de Charlson ≥ 3 . Esto hace que se planteen que la indicación de esta terapia se está extendiendo de forma global, y esto, añadido al envejecimiento progresivo de la población, hace que cada vez la probabilidad de que el clínico se enfrente con este tipo de situaciones en la práctica habitual sea más frecuente.

En este sentido habría sido positivo haber podido establecer tres grupos bien diferenciados de tratamiento con doble antiagregación basada en AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor para poder identificar cuál de estos fármacos se asocia a mayor tasa de resangrado, evento isquémico o muerte. Sin embargo, una de las limitaciones del estudio es la baja proporción de pacientes en tratamiento con NAP haciendo imposible su comparación con clopidogrel dado el pequeño tamaño muestral. Probablemente el hecho de que el uso de estos

fármacos se comenzase a generalizar en nuestro medio a partir de 2016, así como que tiendan a indicarse en pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad por su vinculación con mayores tasas de sangrado en algunos estudios ^{9,10,14-19} hayan sido los motivos por los que los pacientes de nuestro estudio, con más comorbilidad, se encuentren en mayor proporción en tratamiento con DTA basada en clopidogrel (87,0%).

Tal y como demuestran estudios anteriores ⁸ la tasa de hemorragia digestiva baja asociada a DTA ha sido superior a la alta muy probablemente debido al uso extendido de IBP asociado a esta terapia. En nuestro estudio, la mayoría de pacientes (66,1%) se encontraba en tratamiento con IBP en el evento gastrointestinal índice, y hasta el 69,6% en aquellos que presentaban resangrado.

En la actualidad existe poca evidencia a cerca del impacto que tiene la interrupción y reinicio del tratamiento con DTA tras un evento GI hemorrágico en relación a eventos isquémicos, hemorrágicos y mortalidad. En nuestro estudio, hemos tenido en cuenta ésta conducta. Aunque no se observaron diferencias significativas en relación a la comparación de forma global de la interrupción o no del tratamiento con DTA, se ha observado una clara tendencia a presentar evento isquémico, por lo que, probablemente al aumentar el tamaño muestral se podrían obtener resultados significativos. Especial atención merece el subgrupo de pacientes, que habiendo suspendido el tratamiento, lo reinicia de forma precoz demostrando una significación estadística para eventos isquémicos. De esta forma, aquellos pacientes que reinician la DTA tienen un 79% menos de probabilidades de tener un evento isquémico que aquellos que suspenden el tratamiento de forma indefinida. De esta forma se reafirman las conclusiones de estudios previos en que el riesgo isquémico supera al hemorrágico. ¹ Esta tendencia se mantienen al comparar el subgrupo de pacientes que interrumpen y no reinician DTA con aquellos que no interrumpen en ningún momento ($p=0,013$).

Destacar, que tras evento GI índice, la conducta más frecuentemente adoptada en nuestro medio fue la de interrumpir la DTA (88/115) y posteriormente reiniciarlo de forma precoz (67/88) asegurando así una menor tasa de evento isquémico.

De los eventos que acontecieron durante el seguimiento, el más frecuente fue el resangrado. Este se manifestó en el 87,0% de las veces en la misma localización en que tuvo lugar el evento GI índice. Se trata de un resultado esperado, dado que los fármacos antiagregantes tienen la capacidad de facilitar el sangrado de lesiones presentes previamente en la mucosa gastrointestinal, y no tanto de ser los causantes de las mismas. ⁶ Por este motivo, resulta fácil

entender la misma tendencia en nuestro estudio en cuanto al síntoma asociado a la hemorragia en ambos episodios (rectorragia y deposiciones melénicas).

De los pacientes que presentan resangrado, la mayoría y como cabría esperar, forman parte del subgrupo de tratamiento con DTA que no se había suspendido nunca o que se había reiniciado de forma precoz, de manera que hasta el 87% de pacientes se encontraban en tratamiento con AAS asociado en el 73,9% a clopidogrel. Así mismo, hasta en el 21,7% de pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con Sintrom.

Tras el resangrado, el siguiente evento en frecuencia fue el isquémico (16 pacientes) y finalmente el evento muerte con tan solo 6 pacientes durante el seguimiento, sin asociarse este último a ninguna de las conductas adoptadas en relación a la DTA de forma significativa.

Hay que tener en cuenta en este sentido, que aunque se aprecie una tendencia al resangrado en los pacientes que reintroducen DTA y a no presentar fallecimiento durante el seguimiento, estos datos deben interpretarse con cautela dado el amplio intervalo de confianza obtenido en el HR calculado, probablemente en relación al bajo número de pacientes en los diferentes subgrupos impidiendo así extraer conclusiones más firmes.

10. CONCLUSIONES

1. La hemorragia digestiva baja es más frecuente que la alta en los pacientes que se encuentran en tratamiento con DTA, tanto en el evento GI índice como en el evento resangrado, probablemente por el uso generalizado de IBP en este subgrupo poblacional.
2. Los pacientes en tratamiento con DTA tras terapia de revascularización cardíaca que presentan hemorragia GI tienen un alto índice de comorbilidad.
3. El resangrado, es el evento más frecuente durante el seguimiento de aquellos pacientes que ya han presentado un evento GI hemorrágico en contexto de DTA.
4. La conducta más extendida en nuestro medio ante un evento GI hemorrágico durante DTA, es la de suspender el tratamiento y reiniciarlo de forma precoz asociando así una menor probabilidad de evento isquémico.
5. Se observa una tendencia al aumento de resangrado GI en los pacientes que reinician de forma precoz la DTA tras presentar el primer evento, así como tendencia al descenso de mortalidad.
6. Parece razonable recomendar la no suspensión de la DTA, o de ser necesario, reiniciarla de forma precoz si la condición clínica y hemodinámica del paciente lo permite, para garantizar menor riesgo isquémico en los pacientes.

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ 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.
- ² Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009;30:900-7.
- ³ Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
- ⁴ Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):613-624.
- ⁵ CAPRIE Steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
- ⁶ 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.
- ⁷ Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: A nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1119–28
- ⁸ Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncales MP, Scheiman J, Lanas 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 co32 therapy. *Heart*. 2012;98(9):718–23.
- ⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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):1603-1612

¹² Holm A, Lawesson SS, Zolfagharian S, Swahn E, Ekstedt M, Alfredsson J. Bleeding complications after myocardial infarction in a real world population – An observational retrospective study with a sex perspective. *Thromb Res*. 2018 Jul; 167:156-163

¹³ Zanchin T, Temperli F, Karagiannis A, Zanchin C, Räsänen M, Koskinas KC et al. Frequency, Reasons, and Impact of Premature Ticagrelor Discontinuation in Patients Undergoing Coronary Revascularization in Routine Clinical Practice: Results from the Bern Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 May;11(5):e006132

¹⁴ 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.

¹⁵ Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y₁₂ Inhibitors (Prasugrel or Tica- grelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST Elevation Acute Cor- onary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116:809-817.

¹⁶ Serebruany VL, DiNicolantonio JJ, Can MM, Pershukov IV, Kulicz- kowski W. Gastrointestinal adverse events after dual antiplatelet therapy: clopidogrel is safer than ticagrelor, but prasugrel data are lacking or inconclusive. *Cardiology*. 2013;126:35-40.

- ¹⁷ Sahlen 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;37:3335- 3342.
- ¹⁸ Kurz DJ, Radovanovic D, Seifert B, Bernheim AM, Roffi M, Pedrazzini G, et al. Impact of Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Propensity Score- Matched Analysis of the Amis-Plus Registry. *Circulation*. 2014;130:A15233.
- ¹⁹ Guo CG, Chen L, Chan EW, Cheung KS, Isshiki T, Wong ICK, Leung WK. 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
- ²⁰ Lee CH, Cheng CL, Kao Yang YH, Chao TH, Chen JY, Li YH. Cardiovascular and Bleeding Risks in Acute Myocardial Infarction Newly Treated With Ticagrelor vs. Clopidogrel in Taiwan. *Circ J*. 2018 Feb 23;82(3):747-756
- ²¹ Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376: 32-40.
- ²² Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309.
- ²³ 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: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69:215-227.
- ²⁴ Vercellino M, Sanchez FA, Boasi V, Perri D, Tacchi Ch, Gabrio-Secco G, 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;17:97.

²⁵ Almendro-Delia M, García-Alcántara A, de la torre-Prados MV, Reina-Toral A, Arboleda-Sánchez JA, Butrón-Calderón M, et al. Safety and efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a “Real World” Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Nov;70(11): 952-959

²⁶ Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliotini A, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol*. 2012;109:214-218.

²⁷ 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;46:299-303

²⁸ 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.

²⁹ 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

³⁰ 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. *Cardiology*. 2017;136(1):21-28

³¹ 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 P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2018 Jul;71(7):538-544

³² 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

³³ Ng FH, Chan P, Kwanching CP, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol.* 2008; 43:679–86.

³⁴ Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 865–71.

³⁵ Levi, M., Eerenberg, E., and Kamphuisen, P.W. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1705–1712.

12. ANEXOS

Anexo 1. Definiciones de hemorragia en los estudios de cardiología

Table 2. Heterogeneity in Bleeding Definitions Used in Acute Coronary Syndrome Trials

Trial	Bleeding Definition
TIMI ^{15,27,28}	<p>Non-CABG related bleeding</p> <p>Major</p> <p>Any intracranial bleeding (excluding microhemorrhages <10 mm evident only on gradient-echo MRI)</p> <p>Clinically overt signs of hemorrhage associated with a drop in hemoglobin of ≥ 5 g/dL</p> <p>Fatal bleeding (bleeding that directly results in death within 7 d)</p> <p>Minor</p> <p>Clinically overt (including imaging), resulting in hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL</p> <p>Requiring medical attention</p> <p>Any overt sign of hemorrhage that meets one of the following criteria and does not meet criteria for a major or minor bleeding event, as defined above</p> <p>Requiring intervention (medical practitioner-guided medical or surgical treatment to stop or treat bleeding, including temporarily or permanently discontinuing or changing the dose of a medication or study drug)</p> <p>Leading to or prolonging hospitalization</p> <p>Prompting evaluation (leading to an unscheduled visit to a healthcare professional and diagnostic testing, either laboratory or imaging)</p> <p>Minimal</p> <p>Any overt bleeding event that does not meet the criteria above</p> <p>Bleeding in the setting of CABG</p> <p>Fatal bleeding (bleeding that directly results in death)</p> <p>Perioperative intracranial bleeding</p> <p>Reoperation after closure of the sternotomy incision for the purpose of controlling bleeding</p> <p>Transfusion of ≥ 5 U PRBCs or whole blood within a 48-h period; cell saver transfusion will not be counted in calculations of blood products.</p> <p>Chest tube output >2 L within a 24-h period</p>
GUSTO ²⁴	<p>Severe or life-threatening</p> <p>Intracerebral hemorrhage</p> <p>Resulting in substantial hemodynamic compromise requiring treatment</p> <p>Moderate</p> <p>Requiring blood transfusion but not resulting in hemodynamic compromise</p> <p>Mild</p> <p>Bleeding that does not meet above criteria</p>
CURE ⁵	<p>Major bleeding</p> <p>Life-threatening (fatal, intracranial, requiring surgical intervention, results in substantial hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents)</p> <p>Hemoglobin decrease ≥ 5 g/dL or required ≥ 4 U of blood</p> <p>Other major bleeding</p> <p>Transfusion of 2–3 U, intraocular</p> <p>Minor</p> <p>Led to discontinuation of study drug</p>
ACUTY, ²⁸ HORIZONS ³²	<p>Major</p> <p>Intracranial or intraocular hemorrhage</p> <p>Access-site hemorrhage requiring intervention</p> <p>≥ 5-cm hematoma</p> <p>Retroperitoneal</p> <p>Reduction in hemoglobin concentration of ≥ 4 g/dL without an overt source of bleeding</p> <p>Reduction in hemoglobin concentration of ≥ 3 g/dL with an overt source of bleeding</p> <p>Reoperation for bleeding</p> <p>Use of any blood product transfusion</p>

CURRENT-OASIS 7²³

Severe

- Requiring transfusion ≥ 4 U of PRBCs or equivalent whole blood
- Resulting in hemoglobin drop ≥ 5 g/dL
- Leading to hypotension that requires inotropes
- Requiring surgery
- Symptomatic intracranial hemorrhage
- Fatal

Other major

- Requiring transfusion of 2 to 3 U
- Significantly disabling, intraocular bleeding leading to significant loss of vision

Minor

- Other bleeding that leads to modification of drug regimen

Other

- Bleeding not meeting criteria for major or minor
-

STEEPLE²¹

Major bleeding

- Fatal bleeding
- Retroperitoneal, intracranial, or intraocular bleeding
- Bleeding that causes hemodynamic compromise requiring specific treatment
- Bleeding that requires intervention (surgical or endoscopic) or decompression of a closed space to stop or control the event
- Clinically overt bleeding, requiring any transfusion of ≥ 1 U PRBC or whole blood
- Clinically overt bleeding, causing a decrease in hemoglobin of ≥ 3 g/dL (or, if hemoglobin level is not available, a decrease in hematocrit of $\geq 10\%$)

Minor

- Gross hematuria not associated with trauma (eg, from instrumentation)
- Epistaxis that is prolonged, is repeated, or requires plugging or intervention
- Gastrointestinal hemorrhage
- Hemoptysis
- Subconjunctival hemorrhage
- Hematoma >5 cm or leading to prolonged or new hospitalization
- Clinically overt bleeding, causing a decrease in hemoglobin of 2 to 3 g/dL
- Uncontrolled bleeding requiring protamine sulfate administration

PLATO²⁴

Major life-threatening

- Fatal
- Intracranial
- Intrapericardial with cardiac tamponade
- Resulting in hypovolemic shock or severe hypotension that requires pressors or surgery
- Clinically overt or apparent bleeding associated with decrease in hemoglobin >5 g/dL
- Requiring transfusion of ≥ 4 U whole blood or PRBCs

Other major

- Significantly disabling (eg, intraocular with permanent vision loss)
- Associated drop in hemoglobin of 3 to 5 g/dL
- Requiring transfusion of 2 to 3 U whole blood or PRBCs

Any major

- Any one of the above criteria

Minor

- Requiring medical intervention to stop or treat bleeding (eg, epistaxis requiring visit to medical facility for packing)

Minimal

- All others (eg, bruising, bleeding gums, oozing from injection sites) not requiring intervention or treatment

GRACE^{10,21}

Major

- Requiring a transfusion of ≥ 2 U PRBCs
 - Resulting in a decrease in hematocrit of $\geq 10\%$
 - Occurring intracerebrally
 - Resulting in stroke or death
-

REPLACE-2/
ISAR-REACT 3²⁵

Major

- Intracranial, intraocular, or retroperitoneal
 - Overt blood loss with hemoglobin decrease >3 g/dl
 - Any hemoglobin decrease >4 g/dL
 - Transfusion of ≥ 2 U blood products
-

Minor

- Overt bleeding not meeting criteria for major bleeding
-

ESSENCE ²⁷	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinically overt bleeding that was fatal (bleeding reported to cause death) Symptomatic intracranial hemorrhage Retroperitoneal hemorrhage Intraocular hemorrhage leading to significant vision loss Decrease in hemoglobin of at least 3.0 g/dL (with each blood transfusion unit counting for 1.0 g/dL hemoglobin) Bleeding requiring transfusion of ≥ 2 U RBCs or equivalent of whole blood <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> All other clinically significant bleeding not meeting the definition for major bleeding and that led to interruption of the study drug for at least 24 h, surgical intervention, or transfusion of ≤ 1 U blood
Amlani et al ²⁸	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobin drop ≥ 5 g/dL Intracranial hemorrhage Bleeding requiring surgery Blood transfusion of at least 2 U

TIMI indicates Thrombolysis in Myocardial Infarction; CABG, coronary artery bypass graft; MRI, magnetic resonance imaging; PRBC, packed red blood cell; GUSTO, Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; CURE, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events; ACUITY, Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy; HORIZONS, Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents; CURRENT-OASIS 7, Clopidogrel optimal loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions; STEEPLE, Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation; PLATO, Platelet Inhibition and Patient Outcomes; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; REPLACE-2, Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events; ISAR-REACT, Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment; and ESSENCE, Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events.

Anexo 2. Formulario de recogida de datos

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HD Y DOBLE ANTIAGREGACIÓN						versión 310719
DATOS GENERALES						
NHC	<input type="text"/>	ID ESTUDIO	<input type="text"/>	EDAD	<input type="text"/>	
FECHA NACIMIENTO	<input type="text"/>	SEXO	<input type="text"/>	HOSPITAL	<input type="text"/>	
PRIMERA HEMORRAGIA GI						
FECHA HEMORRAGIA	<input type="text"/>	TIPO DE SANGRADO	<input type="text"/>	DIAGNOSTICO*	<input type="text"/>	
Pruebas diagnósticas:	<input type="radio"/> GASTROSCOPIA <input type="radio"/> COLONOSCOPIA <input type="radio"/> CÁPSULA <input type="radio"/> ANGIO TC <input type="radio"/> OTRAS			Especificar:	<input type="text"/>	
TRATAMIENTO	SI/NO	NOMBRE	DOSIS (mg)/DÍAS			
ASA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
AA no ASA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
ACO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
INTERRUPCIÓN TTO	<input type="text"/>	FECHA INT	<input type="text"/>	*Poner el número de DIAGNOSTICO según la tabla de referencia		
REINICIO TTO	<input type="text"/>	FECHA REINICIO	<input type="text"/>	DIAS INT	<input type="text"/>	
Fármaco de reinicio:	<input type="radio"/> ASA <input type="radio"/> AA no ASA <input type="radio"/> ACO					
INR HD	<input type="text"/>	INR PREVIO	<input type="text"/>	INR TARGET	<input type="text"/>	
CHADS2	<input type="text"/>	CHADS2 VASc	<input type="text"/>	CHARLSON	<input type="text"/>	
INDICACION TTO	<input type="text"/>	Especificar "otros"				
DIABETES	<input type="text"/>	HTA	<input type="text"/>	DISLIPEMIA	<input type="text"/>	
INSUFICIENCIA CARDIACA	<input type="text"/>	INSUFICIENCIA RENAL	<input type="text"/>	TROMBO PREVIO	<input type="text"/>	
EVENTO CEREBROVASCULAR	<input type="text"/>	HB más baja INGRESO	<input type="text"/>	HB basal	<input type="text"/>	
EVENTO CARDIOVASCULAR	<input type="text"/>	HT más bajo INGRESO	<input type="text"/>	HT basal	<input type="text"/>	
SINTOMAS	SI/NO	DÍAS EVOLUCIÓN	SINTOMAS	SI/NO	DÍAS EVOLUCIÓN	
Hematemesis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Sincope	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Vómito posos de café	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Sudoración	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Melena	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Astenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Hematoquecia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Epigastralgia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Rectorragia	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
TTO CONCOMITANTE	SI/NO	NOMBRE	DOSIS (mg)/DÍAS			
AINES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
IBP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

EVENTO A ESTUDIO

CARDIOVASCULAR	<input type="text"/>	FECHA CARDIO	<input type="text"/>	TIPO CARDIO	<input type="text"/>	INR	<input type="text"/>
CEREBROVASCULAR	<input type="text"/>	FECHA CEREBRO	<input type="text"/>	TIPO CEREBRO	<input type="text"/>	INR	<input type="text"/>
TROMBOEMBÓLICO	<input type="text"/>	FECHA TROMBO	<input type="text"/>	TIPO TROMBO	<input type="text"/>	INR	<input type="text"/>
RESANGRADO	<input type="text"/>	FECHA	<input type="text"/>	TIPO SANGRADO	<input type="text"/>	INR	<input type="text"/>
HB menor	<input type="text"/>	HT menor	<input type="text"/>	N° CH TRANSFUNDIDOS	<input type="text"/>	N° UNIDADES FE IV	<input type="text"/>
MÉTODO DIAGNOSTICO	<input type="text"/>	Especificar "otras"	<input type="text"/>	DIAGNOSTICO FINAL*	<input type="text"/>	*Número de DIAGNOSTICO según tabla	

SINTOMAS	SI/NO	DÍAS EVOLUCIÓN	SINTOMAS	SI/NO	DÍAS EVOLUCIÓN
Hematemesis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Sincope	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómito posos de café	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Sudoración	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Melena	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Astenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hematoquecia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Epigastralgia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rectorragia	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

TTO CONCOMITANTE	SI/NO	NOMBRE	DOSIS (mg)/DÍAS	DÍAS DURACION TTO	DÍAS ULTIMA DOSIS
ASA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Clopidogrel	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sintrom	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AINES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Corticoides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IBP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

IBP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ISRS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

MUERTE

MUERTE	<input type="text"/>	FECHA	<input type="text"/>	CAUSA	<input type="text"/>
Especificar "otras" causas de muerte	<input type="text"/>	INR	<input type="text"/>		<input type="text"/>

COMENTARIOS:

Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastasic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.

Source: Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45(6):613-619.