

EL DESARROLLO DE ANEMIA SE ASOCIA A MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES TRATADOS CON DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE TRAS CATETERISMO CARDÍACO

THE DEVELOPMENT OF ANAEMIA IS ASSOCIATED WITH A POOR PROGNOSIS IN PATIENTS TREATED WITH DOUBLE ANTIAGREGANT AFTER CARDIAC CATHETERISM

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Alumno: Andrea Sanz Borobia

Tutores: Carlos Sostres Homedes,
Patricia Carrera Lasfuentes

Sandra García Mateo

Centro: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Servicio de Aparato Digestivo y Servicio de Cardiología.

Mayo 2021

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y PALABRAS CLAVE	3
2. RESUMEN	4
3. ABSTRACT	6
4. INTRODUCCIÓN	8
4.1 Ácido Acetil Salicílico. Indicaciones y efectos gastrointestinales.	8
4.2 Clopidogrel. Efectos y limitaciones.....	8
4.3 Prasugrel y Ticagrelor. Eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes.....	9
4.4 Uso en la práctica clínica habitual.	11
4.5. Antecedentes y justificación.	12
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	15
6. OBJETIVOS	16
6.1. Objetivos principales:	16
6.2. Objetivos secundarios:	16
7. MATERIAL Y MÉTODOS	17
7.1 Diseño del estudio	17
7.2 Población a estudio	18
7.3 Variables a estudio	19
7.4 Análisis de datos.....	22
7.6 Aspectos éticos.....	23
8. RESULTADOS	24
8.2 Características del evento CV índice	25
8.3 Variables referentes a la comorbilidad del paciente.....	26
8.4 Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice	27
8.5 Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento	29
9. DISCUSIÓN.....	32
10. CONCLUSIONES	35
11. BIBLIOGRAFÍA	36
12. ANEXOS	44
Anexo 1. Definiciones de hemorragia en los estudios de cardiología	44
Anexo 2. Formulario de recogida de datos	47
Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson	49

1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y PALABRAS CLAVE

</>/≤/≥	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
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
HCULB	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

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 anemia durante el tratamiento basado en doble terapia antiagregante representan un reto clínico.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de anemia en la población con doble terapia antiagregante, así como el posible incremento de eventos isquémicos y muerte en aquellos pacientes que sufren anemia frente a pacientes que no la sufren, y la influencia del tratamiento con hierro en el curso evolutivo de los pacientes con anemia.

Material y métodos: Estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes que presentaron anemia durante el tratamiento con doble antiagregación tras la terapia de revascularización cardíaca percutánea desde el año 2013 al 2018 en el HCULB. 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 26.0 para Windows (licencia Universidad de Zaragoza).

Resultados: Se revisaron un total de 2418 pacientes comprendidos entre 18 y 90 años de edad a los que se había realizado cateterismo cardíaco tras un evento cardiovascular (SCASEST 44,3%, SCACEST 32,6% y angina 21,6%). Estos pacientes se encontraban en tratamiento con doble terapia antiagregante basada en AAS asociada a clopidogrel (71,0%), ticagrelor (21,0%) o prasugrel (8,0%). Del total de pacientes revisados, 238 presentaron anemia (9,8%), formando la cohorte de expuestos y emparejándola por sexo y edad ± 5 años con 238 pacientes que no presentaron anemia (no expuestos). El grupo de expuestos frente a los no expuestos mostró mayor frecuencia estadísticamente significativa de diabetes (44,5% vs 23,5%), HD previa (5,5% vs 0,0%) e insuficiencia renal (12,6% vs 6,3%). Además, los pacientes expuestos presentaron más eventos isquémicos (23,5%) y resangrado (2,3%) que los pacientes no expuestos (15,8% y 0,0% respectivamente). El 91,6% de los expuestos y el 92,4% de los no expuestos estaban tomando IBP durante el evento GI. Además, los pacientes que desarrollaron anemia y que recibieron tratamiento con hierro (27,3%) presentaron menor riesgo de eventos (GI, CV y muerte) que los no tratados (9,2% y 28,9% respectivamente).

Conclusión: Desarrollar anemia durante el tratamiento con DTA está asociado a un mayor riesgo de eventos CV y GI. La mayoría de los pacientes que desarrollaron anemia no consultaron por sintomatología. Los pacientes que desarrollan anemia y son tratados con hierro tienen menos riesgo de desarrollar eventos CV, GI y muerte.

Palabras clave: doble terapia antiagregante, anemia, evento gastrointestinal, resangrado, hierro.

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 anaemia during dual antiplatelet therapy represent a clinical challenge.

Aim: To study the prevalence of anaemia in the population with dual antiplatelet therapy, as well as the possible increase in ischemic events and death in patients with anaemia versus patients without anaemia, and the influence of iron treatment on the evolutionary course of the patients with anaemia.

Material and methods: Observational cohort study of patients who developed anaemia while on antiplatelet therapy from 2013 to 2018 in HCULB. 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 26.0 for Windows (Zaragoza's University license).

Results: A total of 2418 patients between 18 and 90 years of age who had undergone cardiac catheterization after a cardiovascular event (NSTEMI 44,3%, STEMI 32,6% and angina 21,6%) were reviewed. These patients were on dual antiplatelet therapy based on ASA associated with clopidogrel (71,0%), ticagrelor (21,0%) or prasugrel (8,0%). Of the total of patients reviewed, 238 presented anaemia (9,8%), forming the cohort of exposed and matching it by sex and age \pm 5 years with 238 patients who did not present anaemia (not exposed). The exposed group compared to the unexposed group showed a statistically significant higher frequency of diabetes (44,5% vs 23,5%), prior HD (5,5% vs 0,0%) and renal failure (12,6% vs 6,3%).

Furthermore, exposed patients had more ischemic events (23,5%) and rebleeding (2,3%) than unexposed patients (15,8% and 0,0% respectively). 91,6% of those exposed and 92,4% of those not exposed were taking PPIs during the GI event. In addition, patients who developed anaemia and who received iron treatment (27,3%) had a lower risk of events (GI, CV, and death) than those not treated (9,2% and 28,9% respectively).

Conclusions: Developing anaemia during DTA treatment is associated with an increased risk of CV and GI events. Most of the patients who developed anaemia did not consult due to symptoms. Patients who develop anaemia and are treated with iron have a lower risk of developing CV events, GI, and death.

Key words: Dual antiplatelet therapy, anaemia, gastrointestinal event, rebleeding, iron.

4. INTRODUCCIÓN

El beneficio 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 cardiovasculares.⁵ 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 HDA 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 HDB, 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 HDB 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 clopidogrel.²⁰⁻²⁷

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 clasificación.²⁹

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 posteriores³¹ 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 NAP²⁸ con resultados no concluyentes en el subgrupo de pacientes con SCASEST³². 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 doble antiagregación 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.

4.5. Antecedentes y justificación.

La doble terapia antiagregante (DAG) basada en ácido acetil salicílico (AAS), clopidogrel, ticagrelor o prasugrel, es el tratamiento de elección para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares (CV) tras la revascularización cardíaca percutánea. Su efecto beneficioso desde el punto de vista cardiovascular ha sido demostrado ampliamente, siendo superior al tratamiento en monoterapia con AAS.³⁶

Tradicionalmente la DAG se basaba en la administración de AAS y clopidogrel, un profármaco análogo de la ticlopidina capaz de inhibir selectivamente la unión de la adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario y por tanto impidiendo la activación del complejo GPIIb/IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria y evitando la aparición de eventos CV mayores. 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 3^o-7^o día.³⁷

A pesar de su eficacia, los nuevos inhibidores de la P2Y₁₂, ticagrelor y prasugrel, han demostrado una mayor y más efectiva inhibición plaquetaria, lo que supone una disminución todavía mayor del riesgo de nuevos eventos CV.³⁸⁻⁴⁰

Sin embargo, el tratamiento basado en DAG no está exento de riesgos. El sangrado, es la complicación no isquémica más frecuente en los pacientes que han padecido un evento

isquémico CV según reportan algunos estudios, y el origen gastrointestinal es el más frecuente.⁴¹ De esta forma, ya se ha evidenciado que los eventos gastrointestinales pueden afectar a uno de cada cuatro pacientes tratados con DAG, con la importante morbimortalidad que esto supone.⁴²

La toma de clopidogrel no supone un incremento del riesgo de aparición de lesiones sobre la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, este fármaco es capaz de incrementar el riesgo de sangrado de lesiones preexistentes como la úlcera péptica o las angiodisplasias, sobre todo cuando se usa de forma combinada con AAS o antiinflamatorios no esteroideos (AINES).⁴³

Algunos estudios afirman que el riesgo de eventos gastrointestinales es mayor cuando la DAG está basada en los nuevos antiagregantes^{39,44,45}, sin embargo otros lo desmienten.^{42,46-48}

Por tanto, aunque la superioridad de la eficacia de los nuevos fármacos antiagregantes está demostrada, falta evidencia para afirmar que su uso implica un mayor riesgo de eventos gastrointestinales hemorrágicos.

A pesar de esta falta de evidencia, el potencial riesgo de sangrado atribuido a ticagrelor y prasugrel se ha trasladado a la práctica clínica, de manera que su uso se limita a los pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades. Por tanto estos fármacos, que son más eficaces en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, no se usan en los pacientes con más riesgo cardiovascular.⁴⁹⁻⁵¹

Además de todo ello, el manejo de los pacientes que presentan una hemorragia digestiva durante el tratamiento con DAG supone un verdadero reto clínico, puesto que no hay evidencia que demuestre si su suspensión supone un incremento del riesgo cardiovascular y muerte, o si de lo contrario, el mantenimiento de la DAG a pesar de haber presentado ya un evento hemorrágico, implica un mayor riesgo de eventos gastrointestinales durante el seguimiento.⁵² Estudios publicados hasta la fecha sobre el riesgo de resangrado y eventos isquémicos recogen pacientes tanto en tratamiento con un solo antiagregante⁵³ como con DAP y anticoagulantes en contexto tanto de patología vascular periférica como de eventos cardiovasculares isquémicos, lo que hace que los resultados no sean comparables con los que se esperarían en esta población tan concreta.⁵⁴

El tratamiento con DAG no solo se asocia a un incremento del riesgo de evento gastrointestinal mayor, sino que también se asocia a mayor riesgo de eventos menores como la anemia. A

pesar de que su prevalencia puede afectar hasta al 16 % de los pacientes, las guías de práctica clínica no recogen recomendaciones para su prevención y manejo en este particular contexto. En un metaanálisis que recogió a más de 230000 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, se apreció un incremento de la mortalidad y del riesgo de nuevo evento cardiovascular isquémico en los pacientes que padecían anemia frente a los que no.⁵⁵ También se ha reportado una mayor frecuencia de eventos gastrointestinales mayores y mortalidad en los pacientes que padecían anemia en el momento del inicio de la doble terapia antiagregante.^{56,57} Sin embargo, no hay evidencia sobre la prevalencia de anemia durante el seguimiento de estos pacientes, más allá de la detectada previamente o durante el ingreso hospitalario en el momento del evento isquémico, ni tampoco de sus consecuencias a medio-largo plazo.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En pacientes sometidos a cateterismo cardiaco por un síndrome coronario agudo (SCACEST o SCASEST) y en tratamiento con doble terapia antiagregante basada en AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor tras evento isquémico, la anemia se asocia a mayor riesgo de resangrado, mortalidad y nuevo evento cardiovascular.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivos principales:

- ✓ Analizar la prevalencia de anemia en una cohorte de pacientes en tratamiento con DTA en contexto de SCA.
- ✓ Analizar la asociación entre la anemia y la mortalidad, resangrado GI y evento isquémico.
- ✓ Estudiar la frecuencia de tratamiento con hierro y comparar la tasa de mortalidad frente aquellos pacientes que no toman tratamiento.

6.2. Objetivos secundarios:

- ✓ Analizar las características basales de los pacientes que han presentado anemia en contexto de DTA basada en clopidogrel, prasugrel o ticagrelor tras SCA.
- ✓ Describir la etiología de la anemia en los pacientes en tratamiento con DTA.
- ✓ Estudiar si existen diferencias en relación a número de eventos entre aquellos pacientes en los que la DTA no se haya suspendido en ningún momento y aquellos en los que se haya suspendido definitivamente.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

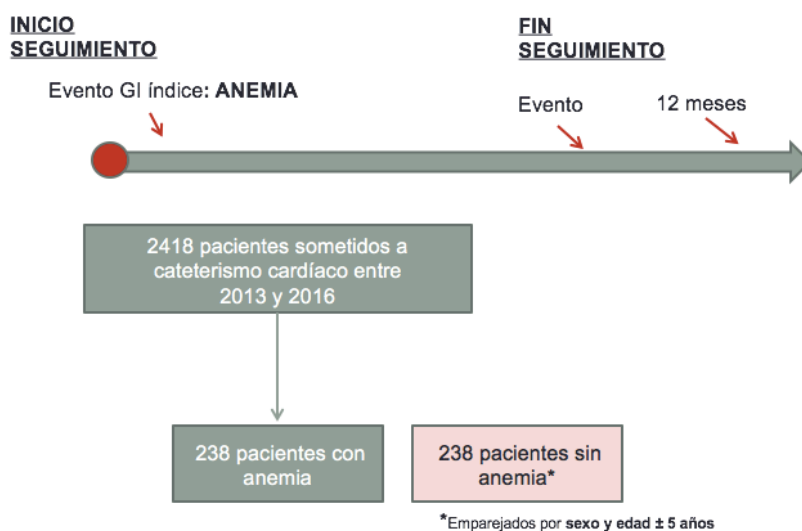
7.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de cohortes emparejadas en el que se incluyeron pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea entre enero de 2013 y diciembre de 2018 en el HCULB y que en consecuencia iniciaron tratamiento con DTA. A través de la Historia Clínica Electrónica se recopiló la información acerca de los factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades, así como los datos sobre el evento CV a estudio.

El estudio se realizó mediante la comparación de dos cohortes:

- **Expuestos:** incluye a los pacientes que habían desarrollado anemia posterior al evento isquémico y se encontraban en tratamiento con DTA. La anemia debe detectarse tras el inicio de la doble terapia antiagregante y debe producirse durante el periodo que dure el tratamiento.
- **No expuestos:** incluye a pacientes de la misma cohorte apareados por sexo y edad (± 5 años), que en el mismo contexto de evento isquémico y tratamiento con DTA no habían desarrollado anemia.

Se identificaron los pacientes que desarrollaron anemia durante el primer año tras el inicio de la DTA. Posteriormente toda la cohorte fue seguida durante 12 meses o hasta la presentación de un nuevo evento GI, CV o muerte.



7.2 Población a estudio

Pacientes de edades comprendidas entre 18 y 90 años sometidos a angioplastia coronaria percutánea tras sufrir un SCA y tratados por este motivo con AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor. Asimismo, se agruparon los pacientes en dos grupos según si habían sufrido o no anemia durante el periodo de tiempo que duró el tratamiento con la doble terapia antiagregante.

7.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 90 años de vida, que se encontraban en tratamiento con doble antiagregación (AAS más clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) entre enero de 2013 y diciembre de 2018 tras evento CV y que precisaron atención médica por presentar episodios de anemia.

7.2.3 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes menores de 18 años o mayores de 90.
- ✓ Aquellos pacientes que no se encuentren en tratamiento con doble terapia antiagregante en el momento de la anemia.
- ✓ Aquellos pacientes que ya se encuentren en tratamiento con doble terapia antiagregante en el momento del SCA.
- ✓ Aquellos pacientes que ya presentasen anemia antes de la introducción de la doble terapia antiagregante.
- ✓ 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 Variables a estudio

Para la recogida de datos tras 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 índice (años): Variable cuantitativa continua.
- ✓ Hospital de referencia: Variable cualitativa dicotómica (HCULB).

Variables referentes al evento cardiovascular índice

- ✓ Fecha de inicio.
- ✓ Tipo de SCA: Variable cualitativa policotómica (SCACEST, SCASEST, Angina, Otros)
- ✓ Pauta 2AC evento CV: Variable cualitativa policotómica (clopidogrel, plasugrel, ticagrelor).

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).
- ✓ Antecedente de insuficiencia cardiaca: 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).
- ✓ Antecedentes de evento GI: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).

Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice.

Evento gastrointestinal índice: primer episodio anémico tras inicio de tratamiento con DAP.

Supone inicio del seguimiento de los pacientes durante 12 meses.

- ✓ Anemia: Descenso del valor de hemoglobina (mujer < 12 g/dL, hombre < 13 g/dL) sin exteriorización de sangrado. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- ✓ Fecha de inicio de seguimiento.
- ✓ Tratamiento farmacológico concomitante:
 - AAS: Variable cualitativa dicotómica (sí/no)
 - Segundo antiagregante: Variable cualitativa policotómica (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor)
 - Modificación del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Interrupción del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - Reinicio del tratamiento (se estudia en aquellos pacientes que han interrumpido el tratamiento): Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - ❖ Se considera reinicio precoz, cuando la DTA se reintroduce en un plazo máximo de 5 días.
 - ❖ Se considera no reinicio o interrupción definitiva de la DTA si a los 90 días de su interrupción, no se ha reiniciado. Se considera en este caso nueva pauta de tratamiento.
 - 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 (g/dl)
- ✓ Hematocrito más bajo: Variable cuantitativa continua (%)
- ✓ Hemoglobina basal: Variable cuantitativa continua (g/dl)
- ✓ 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).
- Epigastria: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- *Duración (días): Variable cuantitativa discreta.

Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó durante 12 meses desde la aparición del evento GI índice en los pacientes expuestos o durante 24 meses desde el evento CV en los pacientes no expuestos.

Durante el seguimiento, se estudiaron cuatro variables en relación con el evento GI índice. Estas variables fueron evento isquémico, resangrado, muerte y evento, haciendo esta última variable referencia a la posibilidad de desarrollar cualquiera de las tres variables anteriores.

Además, se genera la variable “evento isquémico” para aquellos pacientes que hayan tenido cualquiera de los siguientes eventos: cardiovascular, cerebrovascular o tromboembólico.

- ✓ 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
 - Hemoglobina menor: Variable cuantitativa continua (g/dl)
 - 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).
 - Segundo antiagregante: 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 realizó en primer lugar, un **análisis descriptivo** de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportaron frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE).

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó 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 cumplían los criterios de aplicación.

Para la comparación de medias entre grupos independientes se utilizó 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 empleó el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Se empleó 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 y se mide como una probabilidad de permanecer “sin evento” durante un tiempo determinado. La observación de cada paciente se inició en el momento del evento índice y continuó hasta el evento de estudio o hasta que finalizó el tiempo de seguimiento (12 meses). Se utilizó el test de Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia. También se llevó 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 midió en términos de Hazard Ratio (HR).

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0.05. Para toda la investigación se utilizó el programa estadístico SPSS v26.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

7.6 Aspectos éticos

El acceso a los datos fuente se restringió al personal médico que forma parte del equipo investigador y se almacenó en un soporte informático con doble clave de acceso al mismo. En ningún momento apareció en este soporte el nombre del paciente.

Los ordenadores que fueron fuente de búsqueda de información a través de la Historia Clínica Electrónica, estaban dentro del sistema informático del HCLB con sus sistemas de cortafuegos correspondientes. Además, se revisaron únicamente los datos de los pacientes que eran relevantes para el objeto del presente estudio. El Número de Historia Clínica (NHC) fue eliminado de la base de recogida de datos para que los pacientes no pudieran ser identificados una vez incluidos en el estudio.

Así mismo, el presente protocolo fue presentado a la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) para su clasificación.

Dado que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, 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 el 21 de octubre de 2020, fecha de aprobación de este proyecto por parte del CEICA.

8. RESULTADOS

Se revisaron 2418 pacientes comprendidos entre 18 y 90 años de edad que tras un evento cardiovascular (SCASEST, SCACEST, angina) se les realiza cateterismo cardiaco e inician tratamiento con doble terapia antiagregante basada en AAS asociada a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel entre enero de 2013 y diciembre de 2018 en el HCULB.

Del total de pacientes revisados, 238 presentaron anemia, lo que supone una prevalencia del 9,8%. Estos pacientes forman la cohorte de expuestos, y fueron emparejados por sexo y edad con otros 238 pacientes de la misma cohorte, contando finalmente con 476 pacientes a estudio.

Las cohortes se han emparejado por sexo y edad ± 5 años ($p=0,368$).

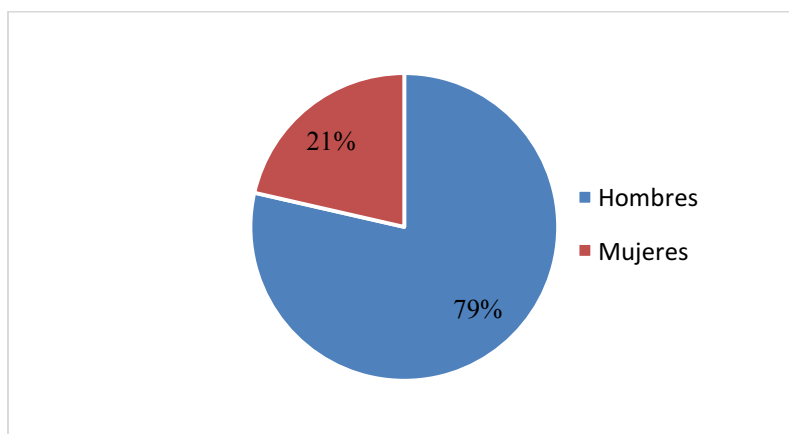


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes incluidos

La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio son hombres (79,0%), tal y como se observa en la **Figura 1**. En el grupo de los expuestos los pacientes tienen una edad media de $66,10 \pm 10,30$ años y en el grupo de no expuestos la edad media es de $67,06 \pm 10,60$ años ($p=0,368$).

8.2 Características del evento CV índice

Estudiamos tres tipos de eventos cardiovasculares posibles. El evento más frecuente es el SCASEST, con un porcentaje del 44,3%, siguiéndole el SCACEST con un 32,6%, la angina con un 21,6% y otros con el 1,5%. Tal y como se muestra en la **Figura 2** no existen diferencias significativas ($p=0,787$) entre el grupo de pacientes expuestos y el grupo de no expuestos.

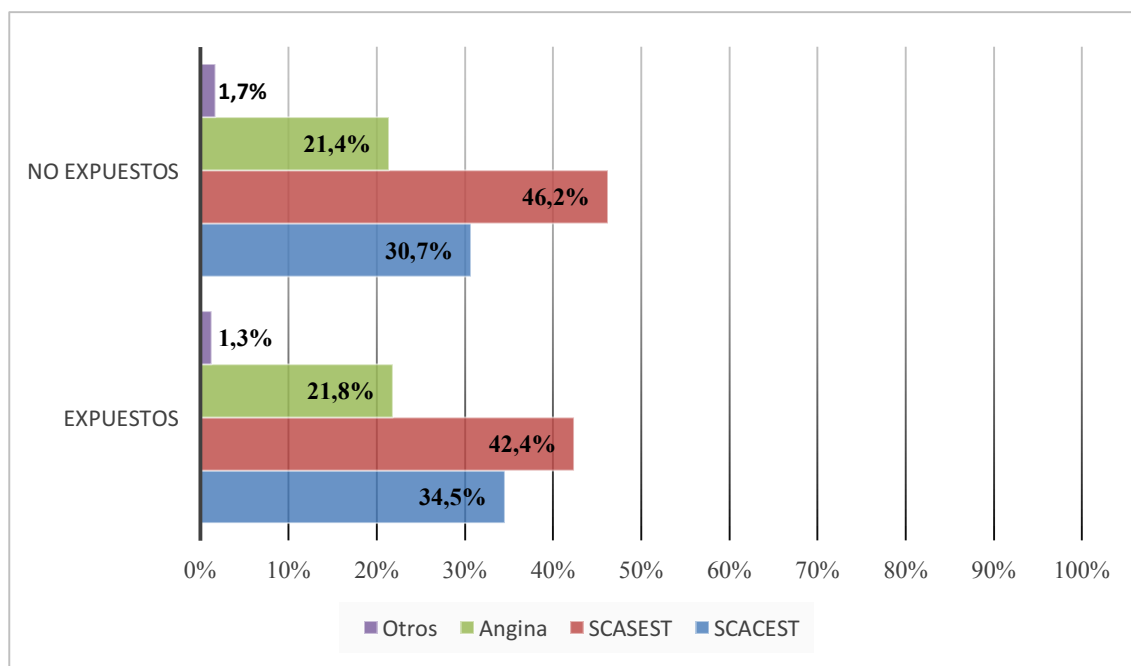


Figura 2. Tipos de eventos cardiovascular índice.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se encuentran en tratamiento con AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor. Como se aprecia en la **Figura 3**, la mayoría de los pacientes fueron tratados con AAS asociado a clopidogrel, pero la distribución no muestra diferencias significativas ($p=0,146$) entre los grupos, siendo por ejemplo en el caso de la doble terapia antiagregante con AAS + clopidogrel un 69,3% de los pacientes diagnosticados de anemia frente a un 73,5% que no lo fueron.

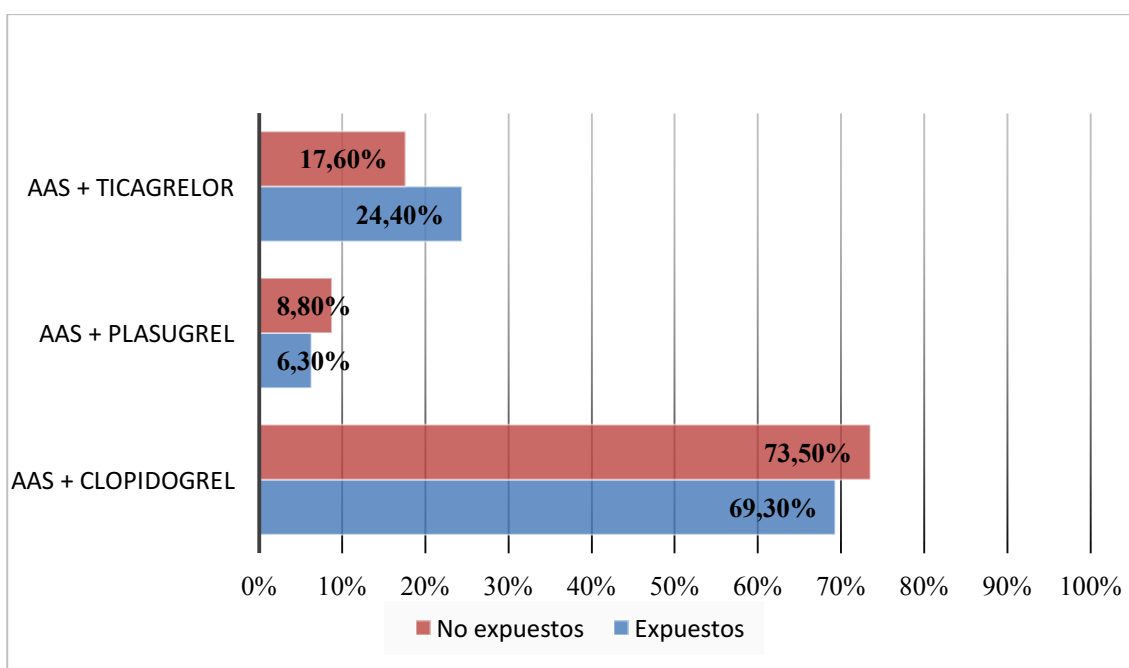


Figura 3. Distribución por grupos del tratamiento con doble terapia antiagregante

8.3 Variables referentes a la comorbilidad del paciente

La comorbilidad del paciente se estudió mediante el índice de Charlson (Anexo 3). Se obtuvo un índice de Charlson medio de $2,14 \pm 1,5$ con un rango de 0-8 en los no expuestos y un índice medio de $2,34 \pm 1,7$ con un rango de 0-10 para los expuestos.

Las comorbilidades que incluye el índice de Charlson y los resultados obtenidos se exponen en la **Tabla 1**, la cual muestra mayor frecuencia **estadísticamente significativa** ($p < 0,05$) de diabetes, HD previa e insuficiencia renal en los pacientes expuestos respecto a los no expuestos. Para el resto de antecedentes no se encontraron diferencias.

Tabla 1. Frecuencia de las comorbilidades en la población estudiada

Comorbilidad	Total n=476	No expuestos n=238	Expuestos n=238	p valor
Diabetes	162 (34,0%)	56 (23,5%)	106 (44,5%)	<0,001
HTA	312 (65,5%)	149 (62,6%)	163 (68,5%)	0,210
Dislipemia	272 (57,1%)	133 (55,9%)	139 (58,4%)	0,643

Insuficiencia cardiaca	27 (5,7%)	16 (6,7%)	11 (4,6%)	0,429
Insuficiencia renal	45 (9,5%)	15 (6,3%)	30 (12,6%)	0,027
Trombo previo	8 (1,7%)	2 (0,8%)	6 (2,5%)	0,285
Accidente cerebrovascular previo	26 (5,5%)	9 (3,8%)	17 (7,1%)	0,157
Evento CV previo	114 (23,9%)	60 (25,2%)	54 (22,7%)	0,591
HD previa	13 (2,7%)	0 (0,0%)	13 (5,5%)	<0,001

Test utilizado: Chi cuadrado

8.4 Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice

En relación con el tratamiento con hierro, de los 238 pacientes con anemia, 173 (72,7%) no recibieron tratamiento con hierro frente a 65 pacientes (27,3%) que sí recibieron tratamiento.

El 95% de los pacientes que desarrollaron anemia no sufrieron modificación de su tratamiento antiagregante, siendo el 5% de los pacientes anémicos sometidos a una conducta terapéutica diferente (interrupción, reinicio o modificación), tal y como muestra la **Tabla 2**.

Tabla 2. Conducta terapéutica adoptada tras evento GI índice

Actuación terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Interrupción	5	2,1
Reinicio	2	0,8
Modificación	5	2,1

En la **Tabla 3** se indica la frecuencia de presentación de los diferentes síntomas guía del evento GI índice, siendo el más frecuente la astenia (11,8%). Por el contrario, algunos de los síntomas estudiados, como la hematoquecia o la rectorragia, no se presentaron en ningún paciente a estudio.

Tabla 3. Frecuencia del síntoma guía del evento GI índice

Síntoma guía	Frecuencia	Porcentaje
Astenia	28	11,8
Síncope	16	6,7
Epigastralgia	12	5,0
Sudoración	7	2,9
Hematemesis	1	0,4
Melena	1	0,4
Vómito	0	0,0
Hematoquecia	0	0,0
Rectorragia	0	0,0

En relación al tratamiento concomitante durante el evento GI y como muestra la **Figura 4**, destaca la toma de IBP tanto en los expuestos (91,6%) como en los no expuestos (92,4%), $p=0,866$.

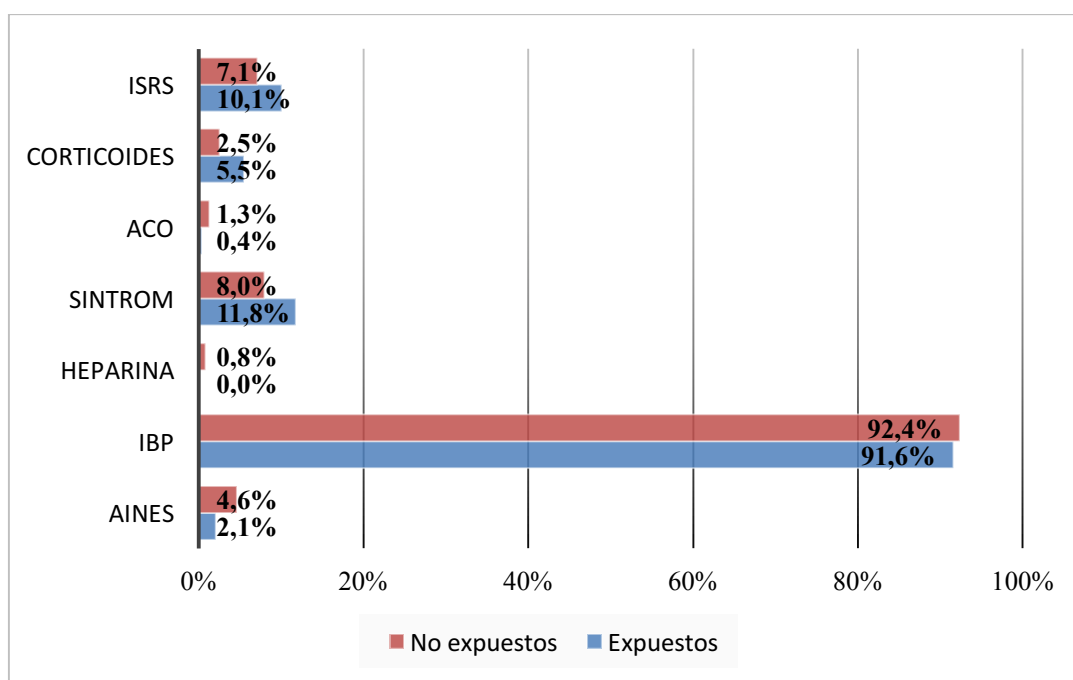


Figura 4. Tratamiento concomitante durante el evento GI

8.5 Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento

Como refleja la **Tabla 4**, los pacientes con anemia presentaron significativamente más eventos que los no anémicos (30,3% vs 8,0%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Concretamente, se muestran **diferencias significativas (p<0,001)** en relación con resangrado y evento isquémico pero no en cuanto a la variable muerte (p=0,061).

De los cinco pacientes con anemia en los que se produjo la muerte, uno de ellos (20%) fue en relación con un evento CV, debiéndose los cuatro restantes (80%) a otras causas.

Tabla 4. Variables relacionadas con el evento GI índice durante el seguimiento

Variables	Total n=476	No expuestos n=238	Expuestos n=238	p valor
Resangrado	11 (2,3%)	0 (0,0%)	11 (2,3%)	<0,001
Evento isquémico	75 (15,8%)	19 (8%)	56 (23,5%)	<0,001
Muerte	5 (1,1%)	0 (0,0%)	5 (1,1%)	0,061
Evento	91 (19,1%)	19 (8%)	72 (30,3%)	<0,001

Test utilizado: Chi cuadrado

Para los eventos isquémicos que desarrollaron los pacientes a estudio, diferenciamos tres tipos (cardiovascular, cerebrovascular y trombosis venosa periférica). Como muestra la **Tabla 5**, el 88% de los expuestos fue a expensas de isquemia cardiovascular, seguido de isquemia cerebrovascular en el 10,7% de pacientes, y tan solo el 1,3% a expensas de trombosis venosa periférica.

Tabla 5. Tipo de evento isquémico

Evento isquémico	Total n=75	No expuestos n=19	Expuestos n=56	p valor
Cardiovascular	66 (88,0%)	17 (89,5%)	49 (87,5%)	1,000
Cerebrovascular	8 (10,7%)	1 (5,3%)	7 (12,5%)	0,671
Trombosis venosa periférica	1 (1,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0,253

Test utilizado: Chi cuadrado

Influencia del hierro en los eventos:

En cuanto a los pacientes que no recibieron tratamiento con hierro se observan más eventos (28,9%) frente a los pacientes tratados (9,2%). Sin embargo, no existen diferencias significativas para el resangrado o muerte en los pacientes no tratados frente a los pacientes tratados (36,4% vs 13,8%, $p=0,01$).

Considerando el tiempo hasta el evento, mediante las curvas de Kaplan-Meier se observan las diferencias que se exponen en la **Figura 5** y **Figura 6**. Estos datos muestran que los pacientes tratados con hierro tienen menor riesgo de tener eventos ($p=0,001$) y eventos isquémicos ($p=0,002$) a largo plazo que los pacientes que no reciben tratamiento, siendo la supervivencia del 100% para ambos grupos el primer día y mostrando diferencias de hasta un 30% pasado un año (60% vs 90%).

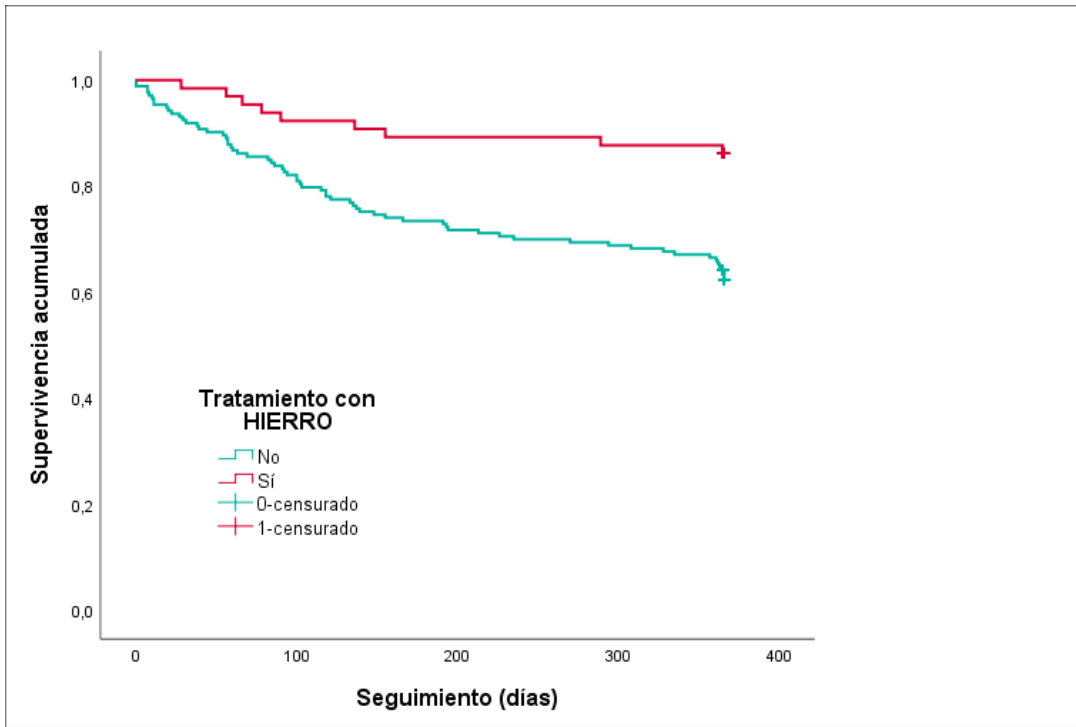


Figura 5. Variable evento según supervivencia (Kaplan-Meier)

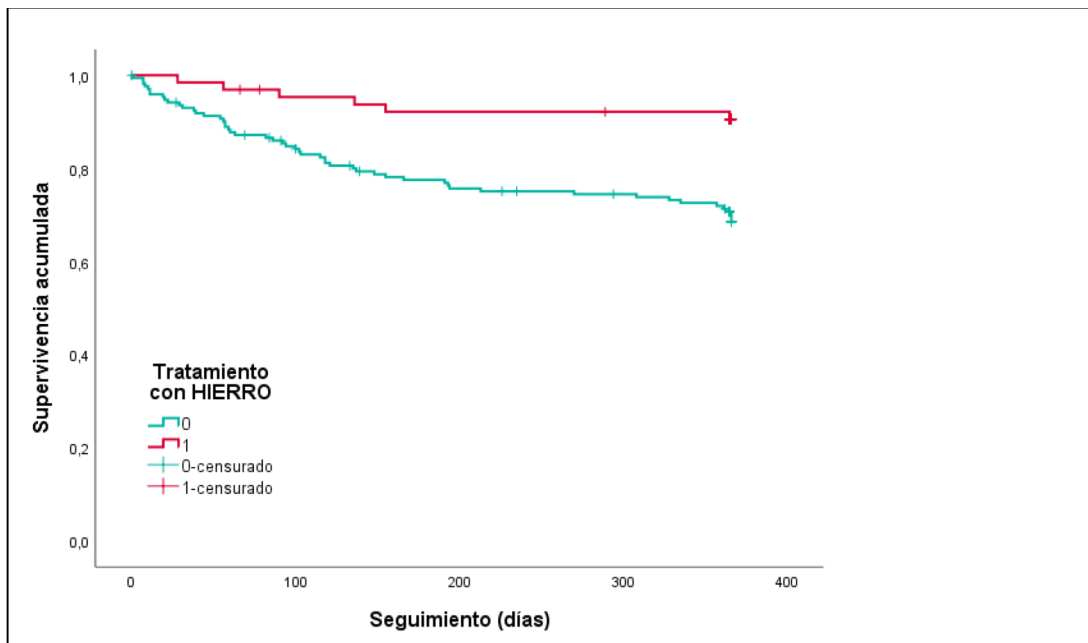


Figura 6. Variable evento isquémico según supervivencia (Kaplan-Meier)

9. DISCUSIÓN

Se ha demostrado que el tratamiento con DTA basada en AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor ha supuesto un beneficio cardiovascular superior que el tratamiento en monoterapia con AAS para aquellos pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo tras someterse a intervencionismo cardíaco percutáneo. Por este motivo, se recomienda mantener en tratamiento a estos pacientes con DTA durante un año tras la terapia de revascularización.¹

Sin embargo, el tratamiento con DTA se asocia a un incremento del riesgo de eventos gastrointestinales mayores y eventos menores como la anemia. A pesar de esto, no hay evidencia sobre la prevalencia de anemia durante el seguimiento de estos pacientes más allá de la detectada previamente o durante el ingreso hospitalario en el momento del evento isquémico, ni tampoco de sus consecuencias a medio-largo plazo.

Además, es probable que aumente el número de situaciones en las que el médico clínico tenga que hacer frente a estos pacientes debido al frecuente uso de la DTA, siendo muchas veces un manejo complejo por el envejecimiento de la población y la proporción de pacientes con comorbilidades, como se refleja en nuestro estudio con un índice de Charlson cercano a 3 puntos (índice medio de $2,34 \pm 1,7$ con un rango de 0-10 para los expuestos). De este modo, supone un desafío clínico el manejo de aquellos pacientes que presentan anemia durante el tratamiento con doble terapia antiagregante.

La anemia no ha sido muy investigada anteriormente y las guías de práctica clínica no recogen recomendaciones para su manejo y prevención, razón por la cual el servicio de digestivo junto con el de cardiología ha propuesto realizar este análisis. Con nuestro estudio, pretendemos aportar nuevos datos y evidencia, para que en un futuro lo más próximo posible se establezcan nuevos protocolos de actuación en relación con la doble terapia antiagregante y la anemia.

En nuestro estudio, de un total de 2418 pacientes consecutivos tratados con DTA tras cateterismo cardíaco entre 2013 y 2018, el 9,8% presentó anemia durante el primer año de seguimiento, siendo más frecuente durante los seis primeros meses (69,7%). La mayoría de los pacientes fueron hombres (78,6%) con una edad media de $67,1 \pm 10,6$ años, siendo esto así por la mayor frecuencia del sexo masculino de presentar eventos CV y ser sometidos a cateterismo cardíaco.

Como se ha explicado anteriormente, los 238 pacientes expuestos se emparejaron con 238 no expuestos, sin diferencias en cuanto a sexo ($p=1,000$) o edad ($p=0,368$) entre ambos grupos. La pauta más frecuente fue AAS asociado a clopidogrel, sin diferencias entre la cohorte de expuestos y no expuestos (69,3% vs 73,5%, $p=0,146$). Además, el 91,6% de los expuestos y el 92,4% de los no expuestos estaban en tratamiento con IBP durante el evento GI índice, no evidenciando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,866$) entre la toma de IBP y una menor frecuencia de desarrollar anemia.

El 30,3% de los expuestos y el 8,0% de los no expuestos presentaron algún evento (resangrado, evento isquémico o muerte) con **significación estadística ($p<0,001$)**, concluyendo así que la anemia supone un riesgo para desarrollar eventos. Concretamente, los expuestos presentaron una mayor frecuencia de eventos GI (4,6% vs 0,0%, $p=0,001$) y eventos CV (23,5% vs 8,0%, **$p<0,001$**). Estos resultados son coincidentes con los publicados en 2019 por Faggioni M et al⁵⁶. Sin embargo, no se ha encontrado significación estadística ($p=0,061$) en cuanto a la mortalidad, aunque se observa una tendencia hacia la significación estadística que podría confirmarse aumentando el tamaño muestral.

Kwok CS et al en su artículo de 2019 demostró que la anemia puede afectar hasta al 16% de los pacientes sometidos a DTA. En un metaanálisis que recogió a más de 230000 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, se apreció un incremento de la mortalidad y del riesgo de nuevo evento cardiovascular isquémico en los pacientes que padecían anemia frente a los que no.⁵⁵ Estos datos coinciden con nuestros resultados en relación al riesgo de desarrollar anemia y eventos isquémicos durante el tratamiento con DTA. Sin embargo, nuestro estudio no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,061$) respecto al evento muerte, no pudiendo concluir que la anemia suponga un riesgo añadido para desarrollar dicho evento, pudiendo deberse probablemente a problemas de tamaño muestral.

Tal y como ya publicó el estudio de Wang H et al⁵⁷ en 2015, los eventos gastrointestinales también aumentan en pacientes anémicos tratados con DTA, siendo concordantes dichos resultados con los nuestros.

Por último, en nuestro estudio, el 27,3% de los pacientes con anemia recibieron tratamiento con hierro y de estos, el 9,2% presentaron eventos isquémicos frente al 28,9% de los pacientes no tratados ($p=0,001$). Estos datos sugieren que el tratamiento con hierro supone una protección para el desarrollo de dichos eventos isquémicos, siendo recomendable instaurar

tratamiento en pacientes anémicos así como en pacientes tratados con DTA.

Con este análisis, se han cumplido los objetivos e hipótesis que tanto el servicio de digestivo como de cardiología sospechaban. Se ha demostrado que los pacientes tratados con DTA tras un cateterismo cardíaco tienen más probabilidades de anemia y secundariamente a la anemia mayor riesgo de eventos isquémicos y resangrado.

Esta investigación pretende suponer un cambio en los protocolos y guías de práctica clínica para la actuación y tratamiento de los pacientes que sean sometidos a cateterismo cardíaco, valorando el riesgo-beneficio de la DTA y el riesgo de eventos futuros.

10. CONCLUSIONES

1. El desarrollo de anemia durante la DTA se asocia a un mayor riesgo de eventos CV y GI.
2. El tratamiento con hierro disminuye de forma significativa el riesgo de eventos, por lo que sería recomendable una búsqueda activa del desarrollo de anemia y su tratamiento en los pacientes con DTA.
3. Son muy poco frecuentes los síntomas que produce la anemia, siendo el síntoma más frecuente la astenia (11,8%). Esto quiere decir que la mayoría de los pacientes que desarrollaron anemia no consultaron por sintomatología. Por este motivo es tan importante la búsqueda activa de la anemia a través de analíticas en los pacientes tratados con DTA.

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 Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116:809-817.

¹⁶ Serebruany VL, DiNicolantonio JJ, Can MM, Pershukov IV, Kuliczowski 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.
- ³⁶ 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* [Internet]. 2001 Aug 16;345(7):494–502. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010746>
- ³⁷ Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* [Internet]. 1996 Nov;348(9038):1329–39. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.311963>
- ³⁸ Angiolillo DJ, Ueno M. Optimizing platelet inhibition in clopidogrel poor metabolizers: Therapeutic options and practical considerations. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2011;4(4):411–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.03.001>
- ³⁹ 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* [Internet]. 2007 Nov 15;357(20):2001–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0706482>

- ⁴⁰ 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* [Internet]. 2009 Sep 10;361(11):1045–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0904327>
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Laredo V, Sostres C, García S, Carrera-Lasfuentes P, Revilla-Marti P, Lanás Á. No Differences in Gastrointestinal Bleeding Risk among Clopidogrel-, Ticagrelor-, or Prasugrel-Based Dual Antiplatelet Therapy. *J Clin Med*. 2020;9(5):1526.
- ⁴³ Lanás A, 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* [Internet]. 2015;13(5):906-912.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.007>
- ⁴⁴ Chen H Bin, Zhang XL, Liang H Bin, Liu XW, Zhang XY, Huang BY, 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* [Internet]. 2015;116(3):384–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.054>
- ⁴⁵ 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* [Internet]. 2015;116(5):809–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.058>
- ⁴⁶ 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;82(3):747–56.
- ⁴⁷ 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.

⁴⁸ 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;367(14):1297–309.

⁴⁹ 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;136(1):21–8.

⁵⁰ Flores-Blanco PJ, Cambroner-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 Española Cardiol (English Ed)*. 2018;71(7):538–44.

⁵¹ Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, Lettino M, Bardaji A, Barrabes JA, et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-STelevation acute coronary syndrome in the real world: Use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):229–43.

⁵² Sostres C, Marcén B, Laredo V, Alfaro E, Ruiz L, Camo P, et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(8):919–29.

⁵³ Chan FKL, Leung Ki EL, 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 [Internet]*. 2016;151(2):271–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.013>

⁵⁴ Oakland K, Desborough MJ, Murphy MF, Schachter M, Jairath V. Rebleeding and Mortality After Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelets or Anticoagulants [Internet]. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. The American Gastroenterological Association; 2019. 1276-1284.e3 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.032>

⁵⁵ 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* [Internet]. 2016;118(4):610–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.059>

⁵⁶ 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 insights from the Paris registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):1–9.

⁵⁷ 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* [Internet]. 2015;5(April):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep17213>

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 ^{31,32}	<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 ³	<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

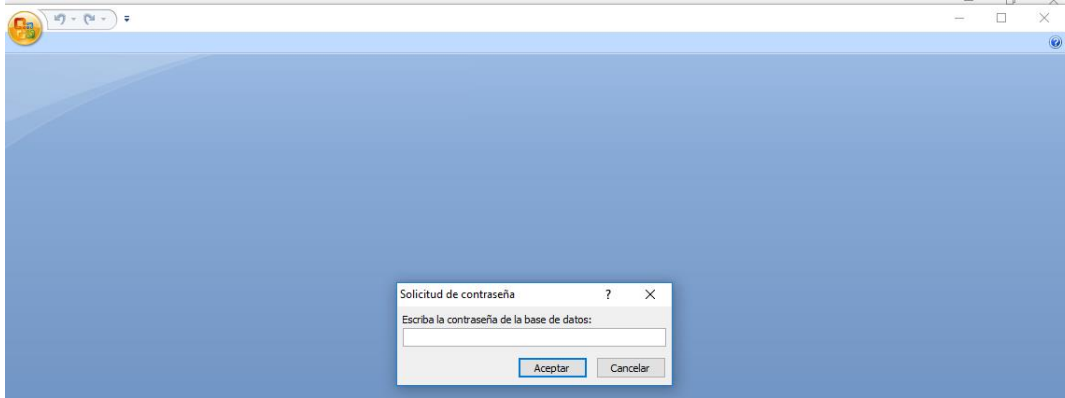
Minor

- 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 100820	
DATOS GENERALES					
FECHA NACIMIENTO	<input type="text"/>	ID ESTUDIO	<input type="text"/>	EDAD	<input type="text"/>
SEXO	<input type="text"/>	HOSPITAL	<input type="text"/>		
EVENTO CARDIOVASCULAR ÍNDICE					
FECHA INICIO	<input type="text"/>	TIPO DE SCA	<input type="text"/>	PAUTA 2AP EVENTO CV	<input type="text"/>
EVENTO GI ÍNDICE					
FECHA EVENTO	<input type="text"/>	TIPO DE EVENTO	<input type="text"/>	PAUTA 2AP EVENTO GI	<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 prueba:	<input type="text"/>
DIAGNÓSTICO:	<input type="text"/>	Especificar Diagnóstico:	<input type="text"/>		
TRATAMIENTO HIERRO	<input type="text"/>	TERAPIA HIERRO	<input type="text"/>		
CONDUCTA TERAPEÚTICA ADOPTADA 2AP					
INTERRUPCIÓN TTO	<input type="text"/>	FECHA INTERRUPCIÓN	<input type="text"/>	FARMACO INTERRUMPIDO	<input type="text"/>
REINICIO TTO	<input type="text"/>	FECHA REINICIO	<input type="text"/>	FARMACO REINICIADO	<input type="text"/>
MODIFICACIÓN TTO	<input type="text"/>	FECHA MODIFICACIÓN	<input type="text"/>	PAUTA ACTUAL	<input type="text"/>
ANTECEDENTES PERSONALES					
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"/>
CEREBROVASCULAR	<input type="text"/>	CARDIOVASCULAR	<input type="text"/>	CHARLSON	<input type="text"/>
HD PREVIA	<input type="text"/>	TIPO HD PREVIA	<input type="text"/>	INDICACIÓN TOMA IBP	<input type="text"/>
PARÁMETROS ANALÍTICA EVENTO					
HB más baja EVENTO	<input type="text"/>	HB basal	<input type="text"/>	INR EVENTO	<input type="text"/>
HT más bajo EVENTO	<input type="text"/>	HT basal	<input type="text"/>	INR TARGET	<input type="text"/>
Hierro más bajo EVENTO	<input type="text"/>	IST más baja EVENTO	<input type="text"/>	INDICACION TTO ACO	<input type="text"/>
Ferritina más baja EVENTO	<input type="text"/>	Transferrina más baja EVENTO	<input type="text"/>	Especificar "otros"	<input type="text"/>
SÍNTOMAS					
Hematemesis	<input type="text"/>	Hematoquecia	<input type="text"/>	Sudoración	<input type="text"/>
Vómito posos de café	<input type="text"/>	Rectorragia	<input type="text"/>	Astenia	<input type="text"/>
Melena	<input type="text"/>	Sincope	<input type="text"/>	Epigastralgia	<input type="text"/>
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
AINES	<input type="text"/>	NOMBRE	<input type="text"/>	DOSIS (mg)/DÍA	<input type="text"/>
IBP	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>
Heparina	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>
Sintrom	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>
ACOs	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>
Corticoides	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>
ISRS	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>

SEGUIMIENTO					
SUSPENSIÓN TERAPIA 2AP					
SUSPENSIÓN TTO	<input type="text"/>	FECHA SUSPENSIÓN	<input type="text"/>	FARMACO SUSPENSIÓN	<input type="text"/>
EVENTOS A ESTUDIO					
CARDIOVASCULAR	<input type="text"/>	FECHA CARDIO	<input type="text"/>	TIPO CARDIO	<input type="text"/>
CEREBROVASCULAR	<input type="text"/>	FECHA CEREBRO	<input type="text"/>	TIPO CEREBRO	<input type="text"/>
TROMBOEMBÓLICO	<input type="text"/>	FECHA TROMBO	<input type="text"/>	TIPO TROMBO	<input type="text"/>
		INR TROMBO	<input type="text"/>		
RESANGRADO	<input type="text"/>	FECHA	<input type="text"/>	TIPO SANGRADO	<input type="text"/>
NÚMERO TOTAL EVENTOS	<input type="text"/>	NÚMERO RESANGRADOS	<input type="text"/>	Comentarios EVENTOS:	<input type="text"/>
DATOS RESANGRADO					
HB menor	<input type="text"/>	HT menor	<input type="text"/>	Nº CH TRANSFUNDIDOS	<input type="text"/>
TRATAMIENTO HIERRO	<input type="text"/>	TERAPIA HIERRO	<input type="text"/>	INR	<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 prueba:
DIAGNÓSTICO:	<input type="text"/>	Especificar Otro Diagnóstico <input type="text"/>			
SÍNTOMAS					
Hematemesis	<input type="text"/>	Hematoquecia	<input type="text"/>	Sudoración	<input type="text"/>
Vómito posos de café	<input type="text"/>	Rectorragia	<input type="text"/>	Astenia	<input type="text"/>
Melena	<input type="text"/>	Sincope	<input type="text"/>	Epigastralgia	<input type="text"/>
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
		NOMBRE	DOSIS (mg/DÍA)	DÍAS DURACION TTO	
AINES	<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"/>	
Heparina	<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"/>	
ACOs	<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"/>	
ISRS	<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 <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.