

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.



**Universidad
Zaragoza**

Carla Monllor Colomer

Trabajo Fin de Grado

Mayo de 2020

TUTORES:

Carlos Sostres Homedes

Patricia Carrera Lasfuentes

Sandra García Mateo

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
2. RESUMEN	5
3. ABSTRACT	6
4. INTRODUCCIÓN.....	7
4.1 Ácido Acetil Salicílico.	8
4.2 Clopidogrel.	8
4.3 Nuevos antiagregantes plaquetarios: Prasugrel y Ticagrelor.	9
4.4 Empleo actual de los antiagregantes plaquetarios.....	10
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	12
6. OBJETIVOS	13
6. 1. Objetivo principal:	13
6.2. Objetivos secundarios:	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS	14
7.1 Diseño del estudio.....	14
7.2 Población diana	14
7.2.1 Criterios de inclusión.....	14
7.2.2 Criterios de exclusión	15
7.3 Definición de las variables.....	15
Variables demográficas.....	15
Variables referentes a la comorbilidad del paciente	15
Variables relacionadas con el evento gastrointestinal índice.	16
Variables relacionadas con los eventos durante el seguimiento	18
7.4 Análisis de datos.....	19
7.6 Aspectos éticos	20
8. RESULTADOS	21
Características basales de la muestra	21
Características del evento GI índice.....	22
Eventos durante el seguimiento	24
Tabla 5. Tratamiento concomitante durante el evento resangrado.	27
Conducta en relación a la DTA tras evento GI índice.....	27
9. DISCUSIÓN.....	31
10. CONCLUSIONES	34
11. BIBLIOGRAFÍA.....	35

12. ANEXOS	38
Anexo 1. Definiciones de hemorragia en los estudios de cardiología	38
Anexo 2. Formulario de recogida de datos.....	41
Anexo 3. Índice de comorbilidad de Charlson	43

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: El riesgo de evento adverso cardiovascular, tras la realización de una terapia de revascularización cardíaca percutánea, puede disminuir gracias al uso de doble terapia antiagregante (DTA), siendo ésta de uso universal. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento basado en la doble terapia antiagregante, cuyo manejo resulta un desafío clínico.

Objetivos: Determinar el riesgo y tasa de evento isquémico, resangrado 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: Se trata de un estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes que presentaron hemorragia GI durante el tratamiento con doble antiagregación tras la terapia de revascularización por presentar síndrome coronario agudo (SCA), desde el año 2008 al 2019 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 del evento GI índice, tras finalizar la doble antiagregación, o al producirse un evento isquémico, resangrado, o fallecimiento. El análisis estadístico se ha realizado mediante software SPSS versión 22.0.

Resultados: Se incluyeron un total de 191 pacientes (edad media $73,1 \pm 10,5$ años) de los cuales el 74,9% eran hombres. Los pacientes a estudio se encontraban en tratamiento con DTA basada en AAS asociada a clopidogrel (74,3%), ticagrelor (23,6%) o prasugrel (2,1%). Además, el 75,9% de ellos se encontraban en tratamiento con IBP (75,9%) en el momento del evento GI índice, así como en el momento de resangrado (73,0% en este caso). Tras el evento GI índice, se suspendió el tratamiento con DTA en el 53,9% (103/191) de los casos, reiniciándose en el 66,0% (68/103), siendo en el 20,9% (40/68) de las ocasiones de forma precoz (<5días). Durante el estudio se aprecian dos tendencias diferentes, por un lado aumentó la incidencia de isquemia en aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con DTA; por otro lado, el resangrado y mortalidad aumentaron en el grupo de pacientes que no suspendieron dicho tratamiento o lo reiniciaron. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eventos durante el seguimiento, en función de la conducta terapéutica. La tasa de evento isquémico, resangrado y de muerte fue de 223,3, 258,2 y 76,8 eventos por cada 1000 pacientes-año respectivamente. En cuanto a los episodios de resangrado, aparecieron con una mayor

frecuencia en localizaciones bajas, coincidiendo en un 86,5% de los casos con el lugar de hemorragia GI del evento índice.

Conclusión: La hemorragia GI baja se asocia más frecuentemente a la DTA que la HD alta en una población con alta tasa de prescripción de IBP. Reanudar de forma precoz el tratamiento con DTA, después de un evento hemorrágico GI, no se asocia de manera significativa a una menor o mayor tasa de evento isquémico, resangrado o muerte de los pacientes.

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

3. ABSTRACT

Introduction: The risk of cardiovascular adverse event, after performing percutaneous cardiac revascularization therapy, can be reduced thanks to the use of dual antiplatelet therapy, being universal in use. However, there is a group of patients who have gastrointestinal bleeding during treatment based on dual antiplatelet therapy, the management of which is a clinical challenge.

Aim: To determine the risk and rate of ischemic event, rebleeding and death in patients who have previously presented gastrointestinal bleeding during double antiplatelet therapy after percutaneous cardiac revascularization therapy.

Material and methods: This is a retrospective observational cohort study of patients who presented with GI bleeding during double antiplatelet therapy after revascularization therapy for presenting ACS, from 2008 to 2019 in the HCU and HUMS. Clinical and pharmacological information was collected retrospectively using the Electronic Medical Record. Follow-up ended 12 months after the cardiovascular event, after completing the double antiplatelet procedure, or when an ischemic event, rebleeding, or death occurred. Statistical analysis was performed using SPSS software version 22.0.

Results: A total of 191 patients (mean age 73.1 ± 10.5 years) were included, of which 74.9% were men. Study patients were on treatment with ASA-based DTA associated with clopidogrel (74.3%), ticagrelor (23.6%) or prasugrel (2.1%). Furthermore, 75.9% of them were on PPI treatment (75.9%) at the time of the index GI event, as well as at the time of rebleeding (73.0% in this case). After the index GI event, DTA treatment was suspended in 53.9% (103/191) of the cases, restarting in 66.0% (68/103), and in 20.9% (40 / 68) of the occasions early. The

reestablishment of said treatment, compared with the non-resumption of it, was associated with a lower probability of ischemia, appearing in 11.8% in the first group compared to 22.9% in the second. However, the rebleeding event increased in the group that restarted the DTA again (20.60%). Would it make sense to write it like this? The rate of ischemic event, rebleeding, and death was 223.3, 258.2, and 76.8 events per 1000 patient-years, respectively. Regarding rebleeding episodes, they appeared more frequently in low locations, coinciding in 86.5% of cases with the GI bleeding site of the index event.

Conclusions: Low GI bleeding is more frequently associated with DTA than high HD. Resuming DTA treatment early after a GI hemorrhagic event is not significantly associated with a lower or higher rate of ischemic event, rebleeding or death of patients.

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

4. INTRODUCCIÓN

La DTA, como tratamiento de aquellos pacientes que se han sometido a una intervención cardíaca percutánea tras sufrir un SCA, se prescribe de manera universal por la demostración de su utilidad en estos pacientes. La doble terapia que se recomienda se basa en el uso de AAS asociado a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor el año posterior a la intervención cardíaca, siendo

preferible al tratamiento de monoterapia con AAS, ya que se ha observado que el sangrado que puede causar su uso en estos pacientes es similar al producido en monoterapia, pero sus beneficios cardiovasculares son mayores.¹

4.1 Ácido Acetil Salicílico.

El AAS presenta diversas indicaciones médicas por los distintos efectos que tiene, antiinflamatorio, antipirético, analgésico, así como su beneficio en prevención secundaria de eventos cardiovasculares al asociarse a clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. Este último efecto es el que ha provocado su extensión en la práctica clínica de manera universal. Su dosis óptima para esta indicación, tanto en monoterapia como asociada a otro fármaco antiagregante plaquetario, suele ser menor o igual a 100mg; ya que, dosis mayores provocarían un aumento del riesgo de sangrado y, además, no han demostrado una disminución de la probabilidad de padecer nuevamente un evento cardiovascular; motivo por el cual, para mayor seguridad del uso de AAS se recomiendan dosis bajas.²

El sangrado GI que puede producir como efecto secundario es debido a su inhibición de las prostaglandinas en la mucosa gastrointestinal, dando lugar a un bloqueo de los tromboxanos, impidiendo así la agregación plaquetaria. Por tanto, las complicaciones del tracto digestivo, derivadas del uso de AAS de manera continuada o a dosis elevadas, podría dar lugar a distintas lesiones que varían de más leves a más graves, por ejemplo desde una gastritis hasta, incluso, el desarrollo de una úlcera péptica³

4.2 Clopidogrel.

El clopidogrel es un profármaco análogo de la ticlopidina, actúa inhibiendo selectivamente la vía del receptor de ADP activando así el complejo glucoproteico IIb-IIIa. ¹La dosis generalizada en este caso es de 75 mg/día, teniendo en cuenta, en primer lugar, la variabilidad individual que puede presentar al metabolizarse en el citocromo CYP450, así como su periodo de latencia hasta que llega al equilibrio en el organismo, siendo éste de entre 3 a 7 días.

Su indicación profiláctica para disminuir la probabilidad de aparición de nuevos eventos cardiovasculares ha demostrado eficacia, así como un perfil de seguridad general tan válido como el de AAS ⁴

En cuanto a sus efectos adversos, el clopidogrel puede incrementar el riesgo de resangrado de lesiones ya existentes en la mucosa GI (angiodisplasia, úlcera, etc), sin embargo, no sería el causante de las propias lesiones, sino que éstas estarían por otra causa no relacionada con el uso de este antiagregante plaquetario^{2,5}

Muchos de los pacientes sujetos a DTA presentan HD. Actualmente, y en contraposición a estudios anteriores ⁶, la localización de hemorragia GI baja es más frecuente que la alta. Esto puede ser explicado por el éxito del uso de IBPs como fármacos gastroprotectores, indicados en aquellos pacientes con toma constante de antiagregantes.⁷

4.3 Nuevos antiagregantes plaquetarios: Prasugrel y Ticagrelor.

Las limitaciones de los fármacos anteriores, AAS y clopidogrel, han dado lugar a la aparición de NAP más potentes, como el prasugrel y el ticagrelor.

El prasugrel, otro profármaco análogo de tienopiridinas, actúa uniéndose de forma irreversible a los receptores plaquetarios de ADP de clase P2Y₁₂ dando lugar a una inhibición del complejo glucoproteico IIb-IIIa, causando, por tanto, un efecto más potente que el clopidogrel. El ticagrelor, al contrario que el clopidogrel y prasugrel, actúa directamente sobre P2Y₁₂, actuando así de manera más rápida^{8,9}

En relación a la efectividad y seguridad de uno respecto el otro (prasugrel o ticagrelor) no presenta una diferencia significativa según el estudio Prague 18.¹⁰ Por el contrario, a través de diversos trabajos de investigación, se ha estudiado la eficacia de tratamiento con NAP, en pacientes tras intervención quirúrgica cardíaca percutánea, en comparación con DTA basada en AAS asociada a clopidogrel⁸, siendo avalada positivamente por estudios como TRITON para prasugrel y PLATO para ticagrelor. Sin embargo, en ambos estudios citados se observó un aumento del riesgo de hemorragia, lo que llevó a determinar la incidencia de los eventos de sangrado según criterios TIMI ([Anexo 1](#)).¹¹ Gracias a la definición de estos criterios se concluyó que la DAP que asociaba AAS con prasugrel aumentaba significativamente la probabilidad de aparición de hemorragia en aquellos pacientes que presentaban factores de riesgo para la misma, como evento cardiovascular previo, edad superior o igual a 75 años y un peso por debajo de 60 kg. Del mismo modo, el tratamiento con ticagrelor mostró aumento de la tasa de sangrado.^{12,13}

Durante el primer año tras un SCA, en el cual el paciente se encuentra en tratamiento con DTA, la aparición de hemorragia es frecuente, concretamente, y según distintos estudios, uno de cada cuatro pacientes tendrá una HD¹⁴ y algunos de ellos se consideran un efecto adverso del ticagrelor, llevando a la suspensión de dicho tratamiento.¹⁵ Con todo, y pese a la existencia de diversos estudios en los cuales aparece este incremento de probabilidad de sangrado en la población que consume NAP^{8,10, 13,14,16}, hay otros en los que este incremento no parece concluyente en comparación al del clopidogrel^{17,18}

Las limitaciones de los estudios comentados anteriormente se basan especialmente en que su estudio estaba enfocado al uso de DTA en pacientes tras haber sufrido un SCA; el hecho de obtener información sobre las hemorragias que éstos pueden causar fue un objetivo secundario en la mayoría de ellos. Además nos encontramos ante la complejidad a la hora de definir el evento establecida, sobre todo, por la falta de consenso para establecer una nueva y más sencilla clasificación.¹¹

4.4 Empleo actual de los antiagregantes plaquetarios.

El tratamiento con NAP tras un evento isquémico cardiovascular se suele asociar a pacientes más jóvenes y con menor riesgo de aparición de un nuevo evento cardiovascular. En aquellos pacientes de edad avanzada con antecedentes de accidente cerebrovascular o SCASEST previo se trata de evitar el uso de inhibidores del receptor P2Y₁₂, indicándose en este caso el tratamiento con Clopidogrel.¹⁹

Sin embargo, estudios de registros contemporáneos europeos¹⁸ han obtenido resultados desiguales relacionados con el uso de un tipo de antiagregante plaquetario u otro, manifestándose el incremento de sangrado en la población tratada con Clopidogrel se podía observar aquellos que habían sufrido un SCACEST pero no eran concluyentes para los pacientes con SCACEST²⁰. Por tanto, en estos últimos estudios, al contrario que en los anteriores, la conclusión a la que se llega es que aquellos pacientes, de edades más tempranas y con menos comorbilidades, tratados con inhibidores del receptor P2Y₁₂, tienen menor riesgo de isquemia, sangrado y mortalidad.

A pesar de la discrepancia entre los resultados que se han ido obteniendo a lo largo de los años, la evidencia del aumento del riesgo de sangrado en los estudios realizados ha provocado que el uso de NAP se preserve para un grupo de pacientes más reducido, con características muy seleccionadas.

En cuanto a la asociación de AAS con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, adquiere importancia si tenemos en cuenta que diversos estudios^{21,22} muestran que, aún siendo baja la incidencia de eventos hemorrágicos GI en pacientes con DTA, el riesgo de que el paciente fallezca por dicha hemorragia, es decir el RR, puede llegar a tener un valor de 2.5.²² Los pacientes que presentan una hemorragia GI en el contexto de un tratamiento de doble antiagregación tras SCA no tienen un método de actuación clínico estandarizado, ya que, la suspensión de dicho tratamiento puede aumentar la probabilidad de aparición de un nuevo evento isquémico.²³

No obstante, no se tiene certeza clínica sobre el riesgo-beneficio que supondría interrumpir definitivamente o reiniciar el tratamiento en los pacientes, en cuanto a si cabría la posibilidad de aparición de isquemia, HD o mortalidad.

La heterogeneidad de los resultados pone de manifiesto la falta de evidencia de efectos antiagregantes plaquetarios sobre el riesgo de eventos de hemorragia gastrointestinal, y la necesidad de establecer criterios de clasificación del sangrado para poder definirlo correctamente¹¹ en estos casos para facilitar el estudio de eventos adversos en pacientes con DTA, con la posibilidad de estandarizar un manejo clínico adecuado para mejorar el pronóstico y disminuir las complicaciones en este grupo de población.¹⁹

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes en tratamiento con DTA, basada en AAS asociada a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor como prevención secundaria tras un SCA, y que, durante el tratamiento, debutaron con una hemorragia GI, pueden ofrecer diferentes formas de actuación terapéutica.

El método de proceder ante esta situación puede ser la suspensión definitiva o temporal y el reinicio precoz o no del tratamiento con DTA.

La suspensión definitiva se asocia a una mayor tasa de eventos isquémicos y muerte que la no suspensión, aunque esto implique una mayor tasa de resangrados.

6. OBJETIVOS

6. 1. Objetivo principal:

- ✓ Determinar la tasa de eventos isquémicos, resangrado 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 AAS y otro antiagregante plaquetario (Clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) tras haber sufrido un evento CV isquémico.
- ✓ Describir la etiología de la hemorragia digestiva de los pacientes en tratamiento con DTA.
- ✓ Determinar la frecuencia de suspensión o no de la DTA en aquellos pacientes que hayan presentado un evento hemorrágico GI, y la estrategia posterior adoptada.
- ✓ 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 isquemia, resangrado, o muerte.
- ✓ Analizar las diferencias en relación a nuevos eventos isquémicos, hemorrágicos GI 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.
- ✓ Valorar la existencia de diferencias, en términos de aparición de nuevos eventos, en aquellos pacientes en los cuales el reinicio de la DTA haya sido precoz (≤ 5 días) o no precoz (> 5 días).
- ✓ Estudiar la frecuencia de aparición de mortalidad en aquellos pacientes que hayan presentado una hemorragia gastrointestinal en contexto de DTA y sus causas.
- ✓ 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

Hemos realizado un estudio observacional, concretamente de cohortes retrospectivo, en el que se incluyen pacientes sometidos a la realización de una angioplastia percutánea entre enero de 2008 y diciembre de 2018 en el HCULB y el HUMS; tras este evento, nuestros pacientes a estudio presentaron algún evento hemorrágico digestivo en relación con el tratamiento con doble antiagregación, siendo éste el evento índice. La información acerca de factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y datos relacionados con el evento a estudio se ha recogido a través de la Historia Clínica Electrónica.

El seguimiento de los pacientes comienza tras el evento digestivo índice y tiene una duración máxima de 12 meses, finalizando antes en el caso de que se registre un nuevo evento de hemorragia GI, isquémico o de muerte previo al plazo acordado. Si sucede el fallecimiento del paciente 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 si se produce la defunción del paciente en ese plazo, en cuyo caso se considera la existencia de relación entre la muerte y 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 2018 que se encontraban en tratamiento con doble antiagregación (AAS más clopidogrel, ticagrelor o prasugrel). También se incluyen aquellos pacientes que no han exteriorizado sangrado pero se haya evidenciado descenso de los valores de Hb 2g/dl sin exteriorización de sangrado (no hematemesis, vómito en posos de café, melenas, hematoquecia o rectorragia).

7.2.2 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 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.
- ✓ Pacientes con sangre oculta en heces positivo, sin exteriorizar ningún tipo de sangrado y sin anemia.

7.3 Definición de las variables

Para la inclusión 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

- ✓ Sexo: Variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- ✓ Edad en años 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 doble antiagregación que ha requerido atención en urgencias o ingreso hospitalario. Dando lugar al inicio del seguimiento de los pacientes.

- ✓ Tipo de sangrado: Variable cualitativa policotómica.
 - 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.
 - Se define sangrado no exteriorizado a aquél en el cual existe una evidencia de anemización sin la existencia síntomas hemorrágicos.

- ✓ 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).
 - Consideramos:
 - ❖ Reinicio precoz, cuando la DTA se reintroduce en un plazo inferior o igual a 5 días.
 - ❖ 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.
 - La realización o no de la prueba diagnóstica: Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
 - ✓ 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.

- Fecha de cada evento.
- Origen del eventoevento: Variable cualitativa policotómica (alto/ bajo/ desoconocido)
- Tipo de evento: Variable cualitativa policotómica.
 - 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).
 - Disminución de Hb >2d/dl (sí/no).
- Unidades de hierro iv: Variable cuantitativa discreta
- Unidades de concentrados de hemáties: 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.

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 la fuente de datos 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.

Al tratarse de un estudio observacional, no se ha realizado ningún tipo de intervención sobre los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con el siguiente código de aprobación: C.P. - C.I. PI17/066.

8. RESULTADOS

La muestra registrada consta de **191 pacientes** que han presentado hemorragia GI entre enero de 2008 y diciembre de 2018 durante el tratamiento con DTA, iniciado tras realizar terapia de revascularización cardíaca percutánea. Tras el evento índice se le realiza a cada paciente un seguimiento de 12 meses para evaluar la aparición de otros eventos, de aspecto isquémico, resangrado GI o muerte.

Características basales de la muestra

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (**figura 1**) son hombres (74,9%) con una edad media de $73,1 \pm 10,5$ años y un rango de 45-90.

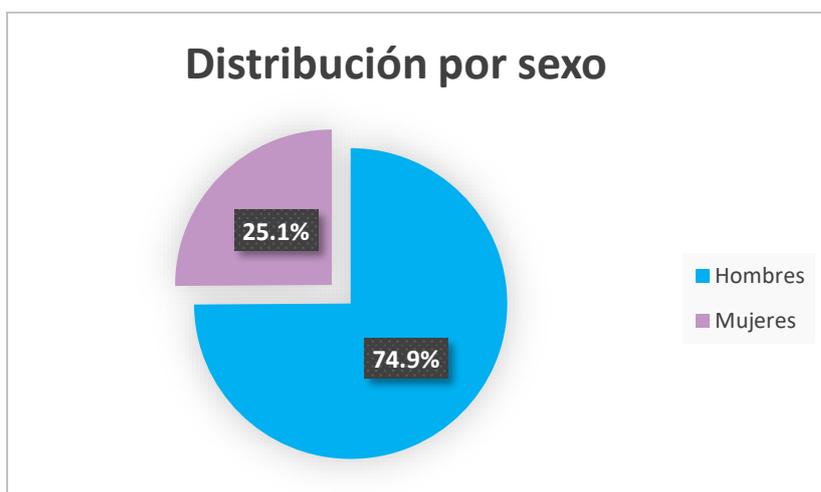


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes incluidos

Desde el punto de vista de las comorbilidades, los pacientes presentan un índice de Charlson medio de $4,4 \pm 2,2$ con un rango de 0-13, de manera que el 79,1% de ellos presenta un índice ≥ 3 . Pueden apreciarse con detalle en la **tabla 1** las comorbilidades que se han tenido en cuenta en el estudio, siendo la HTA la más frecuente (73,3%).

Tabla 1. Frecuencia de las comorbilidades de la población incluida en el estudio.

COMORBILIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HTA	140	73,3
Dislipemia	115	60,2
Evento cardiovascular previo	113	59,2
Diabetes	78	40,8
Evento cerebrovascular previo	39	20,4
Insuficiencia cardiaca	34	17,8
Insuficiencia renal	18	9,4
Trombo previo	13	6,8

Características del evento GI índice

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

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

SÍNTOMA GUÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Rectorragia	79	41,4
Astenia	41	21,5
Melena	38	19,9
Sudoración	23	12,0
Epigastralgia	20	10,5
Hematoquecia	14	7,3
Síncope	10	5,2
Hematemesis	8	4,2
Vómito posos de café	5	2,6

De todas las hemorragias del evento GI índice, el 56,5% fueron debidas a hemorragia digestiva baja (108/191), sobre todo a expensas de la patología diverticular (24,1%), mientras que el 25,7% se consideraron hemorragia digestiva alta (49/191), sobre todo a expensas de úlcera gástrica (30,6%) y duodenal (18,4%) como puede apreciarse en la **figura 2**. Un 17,8% fueron por descenso Hb>2g/dl.

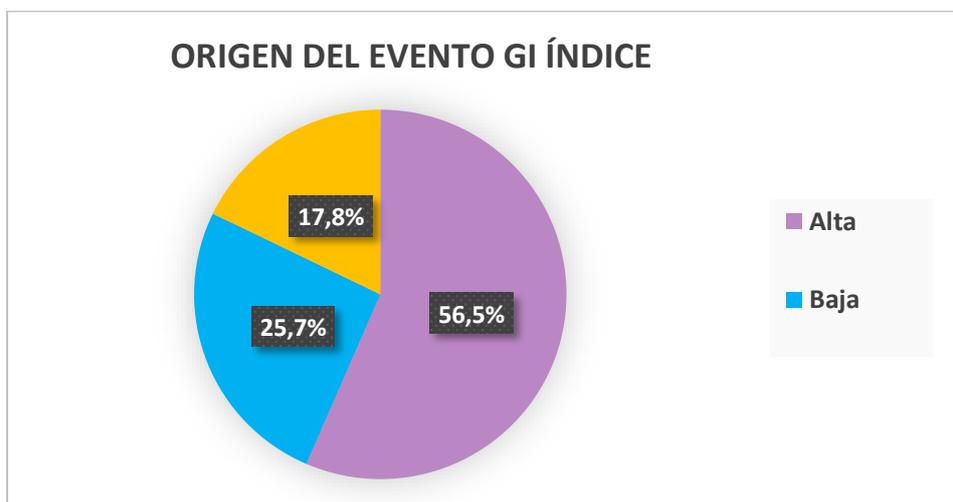


Figura 2. Origen del evento GI índice.

Para llegar al diagnóstico final, en el 82,2% de los casos se realizó al menos una prueba diagnóstica, siendo la más frecuente la colonoscopia (54,5%), seguida de la gastroscopia (42,4%) y cápsula endoscópica (4,7%), mientras que solamente en un 1,6% se precisó de la realización de angioTC, u otras pruebas complementarias (2,1%).

En relación al tratamiento concomitante, el 75,9% de los pacientes consumía IBP en el momento del evento GI índice (145/191). De la misma forma, de los pacientes que presentaron resangrado durante el seguimiento (37/191), hasta el 73,0% (27/37) eran tomadores de IBP.

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

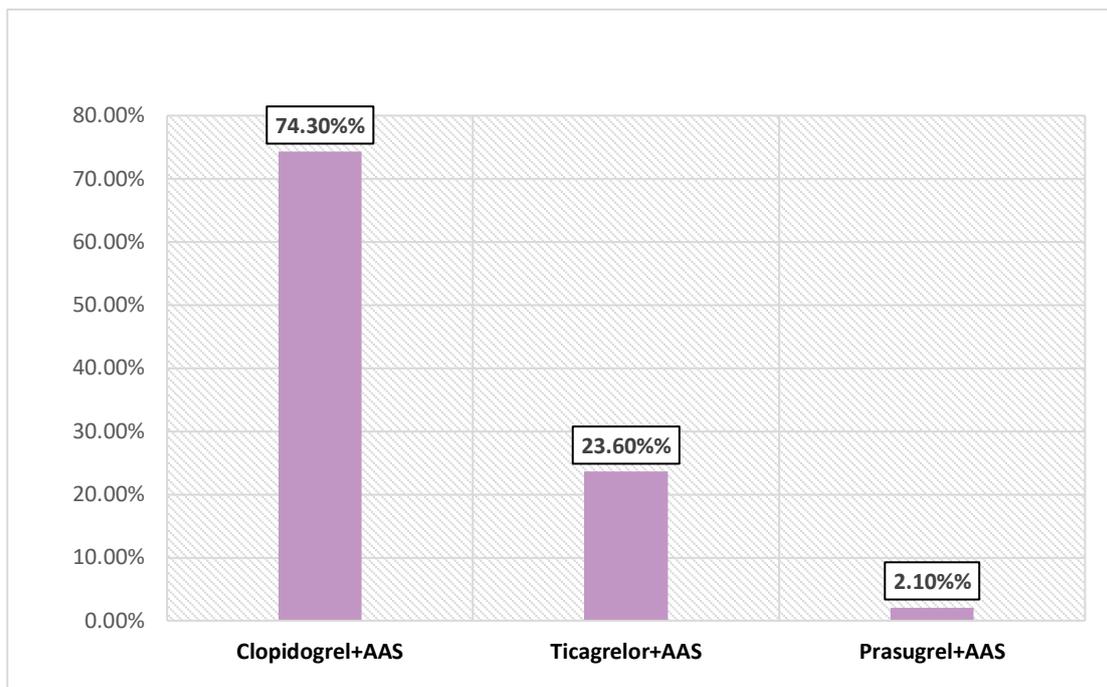


Figura 3. Características del tratamiento con DAP en el momento del evento índice.

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 $8,8 \pm 4,6$ meses, con un rango de 0-365 días.

Durante el seguimiento tras la HD índice, se han producido un total de 80 eventos en 72 pacientes (37,7%), de manera que se han registrado 64 pacientes con un solo evento, y 8 con dos eventos. En 37 del total de pacientes (19,4%) se produjo resangrado, y fue el evento más frecuente como puede apreciarse en la **figura 4**.

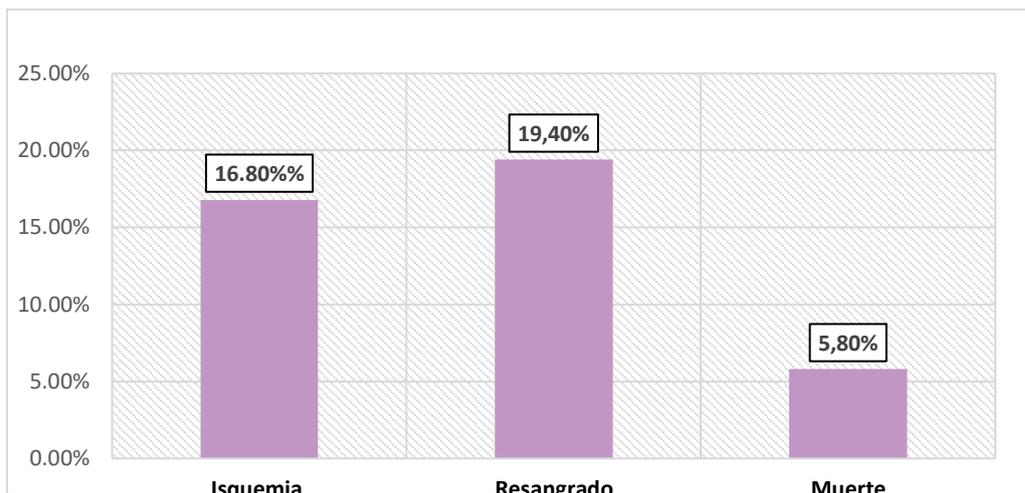


Figura 4. Eventos registrados durante el seguimiento.

La tasa de evento isquémico es de 223,3 eventos por cada 1000 pacientes-año, la de resangrado 258,2 eventos por cada 1000 pacientes-año y la de muerte, 76,8 eventos por cada 1000 pacientes-año.

El evento isquémico más frecuente fue el cardiovascular (78,1%). Dos de los eventos isquémicos se asociaron a muerte, por lo que fueron considerados como muerte por evento CV o evento fatal (**tabla 3**).

Tabla 3. Frecuencia de eventos isquémicos como segundo proceso tras la HD índice.

	Frecuencia de los eventos isquémicos durante el seguimiento (n=32)
Evento cardiovascular	25 (78,1%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SCASEST ▪ SCACEST ▪ Angina estable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 (60,0%) ▪ 1 (4,0%) ▪ 9 (36,0%)
Evento cerebrovascular	3 (9,4%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ AIT ▪ ACV isquémico ▪ ACV hemorrágico 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 (33,3%) ▪ 1 (33,3%) ▪ 1 (33,3%)
Evento tromboembólico	2 (6,3%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TVP ▪ TEP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 (50,0%) ▪ 1 (50,0%)
Evento fatal	2 (6,3%)

En relación al proceso de muerte, un paciente falleció por evento gastrointestinal, dos pacientes por evento CV y tres pacientes por otra causa. Además, otros cinco pacientes han fallecido en menos de 30 días tras registrarse el evento (muerte por evento fatal).

La forma de manifestación clínica más frecuente del resangrado es la rectorragia (42,1%), como se aprecia en la **tabla 4**, coincidiendo, además, con la forma más frecuente de sangrado en el evento GI índice.

Tabla 4. Síntoma guía en el evento de resangrado.

Síntoma guía del evento resangrado	Frecuencia	Porcentaje
Rectorragia	16	42,1
Melena	12	31,6
Astenia	9	23,7
Síncope	6	15,8
Sudoración	4	10,5
Hematoquecia	4	10,5
Epigastralgia	3	7,9
Hematemesis	2	5,3
Vómitos posos de café	0	0,0

En el 59,5% de los pacientes este resangrado tuvo un origen bajo (22/37), en el 27,0% alto (10/37) y en el 13,5% fue debido al descenso de Hb (5/37), como se aprecia en la **figura 5**; de manera que la localización más frecuente coincide, asimismo, con la de la HD índice en un 86,5% de los casos de resangrado.

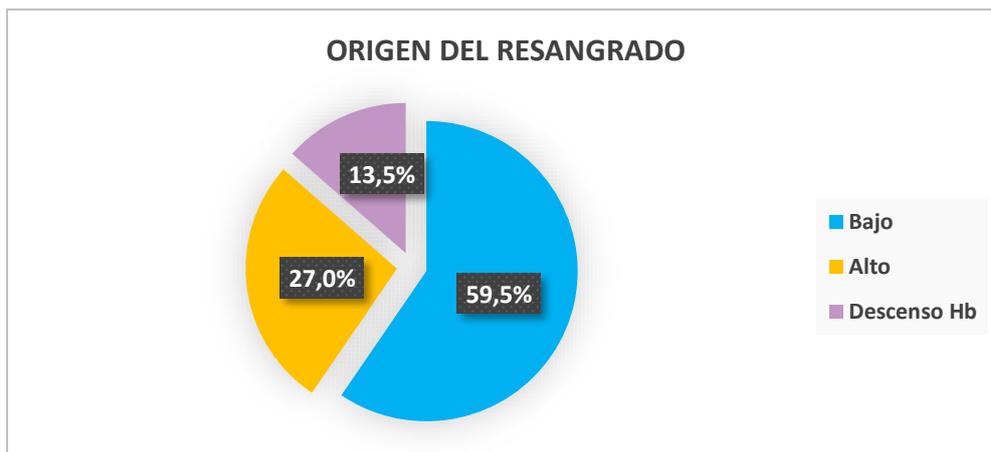


Figura 5. Tipo de resangrado durante el seguimiento.

En cuanto al tratamiento concomitante (**tabla 6**) durante el evento de resangrado, destaca la toma de IBP (73,0%), como ya se ha mencionado anteriormente, y el tratamiento anticoagulante con Sintrom hasta en el 16,2% de casos. De los 22 pacientes que presentan resangrado por HDB, el 63,6% se encontraban en tratamiento con IBP. De los pacientes que resangran y están en tratamiento por IBP, el 51,9% tienen resangrado por HDB, el 29,6% por HDA y el 18,5% por descenso de Hb.

Tabla 5. Tratamiento concomitante durante el evento resangrado.

Tratamiento concomitante (resangrado)	Frecuencia	Porcentaje
IBP	28	73,7
Otros	8	21,1
Acenocumarol	6	15,8
Corticoides	3	7,9
ISRS	3	7,9
AINES	1	2,6

Conducta en relación a la DTA tras evento GI índice

Tras el evento GI índice, el 53,9% de los pacientes (103/191) interrumpen el tratamiento con DAP, reiniciándolo en el 66,0% de los casos (68/103). La mitad de los pacientes (50,0%) lo hará en 5 días o menos, siendo el tiempo medio de interrupción del fármaco $6,2 \pm 5,3$ días, con un rango de 1-35 días (**figura 6**).

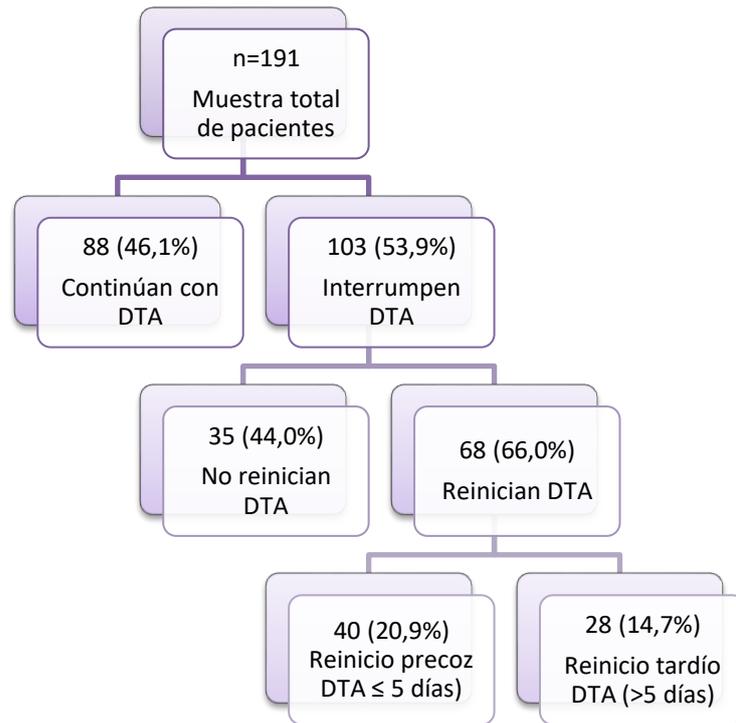


Figura 6. Diagrama de flujo de la conducta terapéutica adoptada tras evento GI índice en relación a DTA

La decisión de interrumpir o no la DTA no condicionó la aparición de nuevos eventos, ya que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, tal y como puede apreciarse en la **tabla 6**.

Tabla 6. Eventos durante el seguimiento en relación a la conducta adoptada (interrupción o no del de DTA).

	No interrumpen (n=88)	Interrumpen (n=103)	P valor	HR (IC 95%)*
Isquémico	16 (18,2)	16 (15,5)	0,699	0,838 (0,402-1,748)
Resangrado	19 (21,6)	18 (17,5)	0,582	0,802 (0,405-1,589)
Muerte	6 (6,8)	5 (4,9)	0,757	0,598 (0,174-2,063)
Algún evento	36 (40,9)	36 (35,0)	0,455	0,832 (0,510-1,358)

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

Al analizar el subgrupo de 103 pacientes en los que se decidió suspender el tratamiento con DTA, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas para los eventos de estudio, isquémico, resangrado o muerte (**tabla 7**) en función de si reiniciaron o no el tratamiento.

Aunque no se han obtenido diferencias significativas (puesto que en todos los casos el valor p es >0,05) sí se observa una tendencia a presentar evento de resangrado en aquellos pacientes que reinician la DTA respecto a los que no reinician [HR: 1,450 (IC 95%: 0,475-4,430)]. Sucede lo contrario con evento isquémico y mortalidad, asociándose la reintroducción de la DTA a una mayor tendencia a no fallecer durante el seguimiento (**figura 7**)

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

	No reinicio (n=35)	Reinicio (n=68)	p valor	HR (IC95%)*
Isquémico	8 (22,9)	8 (11,8)	0,159	0,504 (0,183-1,388)
Resangrado	4 (11,4)	14 (20,6)	0,287	1,450 (0,475-4,430)
Muerte	2 (5,7)	3 (4,4)	1,000	0,875 (0,129-5,934)
Algún evento	13 (37,1)	23 (33,8)	0,828	0,795 (0,399-1,584)

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

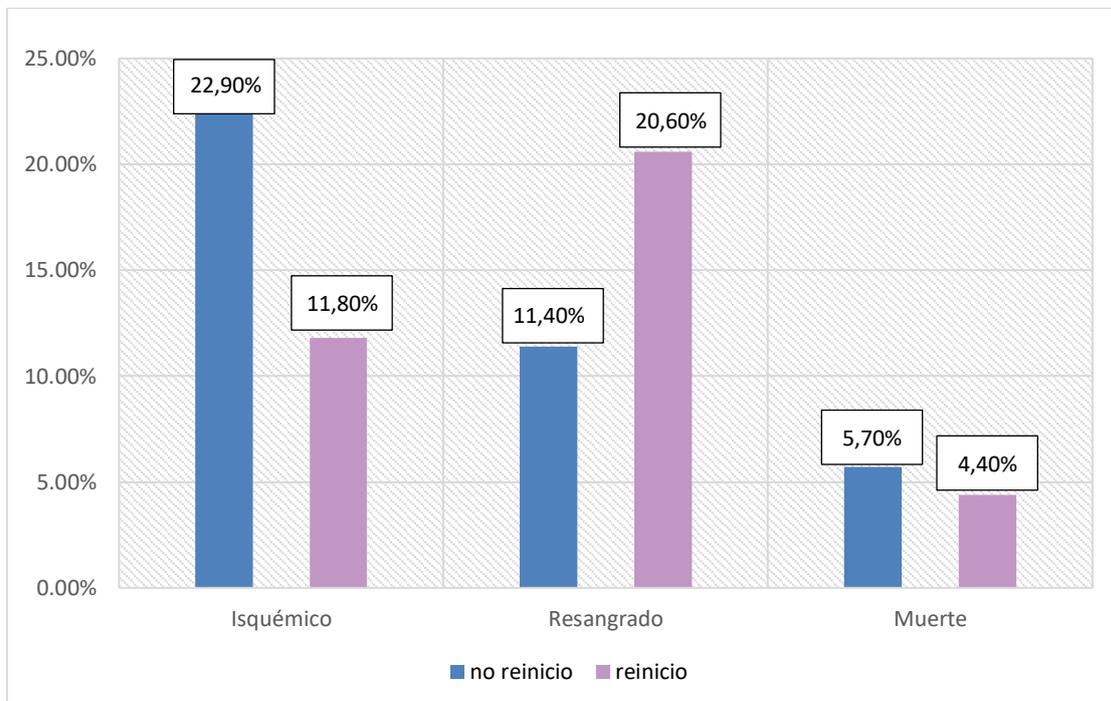


Figura 7. Diagrama de barras de eventos en función del reinicio o no de DAP.

Asimismo, tampoco se observaron diferencias significativas al considerar el reinicio precoz o no en el subgrupo de pacientes que reinician (n=68) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Eventos durante el seguimiento en función de reinicio precoz de la DAP (no reinicio precoz vs reinicio precoz).

	No reinicio precoz (n=28)	Reinicio precoz (n=40)	p valor	HR (IC95%)*
Isquémico	3 (10,7)	5 (12,5)	1,000	0,964 (0,219-4,245)
Resangrado	7 (25,0)	7 (17,5)	0,547	1,012 (0,342-2,990)
Muerte	2 (7,1)	1 (2,5)	0,564	0,237 (0,020-2,855)
Algún evento	11 (39,3)	12 (30,0)	0,447	0,913 (0,391-2,136)

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

Valorando de forma global a los pacientes en función de si interrumpen de forma definitiva el tratamiento o, por el contrario, no llegan a suspenderlo nunca a pesar del evento GI índice, continúa sin haber diferencias estadísticamente significativas para los eventos a estudio como se aprecia en la **tabla 9**.

Tabla 9. Eventos durante el seguimiento en función de interrupción definitiva o no interrupción de DTA.

Evento	Interrumpen y no reinician (n=35)	No interrumpen (n=88)	P valor	HR (IC 95%)
Isquémico	8 (22,9)	16 (18,2)	0,616	1,122(0,462-2,725)
Resangrado	4(11,4)	19 (21,6)	0,305	0,521 (0,169-1,609)
Muerte	2 (5,7)	6 (6,8)	1,000	0,670 (0,130-3,462)
Algún evento	13 (37,1)	36 (40,9)	0,839	0,887 (0,456-1,728)

*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 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.^{21,22,,23}

Hay más estudios de riesgo hemorrágico GI en pacientes en tratamiento monoterápico con AC o AAS que en DTA, sobre todo por la duración limitada de este tratamiento. Probablemente por este motivo, se ha descrito que el tratamiento AC tiene un riesgo de sangrado 2 veces mayor que aquellos que consumen DTA (OR 2,069). Además, la población que se encuentra en tratamiento con anticoagulantes orales es mucho mayor que la que toma DTA.⁵

Destacar, como punto fuerte del estudio, que se trata de una de las cohortes más grandes hasta la fecha, lo cual ha permitido 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.

Algunas de las limitaciones que podemos encontrarnos en el estudio es el carácter retrospectivo de éste; sin embargo, el sesgo de selección que podríamos encontrar en éste ha disminuido gracias a la búsqueda uniforme de información a través de la Historia Clínica Electrónica. En cuanto al sesgo de confusión, la recogida de información, a partir de unas pocas personas entrenadas, ha contribuido a minimizarlo.

A día de hoy, cada vez es más probable que el médico clínico tenga que hacer frente a este tipo de situaciones, en las cuales el manejo del paciente puede ser complejo, por el envejecimiento progresivo de la población, la extensión de DTA, cada vez más frecuente, así como la alta proporción de pacientes con comorbilidades, reflejada en un índice de Charlson ≥ 3 según nuestro estudio.

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 nuevos antiagregantes plaquetarios 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^{12,13,15,16} 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 (74,3%).

Tal y como demuestran estudios anteriores⁷ 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 (75,9%) se encontraba en tratamiento con IBP en el evento gastrointestinal índice, y hasta el 73,0% en aquellos que presentaban resangrado.

Actualmente existe escasa evidencia del impacto que puede tener la interrupción y reinicio del tratamiento con DTA tras un evento GI hemorrágico, en relación a eventos posteriores de isquemia, hemorragia y mortalidad. En nuestro estudio, no se observó diferencias significativas entre los pacientes que retomaron o no la DTA. Sin embargo, habría que seguir ampliando la muestra para observar si estos resultados se continúan cumpliendo, puesto que se trata de un tema relevante pero, como hemos dicho anteriormente, con poca certeza científica hasta la fecha.

Aunque no se observaron diferencias significativas entre estos dos grupos de pacientes, los que reiniciaron el tratamiento con DTA y los que no, se ha observado una clara tendencia a presentar evento isquémico en aquellos que no lo reintrodujeron, por lo que, probablemente al aumentar el tamaño muestral se podrían obtener resultados significativos; no obstante, y atendiendo a la complejidad en el tratamiento de este tipo de pacientes, se obtuvo, además, una tendencia al aumento de resangrado en aquellos pacientes que sí reiniciaron el tratamiento, sin ser, en este caso tampoco, una diferencia significativa con respecto a los que no reintrodujeron el tratamiento con DTA, en contraposición a las conclusiones de estudios previos en que el riesgo isquémico supera al hemorrágico⁵.

Cabe destacar que, tras evento GI índice, la conducta más frecuentemente adoptada en nuestro medio fue la de interrumpir la DTA (103/191) y posteriormente reiniciarlo de forma precoz, asegurando así una menor tasa de evento isquémico, siendo ésta conducta indicada en las guías de práctica clínica²⁴ en los pacientes que sufren una hemorragia digestiva en el contexto de tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes en monoterapia.

Durante el seguimiento de los pacientes, el evento que reapareció con mayor frecuencia fue el resangrado (19,4%), manifestándose en un 86,5% de las veces en la misma localización en la cual

tuvo lugar el evento GI índice. Puesto a que los antiagregantes tienen capacidad para facilitar el sangrado de lesiones previamente presentes en la mucosa gastrointestinal, podremos sospechar que estos fármacos no son causantes de las mismas, pero sí de la reaparición de los síntomas.⁵ Por este mismo motivo, la tendencia, asimismo esperada por los resultados del estudio, en cuanto al síntoma más frecuente asociado a hemorragia fue la rectorragia, tanto en el evento GI índice como en la aparición de un segundo evento.

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 74,3% a clopidogrel. Así mismo, hasta en el 15,8% de pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con Sintrom.

Tras el resangrado, el siguiente evento en frecuencia fue el isquémico (16,8%) y finalmente el evento muerte (5,8%), sin asociarse a ninguna de las conductas adoptadas en relación a la DTA de forma significativa.

Hay que tener en cuenta en este sentido que, aún apreciándose una tendencia al resangrado en los pacientes que reintroducen DTA, estos datos no son significativos ($p=0,287$) deben interpretarse con cautela dado el amplio intervalo de confianza obtenido en el HR calculado (1,450 [0,424-4,430]), probablemente en relación al bajo número de pacientes en los diferentes subgrupos impidiendo así extraer conclusiones más firmes.

10. CONCLUSIONES

1. La aparición de una hemorragia GI, en pacientes medicados con DTA, da lugar a que en el 37,7% de los mismos aparezca un nuevo evento durante el seguimiento.
2. La HD baja es más frecuente que la HD 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.
3. Los pacientes en tratamiento con DTA tras terapia de revascularización cardíaca que presentan hemorragia GI, tienen un alto índice de comorbilidad.
4. El resangrado es el evento más frecuente como síntoma guía del evento GI índice, así como durante el seguimiento de los pacientes, en contexto de DTA.
5. La conducta más extendida en nuestro medio ante un evento GI hemorrágico durante DTA, se basa en la suspensión del tratamiento y reinicio del mismo de forma precoz, a pesar de no estar asociado, de forma significativa, a una menor probabilidad de evento isquémico o muerte.
6. No se observa una tendencia significativa al aumento de resangrado GI en aquellos pacientes que reinician de forma precoz la DTA tras presentar el primer evento hemorrágico.
7. La suspensión o no de la DTA tras un evento hemorrágico, así como el reinicio precoz de la misma, no ha demostrado, en este estudio, asociarse a una mayor probabilidad de eventos isquémicos, hemorrágicos o muerte en el seguimiento.

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 Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):613-624.

⁴ CAPRIE Steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.

⁵ 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.

⁶ Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users:

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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

- ¹¹ 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
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ 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
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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

- ²⁰ 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
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18020. Published 2018 Apr 19. Doi: 10.1038/nrdp.2018.20.

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 ^{15,37,38}	<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>
ACUITY, 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 7³³

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
-

STEEPLE³¹

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

PLATO³⁴

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; ACUTY, 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"/>	
INDICACIÓN 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"/>	Síncope	<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"/>	Nº CH TRANSFUNDIDOS	<input type="text"/>	Nº 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"/>				
Clopidogrel	<input type="text"/>				
Sintrom	<input type="text"/>				
AINES	<input type="text"/>				
Corticoides	<input type="text"/>				
IBP	<input type="text"/>				

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

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 metastatic 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.