
TRABAJO FIN DE GRADO

Autor:

Javier Velázquez Ortigas

Director:

Dr. Carlos Sostres Homedes

Dra. Patricia Carrera Lasfuentes

DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA. EL PAPEL DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES

Dual Antiplatelet Therapy and GI Bleeding Risk. The Role
of the New Antiplatelets

CURSO 2017-2018



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	1
2. Introducción	2
2.1. Eficacia y seguridad de nuevos antiagregantes	4
2.2. Utilización en la práctica clínica habitual	6
2.3. Falta de evidencia en cuanto a la seguridad de los nuevos antiagregantes	8
3. Hipótesis	9
4. Objetivos	9
4.1. Objetivos principales	9
4.2. Objetivos específicos	9
5. Material y métodos	10
5.1. Diseño del estudio	10
5.2. Población a estudio	10
a) Criterios de inclusión	10
b) Criterios de exclusión	10
5.3. Definición de las variables	11
5.4. Análisis de datos	13
5.5. Tamaño muestral	14
5.6. Limitaciones	14
5.7. Aspectos éticos	14
6. Resultados	15
6.1. Variables demográficos	15
6.2. Variables referentes al evento cardiovascular índice	16
6.3. Variables referentes a comorbilidad del paciente	17
6.4. Variables relacionadas con evento GI mayor en el seguimiento	19
6.5. Variables relacionadas con otros eventos en el seguimiento	22
7. Discusión	25
8. Conclusión	31
9. Bibliografía	32
10. Anexos	34

1. RESUMEN

DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA. EL PAPEL DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES

Introducción: La doble antiagregación plaquetaria (DAGP) disminuye los eventos cardiovasculares tras intervención coronaria percutánea (ICP). Los nuevos antiagregantes, combinados con aspirina se usan preferentemente en pacientes jóvenes y sanos debido a su mayor riesgo de sangrado. Hay pocos datos disponibles del riesgo y tipo de hemorragia digestiva asociada a estos fármacos comparado con la DAGP clásica en la práctica habitual.

Objetivos: Determinar riesgo y tipo de eventos GI mayores y menores según DAGP. Analizar regímenes de terapia IBP durante el tratamiento.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de cohortes de pacientes que iniciaron DAGP tras ICP desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. El seguimiento finalizó a los 12 meses del inicio de DAGP, al producirse un evento mayor GI o cuando la DAGP fue interrumpida. La aparición de anemia se consideró evento GI menor.

Resultados: Incluimos 710 pacientes (edad media 66.9 ± 12.6 años; 79% varones). El 53% recibió Clopidogrel, el 36,6% Ticagrelor y el 10,4% Prasugrel. Hubo diferencias significativas en las características demográficas de cada grupo, reflejando que las personas más jóvenes y sanas recibieron nuevos antiagregantes. El 93.1% recibió terapia con IBP mientras la DAGP estaba activa. El 4.5% desarrollaron una hemorragia GI mayor y 18.9% anemia. La hemorragia digestiva baja (78.1% (25/32)) fue más frecuente que la alta (18.8% (6/32)). El 3.1% (1/32) fue de origen oscuro. El desarrollo de anemia fue más frecuente en el grupo con Clopidogrel (21,8% vs 15,6%, $p = 0,035$).

No hubo diferencias en el riesgo ajustado de eventos GI entre Clopidogrel y los nuevos antiagregantes (eventos GI globales HR: 0,897 (0,618-1,303), eventos GI mayores HR: 1,075 (0,456-2,535), eventos GI menores HR: 0,863 (0,571-1,305)).

Conclusión: La DAGP asocia con más frecuencia hemorragia digestiva baja que alta. La DAGP con Prasugrel o Ticagrelor no se asoció a un mayor riesgo de sangrado GI (mayor o menor) que con Clopidogrel. Los beneficios potenciales de los nuevos antiagregantes podrían extenderse a todos los pacientes sometidos a ICP basándonos en los factores de riesgo GI.

Palabras Clave: Doble Antiagregación Plaquetaria · Hemorragia Digestiva · AAS · Clopidogrel · Ticagrelor · Prasugrel · Nuevos Antiagregantes · IBP · Riesgo de Sangrado.

ABSTRACT

DUAL ANTIPLATELET THERAPY AND GI BLEEDING RISK. THE ROLE OF THE NEW ANTIPLATELETS AGENTS

Introduction: dual antiplatelet therapy (DAPT) decreases major adverse cardiovascular events after a percutaneous coronary intervention (PCI). New antiplatelet agents combined with aspirin (ASA) are being prescribed preferentially to younger and healthier patients based on the potential higher bleeding risk. Very few data are available concerning the risk and type of GI bleeding associated with these new compounds when compared to classical DAPT in common clinical practice.

Aims: To determine the risk and type of major and minor GI events in patients according to the DAPT. To analyze PPI therapy regimens during the treatment.

Methods: retrospective observational cohort study of patients who started DAPT after a PCI from January 2015 to December 2016. The follow-up period was censored either after 12 months of initiation of DAPT, when a major GI event occurred or when DAPT was discontinued. Development of anemia was considered as a minor GI event.

Results: 710 patients were included (mean age 66.9 ± 12.6 years; 79% males); 53%, 36.6%, and 10.4% of patients were on DAPT with either Clopidogrel, Ticagrelor or Prasugrel, respectively. There were statistically significant differences in demographic characteristics between groups, indicating that younger and healthier people received therapy with the new antiplatelet agents. Most patients (93.1%) received PPI therapy while DAPT was active. 4.5% of patients developed a major GI bleeding and 18.9% developed anemia. Lower GI bleeding was more frequent than upper (78.1% (25/32) vs 18.8% (6/32)) and 3.1% (1/32) had obscure GI bleeding. Anemia was most common in the Clopidogrel group (21.8% vs 15.6%, $p=0.035$).

There were no differences in the adjusted risk of GI events between Clopidogrel or new agents (overall GI events HR: 0,897 (0,618-1,303), major GI events HR: 1,075 (0,456-2,535), minor GI events HR: 0,863 (0,571-1,305)).

Conclusion: DAPT is more frequently associated with lower than upper GI bleeding. Prasugrel or Ticagrelor DAPT was not associated with increased risk of either GI (upper or lower) bleeding when compared to Clopidogrel therapy. The potential benefits of the new antiplatelets could be extended to all patients undergoing PCI based on GI risk factors.

Keywords: Dual Antiplatelet Therapy · GI Bleeding · Aspirin · Clopidogrel · Ticagrelor · Prasugrel · New Antiplatelets · Bleeding Risk

2. INTRODUCCIÓN

La doble antiagregación plaquetaria (DAGP), clásicamente establecida con ácido acetil salicílico (AAS) y Clopidogrel, ha demostrado ser superior al tratamiento en monoterapia (AAS) en el manejo del síndrome coronario agudo⁽¹⁾, sin embargo, se asocia a su vez con un incremento del riesgo de hemorragia digestiva. Esto ocurre especialmente a nivel del tracto gastrointestinal (GI) alto, aunque el tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP) previene la hemorragia digestiva alta (HDA). En estos pacientes, sin embargo, no disponemos de una terapéutica eficaz para disminuir el riesgo de hemorragia digestiva baja (HDB)⁽²⁾.

Clopidogrel es un profármaco que requiere de la participación de la glicoproteína P para su absorción, así como de dos pasos metabólicos hepáticos hasta convertirse en fármaco activo y ejercer su acción antiagregante inhibiendo el receptor plaquetario P2Y₁₂⁽³⁾. Este antiagregante, ha demostrado disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica⁽⁴⁾. Desde el punto de vista de los eventos GI, no se ha demostrado que este tipo de fármacos lesionen la mucosa GI, pero son capaces de incrementar el riesgo de hemorragia digestiva por su efecto antiagregante sobre lesiones ya presentes en el tubo digestivo⁽⁵⁾ (úlceras por *Helicobacter pylori*, lesiones vasculares, etc.). El riesgo hemorrágico global y digestivo asociado al consumo de Clopidogrel ha sido ampliamente estudiado⁽⁶⁾. En una publicación de 2013, 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, siendo la edad y la utilización concomitante de AAS y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) factores de riesgo independientes para su aparición⁽⁷⁾. Además, este fármaco presenta un inicio de acción lento (horas en función de la dosis), un efecto con una alta variabilidad interindividual^(5,6) (en un porcentaje importante de pacientes produce un efecto antiagregante insuficiente) y un tiempo de acción prolongada, lo que puede suponer un problema a la hora de suspender el tratamiento en un plazo de tiempo determinado (por ejemplo, previo a una cirugía)

Estas limitaciones en su utilización han llevado a la búsqueda de nuevos antiagregantes plaquetarios, siendo Prasugrel y Ticagrelor los más utilizados en la actualidad.

Prasugrel es un profármaco que precisa de un único paso metabólico hepático para su activación, disminuyendo así la variabilidad interindividual respecto a Clopidogrel.

Ticagrelor tiene acción directa sobre el receptor P2Y₁₂. Tiene un efecto más rápido, más potente, predecible y un tiempo de acción más corto que el Clopidogrel⁽⁸⁾.

Ambos fármacos han sido estudiados en comparación a Clopidogrel y se ha visto que presentan claras ventajas tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas lo que conlleva mejoría en los outcomes cardiovasculares. Una de las ventajas más relevantes es la reducción de las tasas de mortalidad y complicaciones cardiovasculares, sin embargo, encontramos que, a día de hoy, no hay evidencia suficiente sobre qué grupo de fármacos es más seguro en cuanto a tasas de sangrado, lo que produce una falta de confianza por parte del personal sanitario en la administración de estos nuevos fármacos una vez valorado el balance eficacia-seguridad.

2.1 Eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes

Se han realizado diversos estudios dedicados a estos fármacos respecto a dicho balance eficacia-seguridad.

Para Prasugrel el más importante es el estudio TRITON⁽⁹⁾, que incluyó 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con AAS y Clopidogrel o AAS y Prasugrel. Como objetivo primario se determinó la tasa de muerte por proceso cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus no fatal (variable eficacia), evidenciando una disminución significativa del número de eventos en el grupo de Prasugrel (HR: 0.81; IC 95%: 0.73-0.90; P<0.001) aunque no se demostró disminución significativa en la tasa de mortalidad cardiovascular global. Respecto a la variable seguridad se determinó la incidencia de hemorragia según los criterios TIMI^(anexo I) que valoran la incidencia global de hemorragia (no únicamente hemorragia digestiva), demostrando mayores tasas de sangrado con Prasugrel, excepto hemorragias intracraneales. El balance seguridad-eficacia en este estudio fue favorable a Prasugrel en la cohorte general (HR 0,87, 95% IC 0,79-0,95). A destacar un análisis post-hoc realizado en este estudio que evidencia un riesgo significativo de eventos hemorrágicos sin beneficio cardiovascular claro en pacientes que reciben tratamiento con Prasugrel y tienen antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus previo, peso inferior a 60 kg o edad igual o superior a 75 años; por lo que en la práctica clínica se evita su utilización en este subgrupo.

Para Ticagrelor se desarrolló el estudio PLATO⁽¹⁰⁾, que incluyó 18.624 pacientes con síndrome coronario agudo aleatorizados para recibir tratamiento con AAS y Clopidogrel o AAS y Ticagrelor. Como objetivo primario se evaluó la muerte por causa cardiovascular o ictus en ambos grupos, siendo significativamente inferior en el grupo de Ticagrelor (9.8% pacientes VS 11.7% a los 12 meses, HR: 0.84 IC 95%: 0.77-0.91, P<0.001). La seguridad se evaluó determinando la incidencia de sangrado mayor según los criterios TIMI y según los criterios establecidos por el propio estudio (sangrado mayor que amenaza la vida: hemorragia mortal, sangrado intracraneal, intrapericárdico con taponamiento cardiaco, shock hipovolémico, disminución de mayor o igual a 5g/dl en los niveles de Hb o necesidad de transfusión de 4 concentrados de hematíes o más; otro sangrado mayor: cualquier sangrado que provoque alteración clínica, descenso de Hb de 3 a 5 g/dl o que precise transfusión de 2-3 concentrados de hematíes). En términos generales no hubo diferencias entre ambos grupos en la aparición de episodios de procesos hemorrágicos mayores; sin embargo, sí se evidenció una mayor incidencia de sangrado mayor no relacionado con el bypass en el grupo de Ticagrelor (4.5% VS 3.8%, p: 0.03) según criterios del estudio; (2.8% VS 2.2%, p: 0.03 según criterios TIMI), así como de hemorragia intracraneal mortal.

En 2015 se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos cuyo objetivo principal fue comparar si el riesgo de sangrado era superior al de eventos cardiovasculares mayores en pacientes en tratamiento con Prasugrel⁽¹¹⁾. En el estudio, Prasugrel se asocia con un beneficio significativo en la disminución del número de eventos adversos cardiovasculares en comparación con Clopidogrel, aunque con un incremento del riesgo hemorrágico; no obstante, el beneficio cardiovascular supera al riesgo hemorrágico. Por otra parte, comparaciones indirectas sugieren que Prasugrel se asocia a un mayor riesgo de sangrado en comparación con Ticagrelor. Sin embargo, el estudio Prague 18 (primer estudio aleatorizado que compara directamente Prasugrel con Ticagrelor) aleatoriza 1.230 pacientes con SCA a recibir tratamiento con Prasugrel o Ticagrelor y compara la eficacia y seguridad de ambos fármacos. En este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad ni en la seguridad entre ambos tratamientos⁽¹²⁾. Muchos autores coinciden en remarcar que faltan estudios que valoren el tratamiento con nuevos antiagregantes en pacientes con alto riesgo hemorrágico debido a que en los estudios de registro (TRITON y PLATO) se determinaron subgrupos de pacientes con mayor riesgo de sangrado y en estos pacientes no se utilizan los nuevos

antiagregantes, aunque, hasta la fecha no se tienen datos en práctica clínica real que avalen dichos resultados.

2.2 Utilización en la práctica clínica habitual

El incremento del riesgo hemorrágico evidenciado en los estudios de registro ha condicionado la utilización de estos fármacos en la práctica clínica habitual, que tienden a utilizarse en pacientes muy seleccionados, como reflejan algunos de los estudios publicados en los últimos años^(9, 10, 11, 12).

En 2016 se ha publicado un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico⁽¹³⁾ que incluye 1.093 pacientes con SCA que van a ser sometidos a angioplastia y cuyo objetivo primario es evaluar la utilización de nuevos antiagregantes en la práctica clínica habitual e identificar factores que se asocien a la infrautilización de estos fármacos. De los pacientes con SCA con elevación del ST (SCACEST), un 76% recibió tratamiento con los nuevos antiagregantes, siendo Prasugrel el más utilizado y, de los pacientes con SCA sin elevación del ST (SCASEST), un 49% recibió Clopidogrel y un 51% nuevos inhibidores. En este estudio, los pacientes tratados con Clopidogrel en comparación con los de Prasugrel y Ticagrelor, son de edad más avanzada (edad media 69 +/- 13 VS 59 +/- 11, $p < 0.001$) y con un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable. Además este fármaco es menos utilizado en pacientes con SCACEST. En cuanto a la utilización de estos nuevos fármacos, Prasugrel con respecto a Ticagrelor, se utiliza en pacientes más jóvenes, sin historia previa de ictus y con menos antecedentes de intervencionismo coronario o fallo renal. Por otra parte, la edad avanzada, la historia previa de ictus y el SCASEST son factores asociados a la no prescripción de nuevos antiagregantes. En cuanto a la incidencia de eventos adversos mayores (muerte, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares o sangrado mayor), son menos frecuentes con nuevos antiagregantes; pero tras ajustar por factores de confusión, se pierde la significación estadística (HR 0.68; 95% IC 0.38-1.22, $p: 0.19$). Tampoco se evidencian diferencias en cuanto a la incidencia de sangrado mayor. Los autores concluyen que, paradójicamente, los pacientes más jóvenes y menos complejos reciben con más frecuencia tratamiento con nuevos antiagregantes, sin embargo, los pacientes más complejos y con lesiones vasculares más extensas reciben más frecuentemente Clopidogrel y por tanto no obtienen los beneficios cardiovasculares de los nuevos antiplaquetarios.

En este sentido, actualmente se está llevando a cabo un nuevo ensayo clínico aleatorizado (POPular AGE study) que pretende evaluar el beneficio de los nuevos antiagregantes en población menos seleccionada, en pacientes con edad superior a 70 años, y cuyo objetivo primario es comparar la incidencia de eventos hemorrágicos entre los pacientes que reciben doble antiagregación con nuevos antiagregantes y aquellos que utilizan Clopidogrel. Como objetivo secundario pretende valorar el beneficio neto del tratamiento⁽¹⁴⁾.

Destacan también dos nuevos estudios cuyo objetivo es determinar la efectividad y seguridad del tratamiento con nuevos antiagregantes en la práctica clínica habitual utilizando los datos aportados por los diferentes estudios de registro europeos^(15, 16).

En la mayor parte de los estudios, las variables y los objetivos de eficacia se desarrollan con mucho más detalle que los de seguridad, que se centran principalmente en los eventos hemorrágicos mayores. En los pacientes con SCACEST existe una disminución significativa de eventos cardiovasculares en el grupo de Prasugrel en comparación con Ticagrelor o Clopidogrel. En cuanto a los eventos hemorrágicos, destaca la heterogeneidad en la definición de hemorragia en los distintos registros (criterios TIMI, BARC, GUSTO...)^(Anexo 1), lo que dificulta las comparaciones⁽¹⁵⁾. En el grupo de Clopidogrel se evidencia una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en comparación con los nuevos antiagregantes⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en el grupo de pacientes con SCASEST no solo existe poca información sobre los eventos hemorrágicos en los diferentes estudios, sino que los resultados son dispares⁽¹⁶⁾; así, en algunos registros, el antiagregante que se asocia a un incremento mayor del riesgo hemorrágico es Prasugrel, mientras que en otros es Clopidogrel. Los autores concluyen que en la práctica clínica los pacientes en tratamiento con nuevos antiagregantes tienen menor riesgo de sangrado, isquemia y mortalidad, probablemente por utilizarse en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades, y también destacan la falta de evidencia sobre los eventos hemorrágicos (heterogeneidad en la definición, poca información sobre eventos hemorrágicos menores...).

En relación a la variabilidad en la definición de los eventos hemorrágicos, ya en 2011 *Quinlan et al* determinaron la tasa de eventos hemorrágicos mayores de los ensayos clínicos con nuevos antiagregantes utilizando la definición de hemorragia empleada en los diferentes estudios en comparación con los criterios TIMI⁽¹⁷⁾. En este estudio se evidencia cómo al estandarizar las definiciones de hemorragia utilizando los criterios TIMI, disminuyen de forma significativa las diferencias en las tasas de hemorragia entre

los estudios, lo cual sugiere que la estandarización de los criterios hemorrágicos puede ayudar a clarificar el riesgo de sangrado secundario al tratamiento con nuevos antiagregantes. En relación a esto, *The Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* advirtió sobre la falta de uniformidad en la definición de hemorragia en los diferentes registros, siendo necesaria una clasificación que se aplique a todos los estudios y que haga referencia al tipo de sangrado (intracraneal, epistaxis, digestivo...), al momento de aparición (durante el cateterismo, en la hospitalización, en el seguimiento...) y a sus implicaciones pronósticas. En base a esto se propuso una nueva definición de sangrado (Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding)⁽¹⁸⁾. A pesar de todo ello, sigue siendo una clasificación que hace referencia al sangrado en términos globales y poco específica en cuanto al tipo y localización del sangrado.

2.3 Falta de evidencia en cuanto a la seguridad de los nuevos antiagregantes

Como se viene exponiendo, existen muchos datos sobre el beneficio cardiovascular del uso de los nuevos antiagregantes, pero hay una clara falta de evidencia de calidad sobre su relación con el desarrollo de eventos hemorrágicos, ya que este suele ser un objetivo secundario en los estudios realizados hasta el momento. A pesar de esta falta de evidencia de calidad, el incremento del riesgo hemorrágico relacionado con los nuevos antiagregantes evidenciado en algunos estudios hace que un porcentaje significativo de pacientes de alto riesgo cardiovascular no reciban este tratamiento, pese a que han demostrado ser más eficaces que la DAGP con Clopidogrel. Por todo ello, parece necesario un nuevo estudio cuyo objetivo primario sea valorar los eventos hemorrágicos asociados al tratamiento con nuevos antiagregantes.

Destaca, a su vez, la gran heterogeneidad de los estudios en la definición de hemorragia y la mayor parte de ellos se centran en la aparición de eventos hemorrágicos mayores, siempre en términos globales (sangrado de cualquier localización). El estudio realizado en 2013 por “Serebrany V, et al.” es una de las pocas referencias bibliográficas que se pueden encontrar respecto al desarrollo de eventos GI adversos tras la toma de DAGP clásica o con los nuevos antiagregantes⁽¹⁹⁾. Por estos motivos, este estudio centrará el foco en el desarrollo de hemorragia digestiva ya que en la actualidad no existe ningún estudio que evalúe el riesgo específico de sangrado gastrointestinal en estos pacientes ni describa las características de este tipo de sangrado (localización, factores de riesgo, utilidad de los IBP...).

3. HIPÓTESIS

La doble antiagregación con AAS y Prasugrel o AAS y Ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo incrementa el riesgo de hemorragia digestiva.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal:

Determinar la frecuencia de hemorragia digestiva (alta y baja) clínicamente significativa (que requiera ingreso hospitalario), durante un periodo de 12 meses, en pacientes que son sometidos a tratamiento percutáneo tras un síndrome coronario e inician doble antiagregación con AAS y Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor.

4.2 Objetivos específicos:

- Comparar si existen diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva clínicamente significativa entre pacientes que reciben doble antiagregación con AAS y Prasugrel/Ticagrelor y aquellos que reciben AAS y Clopidogrel.
- Comparar si existen diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva clínicamente significativa entre los pacientes que reciben doble antiagregación con Prasugrel o Ticagrelor.
- Determinar la incidencia de eventos hemorrágicos subclínicos caracterizados por anemia en pacientes que reciben doble antiagregación con AAS y Prasugrel/Ticagrelor o Clopidogrel.
- Investigar factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia digestiva alta y baja clínicamente significativa en pacientes que reciben tratamiento con AAS y Prasugrel o AAS y Ticagrelor o AAS y Clopidogrel.
- Determinar la frecuencia de suspensión del tratamiento antiagregante por evento cardiovascular y/o gastrointestinal y definir la estrategia posterior adoptada.
- Investigar la prevalencia de tratamiento concomitante con IBP en pacientes con doble antiagregación.
- Comparar las características demográficas y en términos de comorbilidad de los pacientes que reciben doble antiagregación con AAS y Prasugrel/Ticagrelor/Clopidogrel en nuestro ámbito.

- Definir las características en los casos en los que aparezca hemorragia digestiva: tipo de hemorragia, lesiones preexistentes, repercusión clínica...

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 *Diseño del estudio*

Estudio observacional retrospectivo de cohortes en el que se seleccionan pacientes que fueron sometidos a angioplastia coronaria percutánea entre el 1 de Enero de 2015 y el 31 Diciembre de 2016 en el HCU Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet. A través de la revisión de la historia clínica electrónica se recogerá información sobre antecedentes cardiológicos (HTA, DM tipo II, evento cardiovascular previo, obesidad...) y gastroenterológicos (divertículos, hemorragia digestiva previa, proceso neoplásico...), así como datos sobre el evento a estudio. Posteriormente, se realizará un seguimiento prospectivo de 12 meses a través de la historia clínica electrónica desde el inicio del tratamiento o hasta la aparición de cualquiera de los eventos mayores a estudio (hemorragia gastrointestinal o nuevo evento cardiovascular) o suspensión/modificación de la doble antiagregación.

5.2 *Población a estudio*

a) Criterios de inclusión:

Seleccionaremos pacientes con edad superior a 18 años que fueron sometidos a angioplastia coronaria percutánea en el HCU Lozano Blesa u Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1 de Enero de 2015 y el 31 de Diciembre de 2016 y que inicien tratamiento con AAS asociado a Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel.

b) Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con doble antiagregación en el momento de la angioplastia.

5.3 Definición de las variables

Variables demográficas

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Edad en el momento del evento cardiovascular (años)
- Hospital de referencia: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU)/Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS)

Variables referentes al evento cardiovascular índice

- Fecha del evento
- Tipo de síndrome coronario agudo: SCACEST/SCASEST
- Pauta de doble antiagregación establecida: AAS y Clopidogrel/ AAS y Prasugrel/ AAS y Ticagrelor
- Tratamiento farmacológico concomitante:
 - Anticoagulantes: Acenocumarol, Apixabán, Rivaroxabán y Otros
 - AINE
 - Coxib
 - Glucocorticoides
 - Inhibidor de la bomba de protones (IBP)
 - Anti-H2
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Variables referentes a la comorbilidad del paciente

- Índice de comorbilidad de Charlson^(Anexo II): predice la mortalidad a largo plazo 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.
- Antecedentes de diabetes mellitus
- Antecedentes de obesidad
- Antecedentes de tabaquismo
- Antecedentes de hipertensión arterial
- Antecedentes de dislipemia

- Antecedentes de insuficiencia renal
- Antecedentes de eventos cerebrovasculares
- Antecedentes de evento cardiovascular previo
- Antecedentes gastrointestinales:
 - Hemorragia digestiva
 - Neoplasia digestiva
 - Úlcera péptica
 - Diverticulosis
 - Angiodisplasias
- Antecedentes de anemia:
 - Anemia ferropénica

Variables relacionadas con eventos en el seguimiento

- Hemorragia digestiva: pacientes que en el seguimiento tengan nuevo diagnóstico principal de hemorragia digestiva o nuevo diagnóstico secundario de hemorragia digestiva asociado a procedimiento endoscópico, codificado de la siguiente forma:
 - Diagnóstico final. Codificación según CIE-9 (20):
 - Úlcera gástrica. HDA
 - Úlcera duodenal. HDA
 - Úlcera péptica. HDA
 - Úlcera gastro-yeyunal. Código indefinido
 - 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. Código indefinido
 - Hemorragia gastrointestinal. Código indefinido
 - Angiodisplasia: HDB
 - Tratamiento farmacológico concomitante:
 - Anticoagulantes: Acenocumarol, Apixabán, Rivaroxabán y Otros
 - AINE
 - Coxib
 - Glucocorticoides
 - Inhibidor de la bomba de protones (IBP)

- Anti-H2
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Anemia ferropénica
 - Inicio de tratamiento con hierro en el seguimiento
 - Otros eventos hemorrágicos
 - Otros eventos isquémicos
 - Muerte por cualquier causa.
 -

5.4 Análisis de datos

Se realizará 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).

Se calculará la tasa de incidencia para cada uno de los eventos considerados en el estudio. *Tasa de incidencia = I/PT*, siendo I = Número de casos nuevos de evento y 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 realizará un análisis bivalente. Se aplicará el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y será sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplan los criterios de aplicación. Para la comparación de medias entre grupos independientes se utilizará el test de T de Student para dos grupos y el test de ANOVA para grupos, serán sustituidos por el test de U Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis si la variable continua no sigue distribución normal. Para contrastar la normalidad de las variables, se utilizará el Test de Komolgorov-Smirnov.

Se utilizará el método de Kaplan-Meier para el estudio de las curvas de supervivencia, utilizando el test de Log-Rank para la comparación entre las curvas. Se llevaran a cabo una serie de modelos de regresión de Cox para modelar de forma multivariante las variables que afecten a la supervivencia, definida como la probabilidad de permanecer sin evento durante un tiempo determinado.

Se establecerá el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se utilizará el programa estadístico SPSS 22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

No es necesario un cálculo previo del tamaño muestral porque se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

5.5 Tamaño muestral

Pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea en el HCU Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1 de Enero de 2015 y el 31 de Diciembre de 2016 y que inicien tratamiento con AAS asociado a Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel. Tamaño muestral estimado del estudio de 1500-2000 pacientes. En este estudio preliminar incluimos 710 pacientes. .

5.6 Limitaciones

Como se ha expuesto previamente, los estudios que valoran la utilización de Prasugrel y Ticagrelor concluyen que se emplean en población muy seleccionada, por lo que es probable que no se detecte una incidencia significativa de eventos hemorrágicos mayores, aunque sí de eventos subclínicos que no han sido descritos ni caracterizados hasta el momento.

Por otra parte, se realizará un estudio retrospectivo, asumiendo los sesgos de selección que aparecen en esta clase de estudios.

Haría falta un tamaño muestral mayor para aumentar el grado de significación de las conclusiones obtenidas.

5.7 Aspectos éticos

El acceso a los Datos/Documentos fuente se restringirá únicamente al personal participante en el estudio y serán almacenados en un soporte informático con doble clave de acceso al mismo. El ordenador que contenga los datos estará dentro del sistema informático del Hospital Universitario Miguel Servet y del HCU Lozano Blesa con sus sistemas de cortafuegos correspondientes. Se revisarán en la HCE únicamente aquellos datos relevantes para la investigación.

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

6. RESULTADOS

Contamos con una muestra de 710 pacientes que inician tratamiento con AAS asociado a Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel entre el 1 de enero 2015 y el 31 de diciembre de 2016 tras angioplastia coronaria percutánea como nuevo procedimiento debido a síndrome coronario agudo.

La distribución según la terapia antiplaquetaria dual que reciben se muestra en la **Figura 1**, donde se observa que un 53,0% de los pacientes consume Clopidogrel (376/710) frente a un 47,0% que consume los nuevos fármacos.

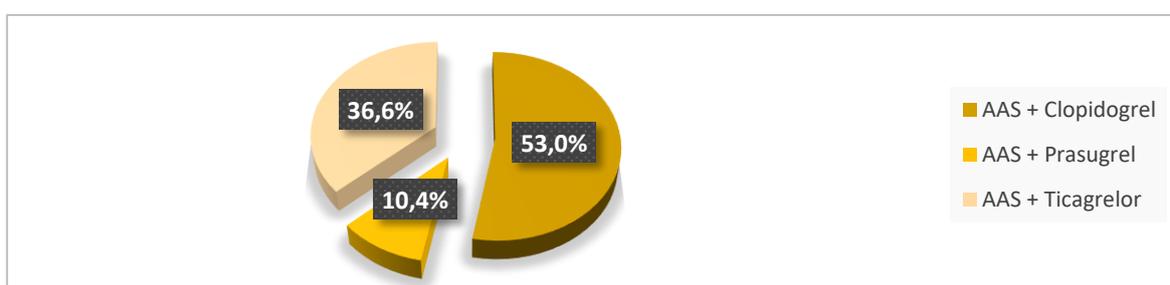


Figura 1. Distribución de los pacientes según pauta de tratamiento

6.1 Variables demográficas

Un 79,0% de los pacientes (561/710) son hombres y un 21,0% mujeres (149/710), siendo la edad media de $66,9 \pm 12,6$ años, con un rango entre 28-94 años. Un 94,6% pertenece al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y solo un 5,4% al Hospital Universitario Miguel Servet. Los grupos a estudio presentan diferencias estadísticamente significativas para sexo ($p=0,016$) y edad ($p<0,001$). Hay mayor proporción de hombres y son mayores los pacientes que consumen AAS asociado a Clopidogrel que los pacientes que consumen AAS asociado a los nuevos fármacos, según se presenta en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Variables demográficas según pauta

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor
Sexo hombre	561 (79,0%)	284 (75,5%)	277 (82,9%)	0,016*
Edad media\pmDE	66,9 \pm 12,6	71,3 \pm 11,8	61,9 \pm 11,7	<0,001**

*Test de Fisher **Test de U de Mann-Whitney

6.2 Variables referentes al evento cardiovascular índice

El evento más repetido entre los pacientes (42,1%) es el Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST (SCACEST), tal y como se observa en la **Figura 2**.

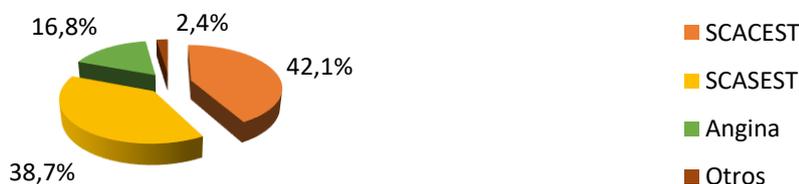


Figura 2. Distribución de los pacientes según tipo de SCA

En la **Tabla 2** se muestra el tratamiento concomitante de los pacientes en el momento del evento CV índice. El 95,4% de los pacientes (677/710) consumía alguno de los fármacos considerados, un 54,6% consumía solo uno (388/710) y el 40,8% consumía dos o más grupos farmacológicos de los que se describen.

Se observan diferencias entre los dos grupos (tratamiento con AAS asociado a Clopidogrel vs Ticagrelor o Prasugrel) en el consumo de anticoagulantes, AINES y COXIBS. En los pacientes que consumen Clopidogrel es mayor el tratamiento con anticoagulantes y menor el tratamiento con AINES o COXIBS. Es importante resaltar que la mayoría (>90%) de los pacientes en ambos grupos tienen IBP prescrito de manera concomitante a su tratamiento antiagregante (sin diferencias entre los grupos).

Tabla 2. Tratamiento farmacológico concomitante según terapia

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
ANTICOAGULANTES	81 (11,4%)	75 (19,1%)	9 (2,7%)	<0,001
AINES	84 (11,8%)	22 (5,9%)	62 (18,6%)	<0,001
COXIBS	20 (2,8%)	6 (1,6%)	14 (4,2%)	0,042
GLUCOCORTICOIDES	55 (7,7%)	28 (7,4%)	27 (8,1%)	0,780
IBP	661 (93,1%)	344 (91,5%)	317 (94,9%)	0,077
ANTI-H2	11 (1,5%)	5 (1,3%)	6 (1,8%)	0,763
ISRS	62 (8,7%)	35 (9,3%)	27 (8,1%)	0,596
OTROS	88 (12,4%)	47 (12,5%)	41 (12,3%)	1,000

*Test de Fisher

6.3 Variables referentes a la comorbilidad del paciente

Para valorar la comorbilidad del paciente se ha utilizado el índice medio de comorbilidad de Charlson. Se recuerda que se considera una puntuación de 0 a 1 puntos ausencia de comorbilidad, de 2 puntos comorbilidad baja y de ≥ 3 puntos comorbilidad alta.

El índice medio obtenido es de $3,2 \pm 2,6$ para el total de los pacientes, siendo significativamente ($p < 0,001$) mayor en los pacientes que consumen Clopidogrel ($4,3 \pm 2,6$ vs $1,9 \pm 1,9$). La distribución de los pacientes según comorbilidad se presenta en la **Figura 3**, donde se observa que las poblaciones son diferentes, destacando que el 74,5% de los pacientes con consume Clopidogrel tiene alta comorbilidad respecto al 31,1% de los pacientes que inician tratamiento con AAS asociado a Ticagrelor o Prasugrel.

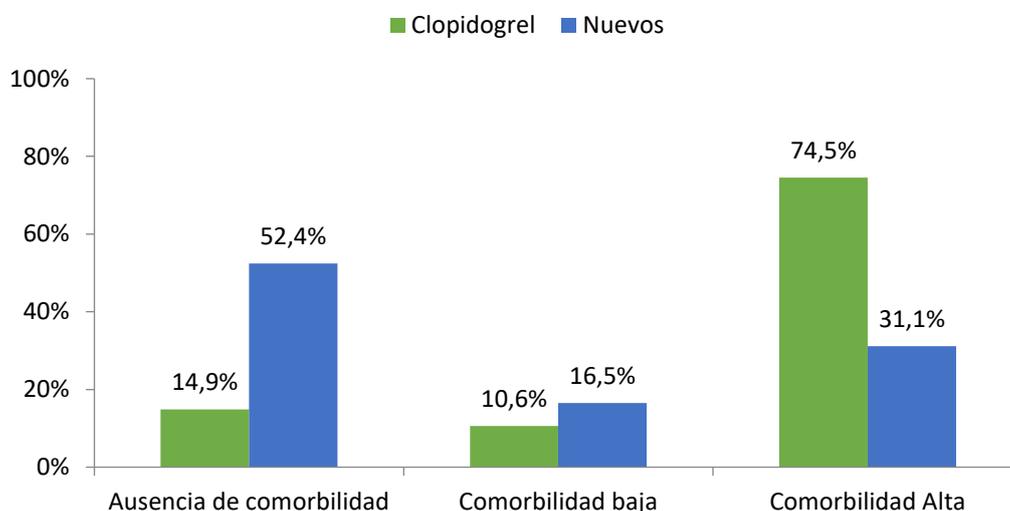


Figura 3. Comorbilidad de los pacientes según terapia ($p < 0,001$)

En relación a los antecedentes personales, un 98,6% de los pacientes (700/710) tiene algún antecedente de los considerados. El 16,9% de los pacientes (120/710) tiene antecedentes GI previos, siendo hemorragia digestiva el más frecuente (8,7%) y para el que se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo superior en los pacientes que consumen Clopidogrel respecto a los nuevos fármacos (11,2% vs 6,0%). De los 62 pacientes que refieren haber tenido hemorragia digestiva previa, el 69,4% habría tenido HDB. En la **Tabla 3** se muestran las frecuencias de los antecedentes GI.

Tabla 3. Antecedentes gastrointestinales según terapia

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
Hemorragia digestiva	62 (8,7%)	42 (11,2%)	20 (6,0%)	0,016
Neoplasia digestiva	17 (2,4%)	12 (3,2%)	5 (1,5%)	0,218
Angiodisplasia	5 (0,7%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)	0,378
Úlcera péptica	39 (5,5%)	24 (6,4%)	15 (4,5%)	0,323
Diverticulosis	45 (6,3%)	30 (8,0%)	15 (4,5%)	0,064

*Test de Fisher

Un 98,3% de los pacientes (698/710) tiene otros antecedentes personales no GI, siendo dislipemia el más frecuente (68,6%). Los pacientes que consumen Clopidogrel presentan significativamente más antecedentes de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, insuficiencia renal, evento cerebrovascular, evento cardiovascular y tabaquismo, según los datos que se aportan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Otros antecedentes personales según terapia

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
DM	250 (35,2%)	149 (39,6%)	101 (30,2%)	0,009
HTA	477 (67,2%)	283 (75,3%)	194 (58,1%)	<0,001
DISLIPEMIA	487 (68,6%)	246 (65,4%)	241 (72,2%)	0,062
INSUFICIENCIA RENAL	85 (12,0%)	64 (17,0%)	21 (6,3%)	<0,001
CEREBROVASCULAR	58 (8,2%)	47 (12,5%)	11 (3,3)	<0,001
CARDIOVASCULAR	163 (23,0%)	129 (34,3%)	34 (10,2%)	<0,001
ANEMIA FERROPÉNICA	30 (12,7%)	52 (13,8%)	38 (11,4%)	0,366
OBESIDAD	391 (55,1%)	208 (55,3%)	183 (54,8%)	0,940
TABAQUISMO activo	216 (30,4%)	69 (18,4%)	147 (44,0%)	<0,001

*Test de Fisher

En la **Tabla 5** se aportan los datos medios (DE) de la analítica del evento CV índice. Se pueden observar diferencias entre los grupos a estudio para hemoglobina, hematocrito y saturación transferrina, con niveles medios mayores para los pacientes que consumen los nuevos fármacos.

Tabla 5. Parámetros analítica previa según terapia, se aportan datos de media (DE)

	n	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
Hemoglobina	705	14,8 (5,5)	14,6 (7,5)	15,0 (1,5)	<0,001
Hematocrito	705	44,6 (16,1)	44,2 (21,8)	45,0 (4,3)	<0,001
Ferritina	136	210,8	250,7 (587,3)	144,3 (111,5)	0,344
Saturación	110	28,7 (13,2)	27,2 (12,5)	32,4 (14,1)	0,042
Hierro sérico	139	81,0 (30,9)	77,5 (27,5)	87,0 (35,6)	0,210
Hb más baja	153	15,1 (3,0)	13,0 (2,5)	15,3 (3,0)	0,022

*Test de U de Mann-Whitney

6.4 Variables relacionadas con evento GI mayor en el seguimiento

El 4,5% de los pacientes (32/710) requiere ingreso en el seguimiento por hemorragia digestiva, de las cuales un 78,1% (25/32) son HDB, según se indica en la **Figura 4**. No se observan diferencias entre los grupos a estudio ($p=0,475$). Presentan hemorragia digestiva el 5,1% de los pacientes que consumen Clopidogrel (19/376) y el 3,9% de los que consumen Ticagrelor o Prasugrel asociado a AAS (13/334). Se observa una ligera tendencia de mayor riesgo en el grupo Clopidogrel que quizás podría confirmarse aumentando el tamaño de la muestra.

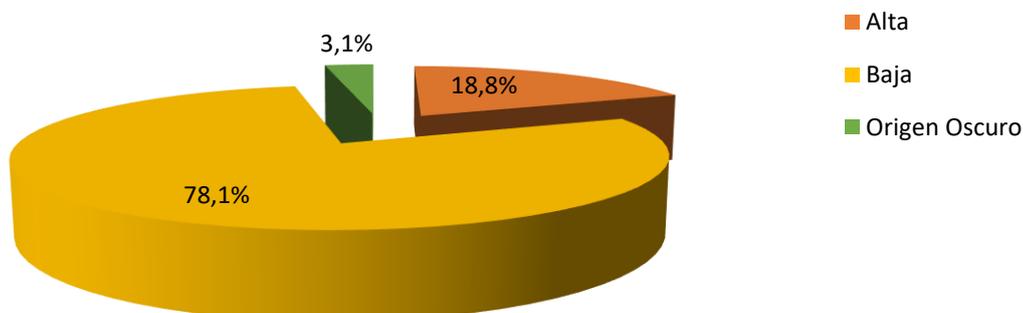


Figura 4. Tipo de hemorragia durante el seguimiento.

El método diagnóstico para confirmar hemorragia ha sido en un 31,3% de los casos colonoscopia, en un 31,3% de los casos gastroscopia y en un 37,4% otros métodos. El diagnóstico final según tipo de hemorragia digestiva se presenta en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Diagnóstico final según localización de la hemorragia (n=32)

	Alta n=6	Baja n=25	Origen Oscuro n=1
HD por Úlcera Gástrica	1 (16,7%)		
HD Alta por otra causa (especificar)	4 (66,7%)		
HD por erosiones de Intestino Delgado		1 (4,0%)	
HD por lesiones vasculares de Intestino Delgado		3 (12,0%)	
HD de Intestino Delgado sin especificar		2 (8,0%)	
Hemorragia GI sin especificar	1 (16,7%)		
HD por divertículos de colon		2 (8,0%)	
HD por lesiones vasculares colon (angiodisplasia)		1 (4,0%)	
HD por colitis isquémica		2 (8,0%)	
HD por otra causa (colon) (especificar)		4 (16,0%)	
HD del colon sin especificar		1 (4,0%)	
Hemorragia por hemorroides u origen anal		6 (24,0%)	
Hemorragia del tracto intestinal (delgado/colon) – sin especificar		3 (12,0%)	1 (100,0%)

En un 50,0% de las hemorragias durante el seguimiento (16/32) ha sido necesario tratamiento con hierro. En un 40,6% de los casos ha sido necesaria transfusión (13/32).

Tras la hemorragia digestiva solo 2 pacientes (6,3%) modifican el tratamiento, retirando ambos Prasugrel e iniciando Clopidogrel o Ticagrelor. Además, un 43,8% (14/32) suspenden la terapia antiplaquetaria dual. La distribución del fármacos o fármacos suspendidos se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 7**). Sobre los pacientes que suspenden el 64,3% reinicia posteriormente. Para obtener conclusiones de estos datos sería necesario contar con un tamaño muestral mayor.

Tabla 7. Fármaco que suspenden tras HD en el seguimiento
Sobre los pacientes que suspenden (n=14)

	n	%
Clopidogrel	7	50
Prasugrel	1	7,1
Ticagrelor	5	35,7
AAS	1	7,1

Tras finalizar los 12 meses de seguimiento solo un 21,9% de los pacientes con HD suspenden la doble antiagregación, el 33,3% de los pacientes con HDA (1/6) y el 16,0% de los pacientes con HDB (4/25), no se observan diferencias entre los grupos (p=0,103).

Como se muestra en la **Tabla 8**, en el momento de la hemorragia, un 81,3% de los pacientes (26/32) tomaba IBP como tratamiento concomitante, el 100% de los pacientes que consumen Clopidogrel asociado a AAS y el 53,8% de los que consumen los nuevos fármacos. La diferencia es estadísticamente significativa (p=0,002).

Tabla 8. Tratamiento farmacológico concomitante según terapia
En el momento de evento GI mayor (hemorragia con ingreso)

	Total n=32	Clopidogrel n=19	Nuevos n=13	p valor*
Anticoagulantes	6 (19,4%)	6 (31,6%)	0 (0,0%)	0,059
AINES	3 (9,4%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	0,058
COXIBS	2 (6,3%)	1 (5,3%)	1 (7,7%)	1,000
GLUCOCORTICOIDES	2 (6,3%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,502
IBP	26 (81,3%)	19 (100,0%)	7 (53,8%)	0,002
ANTI-H2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
ISRS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
OTROS	3 (9,4%)	2 (10,5%)	1 (7,7%)	1,000

*Test de Fisher

6.5 Variables relacionadas con eventos en el seguimiento

El periodo medio de seguimiento de los pacientes a estudio es de $12,2 \pm 5,1$ meses, con un rango de 0-15 meses. En cuanto a los eventos durante el seguimiento solo se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio para anemia, siendo superior en los pacientes con Clopidogrel (21,8% vs 15,6%). Se presentan los datos en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Eventos en el seguimiento según terapia

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
Hemorragia	32 (4,5%)	19 (5,1%)	13 (3,9%)	0,475
Anemia	134 (18,9%)	82 (21,8%)	52 (15,6%)	0,035
Ferropenia	102 (14,4)	58 (15,4%)	44 (13,2%)	0,453
Tratamiento hierro	67 (9,4%)	42 (11,2%)	25 (7,5%)	0,097
Dispepsia	16 (2,3)	6 (1,6%)	10 (3,0%)	0,311
Otros hemorrágicos	74 (10,4%)	39 (10,4%)	35 (10,5%)	1,000
Otros isquémicos	83 (11,7%)	51 (13,6%)	32 (9,6%)	0,103
Muerte	25 (3,5%)	18 (4,8%)	7 (2,1%)	0,066

*Test de Fisher

En la **Tabla 10** se aportan los datos medios (DE) de la analítica del evento del seguimiento según terapia, se observan diferencias entre los grupos a estudio para hemoglobina, hematocrito y saturación transferrina, con niveles medios mayores para los pacientes que consumen los nuevos fármacos.

En los pacientes con anemia (evento GI menor) se observan diferencias en los niveles de hemoglobina pre-post ($p < 0,001$): 13,2 (1,9) de media en el momento del evento CV vs 10,9 (1,7) en el momento del evento.

Tabla 10. Parámetros analítica del evento según terapia
Se aportan datos de media (DE)

	n	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
Hemoglobina	670	13,3 (2,2)	13,0 (2,3)	13,8 (1,9)	<0,001
Hematocrito	670	40,8 (14,9)	39,3 (6,7)	42,6 (20,6)	<0,001
Ferritina	260	188,9 (346,8)	179,6 (395,3)	206,4 (229,8)	0,070
Saturación transferrina	213	45,1 (218,3)	52,2 (256,3)	27,1 (39,5)	0,996
Hierro sérico	259	79,6 (261,7)	87,9 (322,9)	64,1 (36,3)	0,909
Hb más baja	482	13,6 (2,7)	12,9 (2,6)	13,9 (2,8)	<0,001

*Test de U de Mann-Whitney

Para las principales variables resultado consideradas se observa de forma significativa una menor frecuencia de eventos GI menores en el grupo de pacientes que consumen los nuevos fármacos respecto a los que consumen Clopidogrel ($p=0,035$) y en general un menor número de eventos GI ($p=0,021$). Sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa para eventos GI mayores ($p=0,0475$), considerándose evento GI mayor la hemorragia, GI menor la anemia, y como evento GI la suma de los dos anteriores (**Tabla 11**).

Tabla 11. Eventos Gastrointestinales en el seguimiento según terapia

	Total n=710	Clopidogrel n=376	Nuevos n=334	p valor*
GI mayores	32 (4,5%)	19 (5,1%)	13 (3,9%)	0,475
GI menores	134 (18,9%)	82 (21,8%)	52 (15,6%)	0,035
Evento GI	166 (23,4%)	101 (26,9%)	65 (19,5%)	0,021

*Test de Fisher

Los datos anteriores se confirman en la **Figura 5**, donde se observan diferencias significativas ($p=0,020$) en las curvas de supervivencia para evento gastrointestinal en el seguimiento según terapia.

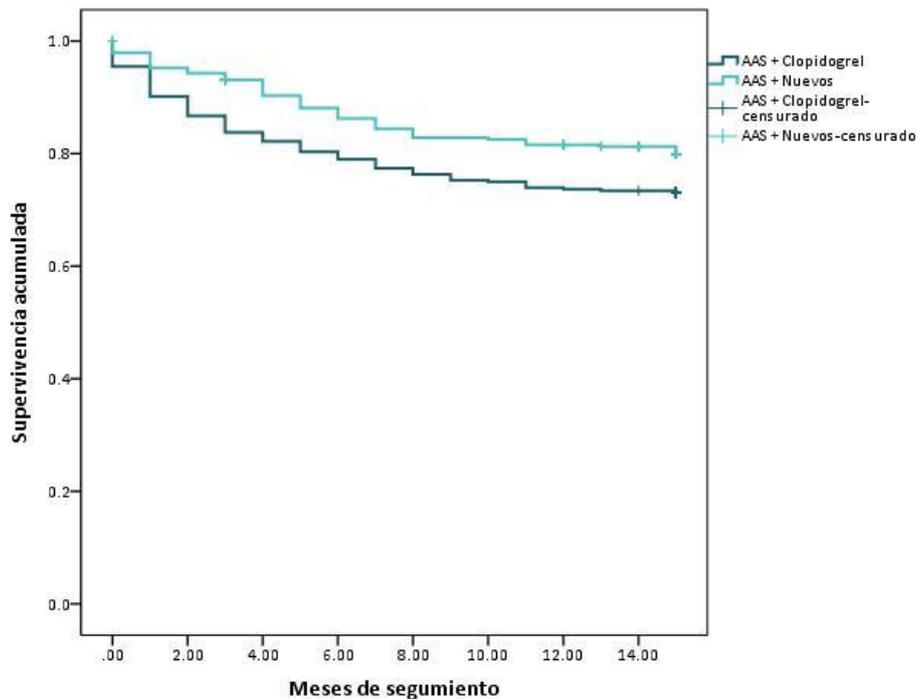


Figura 5. Curva de supervivencia para “evento GI” según terapia

Tras ajustar el tipo de evento GI (mayor/menor) por las variables confusoras determinadas en el análisis bivariante previo, vemos como la significación no se mantiene en el modelo multivariante de regresión de Cox, donde se evalúa el riesgo de los nuevos fármacos respecto a Clopidogrel.

Tabla 12. Modelo multivariante de regresión de Cox.

	p valor	HR ajustada*
GI mayores	0,868	1,075 (0,456-2,535)
GI menores	0,484	0,863 (0,571-1,305)
Evento GI	0,897	0,897 (0,618-1,303)

*Ajustada por sexo, edad, tratamiento concomitante, comorbilidad.

7. DISCUSIÓN

Como ya hemos visto, se cuenta con suficiente evidencia bibliográfica como para pensar que la DAGP con Ticagrelor o Prasugrel reduce la tasa de eventos cardiovasculares tras ICP con mayor efectividad que la que se lleva a cabo con Clopidogrel. Sin embargo se cuenta con muy poca evidencia de cómo afecta un grupo u otro en la aparición de eventos hemorrágicos después de comenzar la DAGP.

Una vez realizada la revisión sistemática de la bibliografía existente parece ser que puede haber una tendencia teórica en los nuevos antiagregantes (sobre todo Prasugrel) de producir una mayor tasa de hemorragias respecto al Clopidogrel, pero esto, llevado a la práctica clínica diaria, no siempre se cumple. Cuando se analizan los datos recogidos al usar estos fármacos en nuestra población, vemos que es el Clopidogrel el que se asocia a una mayor tasa de complicaciones ya sean eventos cardiovasculares o hemorrágicos, frente a la disminución de estos con el uso de nuevos antiagregantes.

¿A qué se debe esta diferencia entre los efectos teóricos y prácticos entre DAGP clásica y con nuevos antiagregantes?

La explicación la podemos encontrar en el tipo de pacientes a los que se les prescribe una u otra terapia Como hemos explicado anteriormente, aunque la DAGP con los nuevos antiagregantes reduce de forma significativa el desarrollo de eventos cardiovasculares (muerte, sangrado mayor, eventos cerebrovasculares, cardiacos...) respecto a la asociación de AAS+Clopidogrel, también parece ser que controlan peor la aparición de eventos hemorrágicos mayores y menores. Esto hace que, en la práctica clínica real, a la hora de escoger un grupo farmacológico u otro, los pacientes sean mucho más seleccionados para el grupo de Ticagrelor o Prasugrel, evitando administrar estos medicamentos a aquellos pacientes más añosos, con un número mayor de comorbilidades y factores de riesgo. Por tanto, al tratarse de pacientes más sanos, será menos probable que sufran complicaciones durante la terapia. Esto produce el efecto contrario en los pacientes a los que se les prescribe la doble antiagregación con Clopidogrel que serán más añosos, con más factores de riesgo y en definitiva más complicados que en el grupo de los nuevos antiagregantes, lo que supone un aumento de eventos adversos durante el tiempo que se someten a la DAGP.

¿Se debe entonces este aumento de complicaciones asociadas al grupo del Clopidogrel en la práctica al efecto del fármaco respecto a los nuevos antiagregantes? Parece ser que no,

sino que se debe a la selección de pacientes jóvenes y sanos a los que se les administran los nuevos antiagregantes debido a la desconfianza del médico a la hora de su prescripción por la falta de evidencia existente en relación con el desarrollo de nuevos eventos hemorrágicos durante la terapia.

Además hay que añadir la inexistencia de publicaciones que se centren en la aparición de estos eventos hemorrágicos y su comportamiento, localización, factores relacionados... Por tanto, en este estudio se intenta aportar luz sobre cuál es el comportamiento de estos antiagregantes en relación con un tipo específico de sangrado, en este caso la aparición de hemorragia digestiva.

Todo esto no hace más que apoyar la hipótesis de que, a pesar de la falta de evidencia de calidad en los estudios que relacionan un aumento de riesgo hemorrágico con el uso de nuevos antiagregantes, en la práctica se podría estar produciendo una infrautilización de estos fármacos, más eficaces desde el punto de vista cardiovascular que el Clopidogrel, en pacientes de alto riesgo cardiovascular que podrían beneficiarse de ellos si conociéramos mejor el balance eficacia-seguridad.

Con este fin se realiza este estudio, en el cual encontramos una muestra que presenta una distribución similar en la que los pacientes se adhieren a un grupo farmacológico u otro en función de los factores de riesgo que presenten.

Lo primero que podemos decir es que, de la muestra de 710 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, al 53% se le administro Clopidogrel y al otro 47% restante los nuevos antiagregantes (36,6 Ticagrelor y 10,4% Prasugrel), lo que nos deja dos grupos de un tamaño similar facilitándonos la realización de comparaciones.

Como podemos ver encontramos diferencias significativas en la edad media de los pacientes de cada grupo siendo mayor la media de edad en el grupo de Clopidogrel ($71,3 \pm 11,8$) que en el grupo de nuevos antiagregantes ($61,9 \pm 11,7$) con una diferencia de 10 años, lo que se traduce en que a los pacientes más mayores se les prescribe con mayor frecuencia la doble antiagregación con Clopidogrel que con los nuevos antiagregantes. El factor edad es por tanto uno de los motivos que repercutirá en la aparición de un mayor número de complicaciones en el grupo de los que toman Clopidogrel dado que la edad avanzada representa un factor de riesgo asociado a complicaciones GI y cardiovasculares.

Respecto a los resultados del índice de comorbilidad de Charlson^(Anexo II), la media en los pacientes asociados a Clopidogrel fue de 4.3 ± 9 (comorbilidad alta) y en los de nuevos antiagregantes fue de 1.9 ± 1.9 (comorbilidad baja) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Este índice nos permite comparar de forma gráfica (**Tabla 3**) la diferencia entre la población de uno y otro grupo viendo que el 52,4% de los pacientes que tomaron nuevos antiagregantes no tienen comorbilidades (índice de Charlson 0-1) y un 68,9% no presenta una comorbilidad alta (índice de Charlson de < 3). Mientras, en el grupo asociado a Clopidogrel solo el 25,5% de los pacientes tiene un índice de Charlson < 2 . Esto supone que un 74,5% de los pacientes que tomaron Clopidogrel presentaron alta comorbilidad (índice > 3) y esto solo ocurrió en el 31,1% de los pacientes a los que se les administraron nuevos antiagregantes.

Como vemos hay una gran diferencia de comorbilidades asociadas entre los pacientes con nuevos antiagregantes y los del grupo Clopidogrel, siendo mucho mayor en este último.

Se recogió el tratamiento concomitante de carácter crónico (no de procesos agudos de corta duración) que portaba cada paciente en el momento del evento CV índice. De este recuento podemos sacar diversas conclusiones, ya que, de forma estadísticamente significativa vemos que, a los pacientes a los que se les administró anticoagulantes como terapia concomitante a la doble antiagregación, ésta fue significativamente más frecuente con Clopidogrel (19%) que con los nuevos antiagregantes (2.7%) En la toma de corticoides, IBPs, Anti-h2, ISRS u otros fármacos de interés no se hallaron diferencias significativas entre grupos. Sí es destacable que, de manera global, el 93,1% de los pacientes tomaba IBP de forma crónica, lo que indica una correcta adherencia a las recomendaciones de las guías de prevención de hemorragia GI.

La diferencia existente en la toma concomitante de anticoagulantes en el grupo de Clopidogrel nos refuerza la idea de que se evita administrar nuevos anticoagulantes a los pacientes con mayor riesgo de sangrado aunque sería necesario contar con una muestra mayor para reafirmarlo.

También se recogieron diversos antecedentes personales en los cuales solo hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,016$) entre los pacientes que habían sufrido antes del evento algún episodio de hemorragia digestiva, viéndose este antecedente aproximadamente el doble de veces en el grupo de los pacientes que tomaron

Clopidogrel. Se trata pues de otro condicionante a la hora de escoger un tipo de DAGP u otro.

Se asociaron al grupo de Clopidogrel de forma estadísticamente significativa los factores de riesgo Diabetes Mellitus (1,31, $p=0,009$), HTA (1,3, $p<0,001$), insuficiencia renal (2,7, $p<0,001$), accidente cerebrovascular previo (3,79, $p<0,001$) y accidente cardiovascular previo (3,36, $p<0,001$). Por contra, es curioso que sea estadísticamente significativo que, en el grupo de nuevos antiagregantes, el porcentaje de fumadores en activo sea 2,39 veces mayor ($p<0,001$) que en el grupo de los tratados con Clopidogrel, siendo estos últimos los que se asocian a un mayor número de comorbilidades y antecedentes. Probablemente esta sea la explicación, ya que los pacientes vinculados a los nuevo antiagregantes, al haber padecido menos enfermedades, ser más jóvenes y más sanos, fuman más que aquellos pacientes más complejos, deteriorados y añosos que por lógica cuidan más su estado de salud.

Respecto a los valores analíticos previos al evento también podemos ver diferencias significativas en los valores de hemoglobina y hematocrito, siendo estos menores en el grupo Clopidogrel.

Todos los datos no hacen más que reforzar la idea de que a los pacientes más añosos, con más comorbilidades y más complicaciones se opta por administrarles DAGP con Clopidogrel antes que con los nuevos antiagregantes, reservándose estos para pacientes más jóvenes y sanos.

Una vez que el paciente inicia la DAGP con un fármaco u otro, se analizaran los datos recogidos durante el seguimiento intentando demostrar si está justificada la selección previa del paciente por sus factores de riesgo o no.

El primer dato que podemos destacar es que un 4,5% del total de pacientes presenta un evento hemorrágico digestivo mayor (que precisa ingreso), siendo la mayoría de ellos (78,1%) de estos por hemorragia digestiva baja. No se observan diferencias significativas entre grupos farmacológicos. Por tanto, pese al sesgo de selección de cada grupo, no encontramos diferencias significativas en la aparición de hemorragia digestiva mayor durante los 12 meses de seguimiento entre la DAGP con Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel.

De los 32 pacientes que sufren hemorragia digestiva durante el seguimiento 14 (43,8%) suspenden tras el evento de sangrado uno o ambos fármacos de la doble antiagregación y solo 2 (6,3%) de ellos modifican el segundo antiagregante tratándose en ambos casos de Prasugrel. En uno de ellos se sustituye por Clopidogrel y en el otro por Ticagrelor. Esto podría deberse a la existencia de estudios previos que relacionan el Prasugrel con mayores tasas de sangrado respecto a los otros dos.

En el momento en el que se produce el evento hemorrágico digestivo durante los meses de seguimiento un 81,3% (26/32) de los pacientes estaba tomando IBP. El 100% de los asociados a Clopidogrel tomaban IBP y solo el 53,8% de los asociados a nuevos antiagregantes tomaban IBP en el momento de la hemorragia. Esto probablemente tenga que ver con la frecuencia significativamente mayor de eventos hemorrágicos de tracto GI bajo que se producen.

El 50% de estas hemorragias mayores precisaron de la administración de hierro y hasta el 40,6% de transfusión, por lo tanto hablamos de hemorragias abundantes y graves para el paciente.

Respecto a los valores analíticos en el seguimiento solo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de anemia (considerada como evento hemorrágico menor). Presentaron anemia durante el seguimiento el 18,9% del total de pacientes del estudio. De este 18,9% de pacientes que desarrollaron anemia, el 61,2% estaban en tratamiento con Clopidogrel y el 38,8% con nuevos antiagregantes. Además del total de pacientes asociados al tratamiento con Clopidogrel presentaron anemia el 21,8% y del total de pacientes del grupo de nuevos antiagregantes lo hicieron el 15,6% apareciendo anemia 1,4 veces más ($p=0,035$) en los pacientes del grupo Clopidogrel.

Observamos el mismo comportamiento en las cifras analíticas de hemoglobina y hematocrito durante el seguimiento siendo significativamente menores en este grupo. También vemos diferencias cuando hablamos de eventos GI (mayores y menores) viéndose 1,38 veces más ($p=0,021$) en el grupo Clopidogrel.

Es importante resaltar que al menos 1 de cada 5 pacientes que toman doble antiagregación va a sufrir un evento hemorrágico durante el periodo de toma de dicho tratamiento, siendo los eventos hemorrágicos menores (anemia y ferropenia) los más frecuentes.

Por tanto, llegados a este punto, parece que no se aprecian diferencias durante el seguimiento entre grupos en el caso de hemorragias digestivas mayores (que precisan hospitalización), sin embargo sí que hay diferencia cuando hablamos de hemorragias digestivas menores (anemia) y del total eventos GI (mayores y menores) aunque no sabemos si esto puede estar estrechamente relacionado con el elevado número de complicaciones y factores de riesgo que aparecen en el grupo de la DAGP clásica. Por tanto el objetivo ahora está en corroborar si las diferencias obtenidas entre grupos se deben a la selección de pacientes para cada terapia o en los propios fármacos de forma independiente.

Para ello se ha optado por ajustar los riesgos por sexo, edad, tratamiento concomitante y comorbilidad.

Una vez ajustada cada variable, eliminando así estos factores de confusión más importantes, vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la aparición de hemorragias digestivas mayores (0,456-2,535), ni en hemorragias digestivas menores (0,571-1,305), ni en el desarrollo general de eventos GI hemorrágicos (mayores y menores) (0,618-1,303).

Por tanto podemos afirmar que, en nuestra muestra, no se han hallado diferencias significativas respecto a la aparición de hemorragias digestivas mayores ni tampoco menores en relación a la administración propiamente dicha de la DAGP con Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel y que las diferencias en la frecuencia de eventos hemorrágicos GI encontradas en la práctica clínica parecen estar debidas a la selección de pacientes para un tratamiento u otro en función de los factores de riesgo que presentan.

No podemos afirmar pues que exista un mayor riesgo de eventos hemorrágicos digestivos por el uso de nuevos antiagregantes en DAGP frente a Clopidogrel y, siendo estos más potentes y efectivos, es conveniente continuar estudiando los beneficios e inconvenientes de estos nuevos fármacos en contraposición a los clásicos, sobre todo en lo que a hemorragias digestivas se refiere, para que el médico tenga una mayor evidencia de cuando pueden ser estos más beneficiosos para el paciente y a la vez haga un uso más eficiente de ellos, ya que probablemente puedan estar indicados en un mayor número de ocasiones que en las que se prescriben a día de hoy en la práctica clínica diaria.

8. CONCLUSIÓN

Ante la falta de evidencia científica disponible respecto al uso de los nuevos antiagregantes frente a Clopidogrel en la DAGP tras ICP en relación al desarrollo de hemorragias, se ha observado que en la práctica clínica habitual se tiende a prescribir DAGP clásica a los pacientes más ancianos, con un número mayor de comorbilidades y factores de riesgo mientras la DAGP con nuevos antiagregantes se reserva para pacientes jóvenes y sanos basándose en los datos de los estudios de registro previamente mencionados.

En este estudio se ha comprobado como esto se cumple ciertamente en la práctica clínica real en nuestro medio, lo que se manifiesta a través de un incremento en el número de complicaciones hemorrágicas (en este caso digestivas) en los pacientes adscritos a DAGP con Clopidogrel. Sin embargo, comprobamos que, una vez ajustados por los factores de confusión más frecuentes (edad, sexo, tratamiento concomitante o comorbilidad) no hay diferencias significativas en la aparición de eventos hemorrágicos digestivos entre la DAGP con Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor. Sería recomendable aumentar el tamaño muestral para verificar e incrementar el grado de significación de estas conclusiones.

Por tanto, teniendo en cuenta la demostrada mayor efectividad y potencia de la DAGP con los nuevos antiagregantes frente a Clopidogrel, y basándonos en el riesgo de hemorragia digestiva, sería recomendable que se continúe estudiando y revisando los efectos tanto adversos como beneficiosos de estos fármacos, en relación sobre todo a la aparición de hemorragias tras comenzar la terapia en población real (no basada en estudios de registro). Esto permitiría al médico realizar una valoración razonada del balance beneficio-seguridad de estos fármacos para cada paciente, prescribiéndolos bajo criterios fundamentados en unas bases científicas sólidas, y como consecuencia, probablemente se aumente el número de indicaciones terapéuticas provocando un incremento del número de pacientes que podría beneficiarse de estos.

9. 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. Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncales MP, Scheiman J, Lananias a. Lower GI bleeding is more common than upper among patients on dual antiplatelet therapy: long-term follow-up of a cohort of patients commonly using PPI co-therapy. *Heart*. 2012;98(9):718–23.
3. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost*. 2004 Aug;92(2):311-6
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. Lananias 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. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7571):726.
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. Angiolillo DJ, Ueno M. Optimizing Platelet Inhibition in Clopidogrel Poor Metabolizers. *JCIN*. 2011;4(4):411–4.
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. 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.
12. 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

13. 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
14. Qaderdan K, Ishak M, Heestermans AACM, de Vrey E, Jukema JW, Voskuil M, et al. Ticagrelor or prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: Optimization of antiplatelet treatment in patients 70 years and older--rationale and design of the POPular AGE study. *Am Heart J*. 2015 Nov;170(5):981-985.
15. 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.
16. 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
17. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG, Welsh RC, Fitchett DH, Throux P, et al. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y 12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2256–65.
18. 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.
19. Serebruany V, DiNicolantonio J, Can M, Pershukov I, Kuliczkowski W. Gastrointestinal Adverse Events after Dual Antiplatelet Therapy: Clopidogrel Is Safer than Ticagrelor, but Prasugrel Data Are Lacking or Inconclusive. *Cardiology*. 2013;126(1):35-40.

10. ANEXOS

Anexo I

DEFINICIONES DE HEMORRAGIA EN LOS ESTUDIOS CARDIOLÓGICOS

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

Trial	Bleeding Definition
TIMI ^{9,37,38}	<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 ³⁴	<p>Severe or life-threatening</p> <p>Intracerebral hemorrhage</p> <p>Resulting in substantial hemodynamic compromise requiring treatment</p> <p>Moderate</p> <p>Requiring blood transfusion but not resulting in hemodynamic compromise</p> <p>Mild</p> <p>Bleeding that does not meet above criteria</p>
CURE ⁵	<p>Major bleeding</p> <p>Life-threatening (fatal, intracranial, requiring surgical intervention, results in substantial hypotension requiring the use of intravenous inotropic agents)</p> <p>Hemoglobin decrease ≥ 5 g/dL or required ≥ 4 U of blood</p> <p>Other major bleeding</p> <p>Transfusion of 2–3 U, intraocular</p> <p>Minor</p> <p>Led to discontinuation of study drug</p>
ACUTY, ²⁸ HORIZONS ³²	<p>Major</p> <p>Intracranial or intraocular hemorrhage</p> <p>Access-site hemorrhage requiring intervention</p> <p>≥ 5-cm hematoma</p> <p>Retroperitoneal</p> <p>Reduction in hemoglobin concentration of ≥ 4 g/dL without an overt source of bleeding</p> <p>Reduction in hemoglobin concentration of ≥ 3 g/dL with an overt source of bleeding</p> <p>Reoperation for bleeding</p> <p>Use of any blood product transfusion</p>
CURRENT-OASIS 7 ³³	<p>Severe</p> <p>Requiring transfusion ≥ 4 U of PRBCs or equivalent whole blood</p> <p>Resulting in hemoglobin drop ≥ 5 g/dL</p> <p>Leading to hypotension that requires inotropes</p> <p>Requiring surgery</p> <p>Symptomatic intracranial hemorrhage</p> <p>Fatal</p>

	<p>Other major</p> <ul style="list-style-type: none"> Requiring transfusion of 2 to 3 U Significantly disabling, intraocular bleeding leading to significant loss of vision <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Other bleeding that leads to modification of drug regimen <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> Bleeding not meeting criteria for major or minor
STEEPLE ²¹	<p>Major bleeding</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 $\geq 10\%$) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
PLATO ²⁴	<p>Major life-threatening</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>Other major</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>Any major</p> <ul style="list-style-type: none"> Any one of the above criteria <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Requiring medical intervention to stop or treat bleeding (eg, epistaxis requiring visit to medical facility for packing) <p>Minimal</p> <ul style="list-style-type: none"> All others (eg, bruising, bleeding gums, oozing from injection sites) not requiring intervention or treatment
GRACE ^{16,21}	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 3 ²⁵	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

	<p>Minor</p> <p>Overt bleeding not meeting criteria for major bleeding</p>
ESSENCE ²⁷	<p>Major</p> <p>Clinically overt bleeding that was fatal (bleeding reported to cause death)</p> <p>Symptomatic intracranial hemorrhage</p> <p>Retroperitoneal hemorrhage</p> <p>Intraocular hemorrhage leading to significant vision loss</p> <p>Decrease in hemoglobin of at least 3.0 g/dL (with each blood transfusion unit counting for 1.0 g/dL hemoglobin)</p> <p>Bleeding requiring transfusion of ≥ 2 U RBCs or equivalent of whole blood</p> <p>Minor</p> <p>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</p>
Amlani et al ²⁸	<p>Major</p> <p>Hemoglobin drop ≥ 5 g/dL</p> <p>Intracranial hemorrhage</p> <p>Bleeding requiring surgery</p> <p>Blood transfusion of at least 2 U</p>

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 II

ÍNDICE DE CHARLSON

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor
	AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.
 Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.