

Trabajo Fin de Grado

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 agents

Autora

Alba Barberán Bernardos

Directores

Carlos Sostres Homedes
Patricia Carrera Lasfuentes

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza
Grado en Medicina
Curso 2017/2018

Índice

1. Resumen.....	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
3.1. Eficacia y seguridad de los nuevos antiagregantes	6
3.2. Utilización en la práctica clínica habitual	7
3.3. Falta de evidencia en cuanto a la seguridad de los nuevos antiagregantes	9
4. Hipótesis.....	10
5. Objetivos	10
6. Material y métodos.....	11
6.1. Diseño del estudio	11
6.2. Población a estudio	11
6.3. Definición de las variables	11
6.4. Análisis de datos	14
6.5. Tamaño muestral.....	14
6.6. Limitaciones.....	14
6.7. Aspectos éticos.....	15
7. Resultados	16
7.1. Variables demográficas	16
7.2. Variables referentes al evento cardiovascular índice	17
7.3. Variables referentes a la comorbilidad del paciente.....	18
7.4. Variables relacionadas con evento GI mayor en el seguimiento.....	20
7.5. Variables relacionadas con eventos en el seguimiento	22
8. Discusión.....	25
9. Conclusiones	28
10. Bibliografía	29
11. Anexos	31

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 una 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 clínica habitual.

Objetivos: determinar riesgo y tipo de eventos GI mayores y menores en pacientes con DAGP y tipo de DAGP. Analizar los regímenes de terapia con 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 como 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 de forma concomitante a la DAGP. El 4,5% desarrollaron una hemorragia GI mayor y el 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 gastrointestinales 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 se asocia más frecuentemente a hemorragia digestiva baja que a alta. La DAGP con prasugrel o ticagrelor no se asoció a un mayor riesgo de sangrado GI 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.

2. 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 risk of GI bleeding. 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 with DAPT and type of 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 during the follow-up was considered as a minor GI event.

Results: 710 patients were included (mean age 66.9 ± 12.6 years; 79% males); 53% (376/710), 36.6% (260/710), and 10.4% (74/710) of patients were on DAPT with either clopidogrel, ticagrelor or prasugrel, respectively. There were statistically significant differences in baseline characteristics between the groups, indicating that younger and healthier people received therapy with the new antiplatelet agents. Most patients (661/710; 93.1%) received PPI therapy while DAPT was active. Thirty-two patients (4.5% (32/710)) developed a major GI bleeding and 18.9% (134/710) developed anemia. Lower GI bleeding was more frequent than upper GI bleeding (78.1% (25/32) vs 18.8% (6/32) and 3.1% (1/32) had obscure GI bleeding. Anemia was most common in the group of DAPT with clopidogrel (21.8% vs 15.6%, $p = 0.035$).

There were no differences in the risk adjusted of GI events between groups (clopidogrel vs 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-based DAPT was not associated with increased risk of either GI (upper or lower) bleeding when compared to clopidogrel-based therapy.. The potential benefits of the new antiplatelets could be extended to all patients undergoing PCI based on GI risk factors.

3. INTRODUCCIÓN

La doble antiagregación, 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 (SCA)¹. Sin embargo, se asocia con un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, 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 P2Y₁₂³. Este antiagregante tienopiridínico ha demostrado disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica⁴. Desde el punto de vista de los eventos GI, no se ha demostrado que los derivados tienopiridínicos 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 (úlceras por *Helicobacter pylori*, lesiones vasculares, etc.)⁵. El riesgo hemorrágico global y digestivo asociado al consumo de clopidogrel ha sido ampliamente estudiado⁶. 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 aparición⁷. Además, este fármaco presenta un inicio de acción lento (horas en función de la dosis), un efecto con una alta variabilidad interindividual (en un porcentaje importante de pacientes produce un efecto antiagregante insuficiente) y un tiempo de acción prolongada, lo que puede ser un problema a la hora de suspender el tratamiento en un plazo de tiempo determinado (por ejemplo, previo a una cirugía)^{5,6}.

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 clopidogrel⁸.

Ambos fármacos han sido estudiados en comparación a clopidogrel y se ha visto que presentan claras ventajas tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas que conlleva mejoría en los resultados cardiovasculares⁸. Una de las más interesantes 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 fármacos, valorando el balance eficacia-seguridad.

3.1. 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 TRITON⁹, que incluyó 13.608 pacientes con SCA que se aleatorizaron a 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 1*) 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 PLATO¹⁰, que incluyó 18624 pacientes con síndrome coronario agudo aleatorizados a 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 cardíaco, 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 se evidenciaron diferencias en cuanto a eventos hemorrágicos mayores entre los dos grupos de tratamiento; sin embargo, se evidenció una mayor incidencia de sangrado mayor no relacionado con el bypass en el grupo de ticagrelor (4,5% VS 3,8%, p: 0,03 según criterios del estudio; 2,8% VS 2,2%, p: 0,03 según criterios TIMI), 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 prasugrel¹¹. 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 1230 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 tratamientos¹². 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.

3.2. 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 multicéntrico¹³ que incluye 1093 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 nuevos inhibidores del R.P2Y12, 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 nuevos inhibidores, 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 tratamiento¹⁴.

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...), lo que dificulta las comparaciones¹⁵. En el grupo de clopidogrel se evidencia una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en comparación con los nuevos antiagregantes¹⁵. 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 dispares¹⁶; 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 TIMI¹⁷. 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.

En relación a los eventos hemorrágicos GI, existe una publicación que se dedica enteramente a ellos. Se trata de una revisión de estudios y una comparación de datos extraídos de revisiones de seguridad clínica de la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) de Estados Unidos que concluye, a falta de más estudios, el clopidogrel es el inhibidor del P2Y12 más seguro y con menos riesgo de complicaciones y sangrado GI¹⁹.

3.3. 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 estudiar los eventos hemorrágicos digestivos 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). 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 GI en estos pacientes ni describa las características de este tipo de sangrado (localización, factores de riesgo, utilidad de los IBP...).

4. HIPÓTESIS

La doble antiagregación con AAS y prasugrel o AAS y ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo (SCACEST o SCASEST) incrementa el riesgo de hemorragia digestiva.

5. OBJETIVOS

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 agudo e inician doble antiagregación con AAS y prasugrel o ticagrelor.

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 las frecuencias de hemorragia digestiva alta y baja y sus etiologías entre pacientes que reciben doble antiagregación con AAS y prasugrel/ticagrelor o clopidogrel.
- Determinar la incidencia de eventos hemorrágicos subclínicos caracterizados por anemia sin exteriorización de sangrado o ferropenia 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.
- En el caso de presentar episodio de hemorragia digestiva, definir sus características: tipo de hemorragia, lesiones preexistentes, repercusión clínica...

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo 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 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 modificación de la doble antiagregación.

6.2. Población a estudio

a) Criterios de inclusión

Seleccionaremos pacientes con edad comprendida entre los 18 y 90 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/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.

6.3. 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
 - 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: 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.
- Antecedentes de diabetes mellitus
- Antecedentes de hipertensión arterial
- Antecedentes de dislipemia
- Antecedentes de insuficiencia renal
- Antecedentes de eventos cerebrovasculares
- Antecedentes de evento cardiovascular previo
- Antecedentes de obesidad
- Antecedentes de tabaquismo o tabaquismo activo
- Antecedentes gastrointestinales:
 - Hemorragia digestiva
 - Neoplasia digestiva
 - Angiodisplasia
 - Úlcera péptica
 - Diverticulosis
- 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
 - Hemorragia por Dieulafoy. Código indefinido
- Tratamiento farmacológico concomitante:
 - Anticoagulantes
 - Acenocumarol
 - Apixabán
 - Rivaroxabán
 - AINE
 - Coxib
 - Glucocorticoides
 - IBP
 - Anti-H2
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

-Anemia ferropénica

-Inicio de tratamiento con hierro en el seguimiento

-Otros eventos hemorrágicos:

-Muerte por cualquier causa.

6.4. 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 k 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.

1.5. 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.

1.6. 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.

6.7. 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.

7. RESULTADOS

Contamos para el estudio con 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.

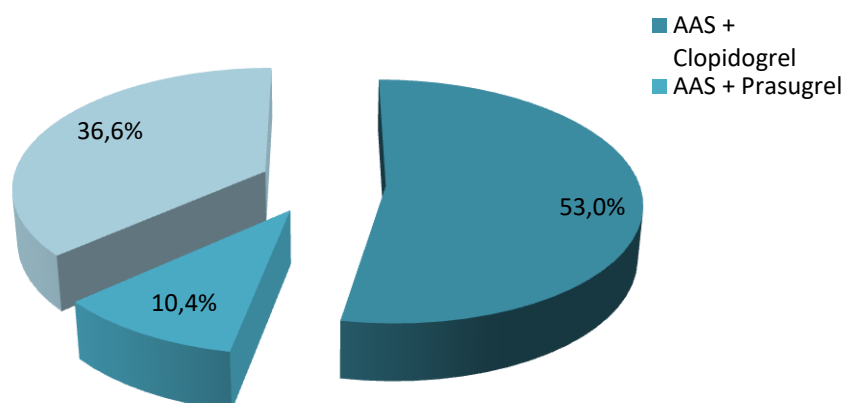


Figura 1. Distribución de los pacientes según pauta de tratamiento

7.1. Variables demográficas

Un 79,0% de los pacientes (561/710) son hombres y un 21,0% mujeres (149/710). La edad media es de $66,9 \pm 12,6$ años, con un rango de 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	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

7.2. Variables referentes al evento cardiovascular índice

En la mayoría de los pacientes (42,1%) el evento cardiovascular hace referencia a SCA con Elevación del ST (SCACEST), tal y como se observa en la **Figura 2**.

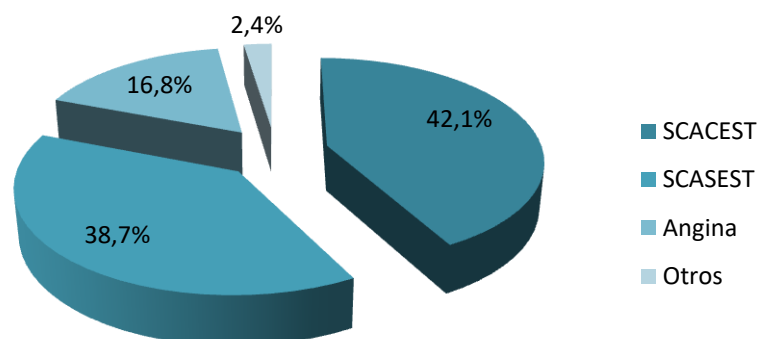


Figura 2. Distribución de los pacientes según tipo de SCA

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

7.3. Variables referentes a la comorbilidad del paciente

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

El índice medio de comorbilidad de Charlson 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 que consume clopidogrel tiene alta comorbilidad respecto al 31,1% de los pacientes que inician tratamiento con AAS asociado a ticagrelor o prasugrel.

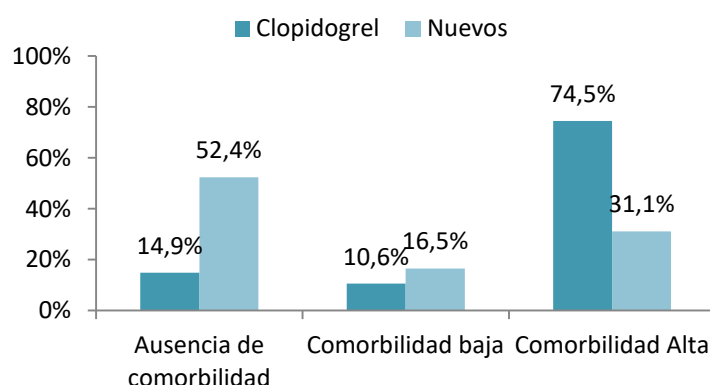


Figura 3. Comorbilidad de los pacientes según terapia ($p < 0,001$)

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 gastrointestinales.

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 gastrointestinales), 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 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.

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 (471,0)	250,7 (587,3)	144,3 (111,5)	0,344
Saturación transferrina	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

7.4. 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). Observándose una ligera tendencia de mayor riesgo en el grupo de clopidogrel que podría confirmarse con un mayor tamaño muestral.

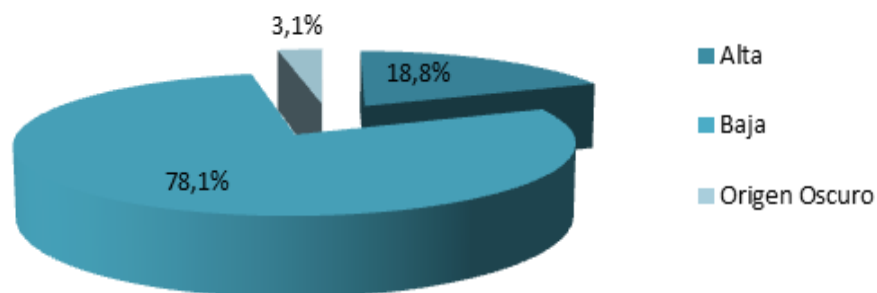


Figura 4. Tipo de hemorragia durante el seguimiento.

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, retiran prasugrel e inician con clopidogrel o ticagrelor. Un 43,8% (14/32) suspenden la terapia antiplaquetaria dual, la distribución del fármaco o fármacos que suspenden se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 7**). Sobre los pacientes que suspenden el 64,3% reinicia posteriormente.

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 los meses de seguimiento sólo 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

7.5. Variables relacionadas con eventos en el seguimiento

El periodo medio de seguimiento de los pacientes a estudio es de 12,2±5,1 meses, con un rango de 0-15 meses. En cuanto a los eventos durante el seguimiento sólo 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 menor frecuencia de eventos 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 ($p=0,475$), 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.

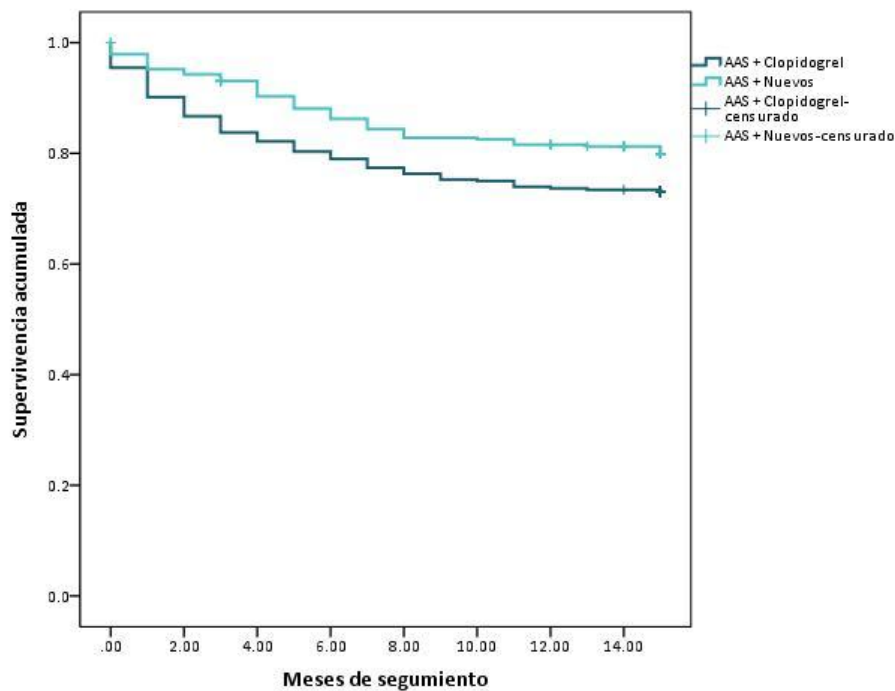


Figura 5. Curva de supervivencia para “evento GI” según terapia

Tras ajustar el tipo de evento (mayor o menor) por las variables confusoras determinadas en el análisis bivalente previo, vemos cómo la significación no se mantienen 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.

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel fueron el 53% frente a los que recibieron aspirina con los nuevos antiagregantes (10,4% con prasugrel frente a 36,6% con ticagrelor).

Desde el punto de vista de las características demográficas de nuestra muestra, la edad media fue de 66,9 años, siendo significativamente superior en los que consumen clopidogrel (71,3 años frente a 61,9, $p<0,001$). Esto está probablemente relacionado con el mayor riesgo de sangrado global de los nuevos antiplaquetarios evidenciado en los estudios de registro^{9, 10} que lleva a los facultativos a prescribirlos en pacientes más jóvenes, ya que habitualmente tienen menos comorbilidades y menos tratamientos. Así mismo, la mayor parte de los pacientes son varones (79%) probablemente por el mayor riesgo cardiovascular existente en el sexo masculino que además se traduce en medidas terapéuticas más agresivas.

Respecto a la comorbilidad, llama la atención que es significativamente superior en el grupo de clopidogrel, donde el 74,5% de estos pacientes tienen una comorbilidad alta según el índice de Charlson, mientras que la mayor parte –el 52,4%– de los pacientes que inician tratamiento con AAS y ticagrelor o prasugrel muestran ausencia de comorbilidad. De este modo, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, evento cerebrovascular, evento cardiovascular y tabaquismo activo, fue significativamente más frecuente en el grupo de clopidogrel ($p=0,009$ para la diabetes mellitus, $p<0,001$ para el resto de variables). Para entender estos resultados, nuevamente hay que recordar los estudios de registro, especialmente el estudio TRITON⁹, en el que en el grupo de pacientes de edad avanzada o con evento cerebrovascular previo se evidenció un incremento del riesgo de sangrado, por lo que en la actualidad es una contraindicación su uso este subgrupo de pacientes.

Por ello y por otros estudios posteriores que señalan mayor riesgo de efectos adversos de los nuevos antiagregantes¹¹, en la práctica clínica habitual suelen utilizarse en pacientes muy seleccionados y con pocas comorbilidades si bien, paradójicamente, estos son pacientes más jóvenes, menos complejos y con menor riesgo cardiovascular.

Durante el seguimiento, hasta un 95,4% de los pacientes incluidos en el estudio consumía algún fármaco concomitante asociado a un incremento del riesgo de hemorragia GI, observando diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento concomitante con anticoagulantes, que fue significativamente mayor en el grupo de clopidogrel (19,1% vs 2,7%, $p<0,001$). Esto podemos atribuirlo a que el tratamiento anticoagulante cuadruplica el riesgo de hemorragia GI⁵, lo cual lleva a administrar en este grupo de pacientes clopidogrel en vez de los nuevos antiagregantes para intentar minimizar los efectos adversos hemorrágicos. Por otra parte, el consumo concomitante de AINE y COXIB es más alto en los pacientes que consumen los nuevos antiagregantes previsiblemente porque la menor comorbilidad de estos pacientes hace disminuir las limitaciones farmacológicas que se llevan a cabo en otras condiciones.

Hay que destacar también que no hay diferencias estadísticamente significativas en el consumo de IBP entre los dos grupos, siendo muy elevado en ambos (91,5% en el de clopidogrel y 94,9% en el de los nuevos antiplaquetarios), lo que indica una correcta adherencia a las recomendaciones de las guías de prevención de hemorragia GI.

Centrándonos en el objetivo principal del estudio, si bien no hay diferencias significativas entre los antecedentes gastrointestinales previos de forma global, sí las hay respecto a la hemorragia digestiva, que es mayor entre el grupo que consumía clopidogrel (11,2% frente a 6%) y, también, destacan unos niveles medios previos de hemoglobina, hematocrito y saturación de transferrina inferiores en estos pacientes. Podemos deducir que otro de los factores que pudo influir a la hora de indicar tratamiento con clopidogrel fue la mayor incidencia de hemorragia digestiva previa.

En cuanto a los eventos GI mayores en el seguimiento (considerando estos como cualquier tipo de hemorragia digestiva que implique hospitalización), el 4,5% (32/710) de los pacientes requirió ingreso en el seguimiento por hemorragia digestiva sin observarse diferencias entre los grupos a estudio. Esto podría deberse a que quizá el riesgo de sangrado GI es similar en los pacientes que consumen clopidogrel y nuevos antiagregantes, pero son necesarios más estudios para confirmarlo (el 5,1% de los pacientes con clopidogrel y el 3,9% de los pacientes con nuevos antiplaquetarios, $p=0,475$). De los pacientes que presentaron hemorragia digestiva, únicamente en el 6,3% (2/32) se modificó el tratamiento (retiraron prasugrel e iniciaron clopidogrel o ticagrelor lo que podría deberse a la existencia de estudios previos que relacionan el prasugrel con mayores tasas de sangrado respecto a los otros dos^{11, 16}). Se suspendió la terapia antiplaquetaria dual en el 43,8%, y de estos últimos, en el 64,3% se reinició posteriormente.

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 significativas y graves para el paciente

Tras los meses de seguimiento, tan solo un 21,9% de los pacientes con HD suspendió la antiagregación (el 33,3% de los pacientes con HDA y el 16% de los pacientes con HDB). En este sentido, faltan estudios que evalúen la actitud a seguir en los pacientes con doble antiagregación que presentan hemorragia digestiva. No está claro en qué casos interrumpir el tratamiento ni el tiempo de interrupción. También falta evidencia sobre el beneficio de modificar la pauta de antiagregación y cómo hacerlo.

Otro dato a destacar es el hecho de que todos los pacientes que consumían clopidogrel recibían IBP como tratamiento concomitante en el momento de la hemorragia pero sólo el 53,8% de los que consumían los nuevos fármacos lo tomaban por lo que en una segunda fase sería interesante analizar si en el grupo de pacientes con IBP, se ha producido un mayor número de HDB con respecto al grupo sin IBP, donde podría predominar la HDA, algo que ya se ha evidenciado en estudio previos.

Por otra parte, si atendemos a otras variables relacionadas con eventos en el seguimiento sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la que respecta a la anemia, que es superior en el grupo de pacientes con terapia clásica. La anemia es más pronunciada tanto previamente al evento CV como a lo largo del año de seguimiento. Sin embargo, tras ajustar por las variables confusoras (edad, comorbilidades, terapia anticoagulante y riesgo GI) no se mantiene esta significación. Esto va en la línea de lo concluido por *Beigel et al* en cuyo estudio también se encontró una mayor incidencia de efectos mayores adversos (incluyendo hemorragia) en el grupo de los nuevos antiagregantes siendo este de edad media más avanzada que el de clopidogrel. Al igual que en nuestro estudio, la significación estadística se perdía al ajustar por factores de confusión¹³.

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.

Finalmente, tenemos que resaltar las limitaciones que tiene el estudio. Como ya hemos comentado a lo largo de la discusión, se trata de dos cohortes muy diferenciadas en cuanto a sus características. Esto supone un sesgo importante en cuanto a que los pacientes más añosos y con mayor comorbilidad tienen de entrada un riesgo de hemorragia digestiva superior que los pacientes más jóvenes y sanos. Además, el grupo de clopidogrel tenía más antecedentes personales de hemorragia digestiva. Todo esto, en última instancia, podría suponer un sesgo, si bien al ajustar por comorbilidades no se encuentran diferencias. Además, nuestra muestra es limitada, puesto que, a pesar de haberse estudiado 710 pacientes, únicamente se han detectado 32 eventos gastrointestinales mayores. En último lugar, nuestro estudio se compone predominantemente de hombres (561/710), por lo que sería conveniente llevar a cabo estudios que incluyeran mayor número de mujeres para determinar posibles diferencias en cuanto a sexo.

9. CONCLUSIONES

Al igual que en otros estudios publicados con anterioridad, podemos afirmar que el clopidogrel tiende a prescribirse en mayor medida a pacientes mayores y con comorbilidades, en contraposición a los nuevos agentes antiplaquetarios que se reserva para personas más jóvenes y sanas.

En este contexto, y una vez ajustados los factores de confusión, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eventos hemorrágicos adversos mayores ni menores entre los pacientes tratados con clopidogrel y los que consumían ticagrelor o prasugrel por lo que quizá pueda plantearse la utilización de nuevos antiagregantes en pacientes menos seleccionados y con más comorbilidades, ya que son los que más pueden beneficiarse del efecto cardiovascular. 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.

No obstante, son necesarios más estudios que investiguen especialmente la seguridad desde el punto de vista hemorrágico del ticagrelor y el prasugrel y su relación riesgo-beneficio.

10. 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, 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 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. 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. 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 Heart 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 Heart 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 P2Y₁₂ 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 MM, 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.

11. ANEXOS

Anexo 1

Definiciones de hemorragia en los estudios cardiológicos

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

Trial	Bleeding Definition
TIMI ^{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, ³⁶ 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>

STEEPLE ²¹	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
	Major bleeding
	Fatal bleeding
	Retroperitoneal, intracranial, or intraocular bleeding
PLATO ²⁴	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
GRACE ^{10,21}	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
	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
REPLACE-2/ ISAR-REACT 3 ²⁵	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
REPLACE-2/ ISAR-REACT 3 ²⁵	Major
	Requiring a transfusion of ≥ 2 U PRBCs
	Resulting in a decrease in hematocrit of $\geq 10\%$
	Occurring intracerebrally
	Resulting in stroke or death
	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

ESSENCE ²⁷	Minor	Overt bleeding not meeting criteria for major bleeding
	Major	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)
Amlani et al ²⁸		Bleeding requiring transfusion of ≥ 2 U RBCs or equivalent of whole blood
	Minor	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
	Major	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

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.