



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica
(BMBIC)

Línea de Investigación: Investigación Clínica

Universidad de Sevilla (España)

**TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CRUCE
ENTRE ANTIAGREGANTES**

Memoria para optar al grado de Doctora por la Universidad de Sevilla

Emilia Blanco Ponce

Sevilla, 2019



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Prof. Dr. D. **JUAN RAMÓN LACALLE REMIGIO**, Catedrático de la Universidad de Sevilla adscrito al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, como Tutor, y

Prof. Dr. D. **ÁNGEL VILCHES ARENAS**, Profesor Titular de Universidad (V) adscrito al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, Dr. D. **MANUEL ALMENDRO DELIA**, Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y Dr. D. **JUAN CARLOS GARCÍA RUBIRA**, Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla como Directores,

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que presenta Doña **Emilia Blanco Ponce** titulado **“TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES”** ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne el contenido y rigor científico para ser depositado y defendido como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctora por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expiden y firman del presente documento de certificación en Sevilla a seis de noviembre de dos mil diecinueve.

Fdo.: D. Juan Ramón Lacalle Remigio

Tutor

Fdo.: D. Manuel Almendro Delia

Director

Fdo.: D. Ángel Vilches Arenas

Director

Fdo.: D. Juan Carlos García Rubira

Director

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que a lo largo del camino han ofrecido un pedacito de su tiempo para que este proyecto finalmente vea la luz, espero que estas líneas sirvan para agradecer su labor.

A mis padres por su apoyo incondicional, es difícil expresar con palabras mi inmensa gratitud por su esfuerzo, por su cariño y su apoyo, con estas páginas hoy finalizo un proyecto académico y de vida. A mis tías, Esperanza y Tenti, por su cariño y hospitalidad, por abrirme de par en par la puerta de su casa en cada escapada a Sevilla.

Sin pasar por alto el trabajo de mis directores (Ángel, Manolo y Juan Carlos) que pese a la distancia que nos ha acompañado durante este largo camino, siempre han arrojado su rayo de luz con su apoyo y motivación para continuar trabajado pese a las adversidades de la vida que nos han acompañado.

Y como no, agradecer a todos aquellos que conforman y conformaron la que durante muchos años ha sido mi segunda casa, el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla con Rafael Hidalgo como máximo representante, por permitirme continuar investigando y colaborando en el conocimiento de la cardiopatía isquémica. Tengo que decir que siempre he percibido una gran acogida y afecto por parte de todo el personal del servicio. Una mención especial merecen los residentes de cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, especialmente a Michel Buitrón, Luis Madrona, Álvaro Izquierdo y María José Cristo que colaboraron aportando su granito de arena en este trabajo.

Agradecer al servicio de Cardiología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, donde he crecido personal y profesionalmente en los últimos años y a Fernando Worner por su entusiasmo por la investigación como fuente de inspiración.

Agradecer a Josep Ramón Marsal su ayuda en la elaboración de la estadística, sin duda mi talón de Aquiles.

Y en último lugar y no menos importante, a Iñigo Hernández, compañero de días de encierro y desconsuelo, por su ayuda excepcional, por tu apoyo en los momentos de desesperación, por darme el empujón para que estas hojas cobren un sentido.

A todos y muchos más, GRACIAS.

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico o aspirina

AcICr: Aclaramiento de creatinina

ADP: Adenosin bifosfato

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AP: Antecedente personal

AVC: Accidente cerebrovascular

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

CPK: Creatina fosfoquinasa

DAPT: Doble antiagregación plaquetaria

DC: Dosis de carga

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: European Society of Cardiology

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FWW: Factor de von Willebrand

GP: Glicoproteína

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

HR: Hazard ratio o razón de riesgos.

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IMC: Índice de masa corporal

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

LSN: Límite superior de la normalidad

MACE: Evento cardiovascular mayor

NACE: Evento clínico adverso neto

ON: Óxido nítrico

OR: Odds ratio

p: Valor de significación

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

TCI: Tronco común izquierdo

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TXA2: Tromboxano A2

UCC: Unidad de críticos cardiológicos

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
ABREVIATURAS	3
ÍNDICE.....	5
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	11
I. INTRODUCCIÓN	14
1. Justificación de la antiagregación plaquetaria en el síndrome coronario agudo	14
1.1 Síndrome coronario agudo (SCA): definición, clasificación y fisiopatología.....	14
1.2 Fisiología de la agregación plaquetaria en el seno del SCA	18
2. La terapia antiagregante: pilar del tratamiento del SCA	24
2.1. Fármacos antiagregantes.....	24
2.2. Inhibidores del receptor del ADP P2Y ₁₂	26
2.3. Posicionamiento actual de las guías de práctica clínica sobre la terapia antiagregante en el SCA.....	31
2.4. Nuevas estrategias en la antiagregación plaquetaria en el SCA: Cruce o "Switching" entre antiagregantes	32
3. El sangrado como factor pronóstico.....	49
3.1. Incidencia y repercusión clínica de la hemorragia en el SCA.....	49
3.2. Implicaciones pronósticas de los sangrados	50
3.3. Clasificaciones de los sangrados en el SCA	52
3.4. Estratificación del riesgo de sangrado	54
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	58

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	61
IV. OBJETIVOS	63
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	65
1. Tipo de estudio	65
2. Ámbito del estudio.....	65
3. Periodo de estudio.....	65
4. Población y muestra	65
5. Intervención: algoritmo local de tratamiento antitrombótico en el SCA.	67
6. Fuentes de información	71
7. Aspectos éticos	71
8. Definición de variables.....	73
9. Análisis estadístico	92
VI. RESULTADOS.....	95
1.) Análisis descriptivo de la muestra	95
1.1. Características basales de la población a estudio.....	95
1.2. Forma de presentación del SCA y evolución clínica.....	97
1.3. Eventos adversos en el seguimiento.....	104
2.) Descripción del tratamiento antitrombótico	107
3.) Descripción del cruce entre antiagregantes	108
4.) Análisis del cruce entre antiagregantes	112
4.1. Análisis por grupos de tratamiento (No cruce vs Cruce)	112
4.2. Eventos intrahospitalarios según grupo de tratamiento	119
4.3. Eventos al mes de seguimiento según grupo de tratamiento	120
4.4. Eventos al año de seguimiento según grupo de tratamiento.....	121

4.5. Incidencia acumulada ajustada de eventos adversos en el tiempo de seguimiento anual.....	122
5.) Predictores de cruce entre antiagregantes	129
5.1. Identificación de los hipotéticos predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento.....	129
5.2. Modelo final de los predictores de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento.....	135
6.) Descripción de los sangrados.....	136
6.1. Descriptivo de los sangrados totales (anual)	136
6.2. Sangrados Intrahospitalarios	136
6.3. Sangrados ambulatorios	137
7.) Predictores de sangrado mayor.....	137
7.1. Análisis de los hipotéticos predictores de tiempo hasta que se produce sangrado mayor en cualquier instante del seguimiento.....	137
7.2. Modelo final de predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor en cualquier instante del seguimiento.....	144
VI. DISCUSIÓN	147
1.) Limitaciones y fortalezas.....	147
2.) Principales hallazgos.....	152
2.1. Tratamiento antitrombótico durante el evento inicial.....	152
2.2. Evaluación del Cruce entre antiagregantes	152
2.3. Sangrados.....	155
2.4. Características de la población estudiada.....	156
3.) Comparación con la literatura	158
3.1. Tratamiento antitrombótico en el SCA.....	158

3.2.	Cruce entre antiagregantes: Descripción y predictores	160
3.3.	Eventos hemorrágicos en el SCA.....	166
3.4.	Predictores de sangrado en el SCA	168
3.5.	Características de la cohorte estudiada.....	174
	4.) Aplicabilidad.....	177
	VIII. CONCLUSIONES	180
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	182
	IX. ANEXOS.....	205
	Anexo 1. Resolución del comité ético.....	205
	Anexo 2. Formulario de consentimiento	211

RESUMEN

Introducción. La doble antiagregación (DAPT) es un pilar fundamental del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA). Sin embargo, la eficacia y seguridad de cambio entre los antagonistas del receptor del ADP P2Y₁₂ en pacientes con SCA es poco conocida. El objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad del cruce entre antiagregantes en términos de sangrado mayor en pacientes con SCA.

Material y método. Estudio observacional de cohortes prospectivo y monocéntrico. Se incluyeron 246 pacientes consecutivos con SCA tipo 1 ingresados en Unidad de Críticos Cardiológicos entre el 27 de febrero de 2015 al 31 de mayo de 2016. Se excluyeron pacientes con necesidad de revascularización quirúrgica durante el evento índice y pacientes que no recibían un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ al alta hospitalaria. Un análisis de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para determinar los predictores asociados con el tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor (BARC ≥ 3) y la realización del cruce entre antiagregantes al año de seguimiento.

Resultados. El cruce entre antiagregantes se produjo en 122 pacientes (49,6%). Los pacientes con cruce fueron más jóvenes, presentaron mejor función renal, menor puntuación de riesgo isquémico (GRACE), menor antecedente personal de arritmia cardíaca, más uso de fibrinolítico en el SCACEST y más implante de stent farmacoactivo. Se observó una menor tasa del evento cardiovascular mayor (MACE) (10,7% [IC 95%: 5,2-16,1] vs 20,2% [IC 95%: 13,1-27,2]; p=0,039) en el grupo cruce, a expensas de una reducción significativa de la mortalidad (4,1% [IC 95%: 1,3-9,3] vs 12,9 % [IC 95%: 7,0-18,8]; p=0,013). Los predictores contrarios al cruce fueron la edad (HR: 0,97; IC 95%:0,95-0,98; p=0,00005) y el uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes. 112 pacientes (45,5%) presentaron un evento hemorrágico en algún momento del seguimiento. La incidencia de sangrado mayor fue 8,5%. El sangrado gastrointestinal fue el sangrado mayor más frecuente. No se observaron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor cruda (no cruce 10,5% [IC 95%: 5,1-15,9] vs 6,6% [IC 95%: 1,8-11,4]; p=0,270) ni ajustada entre los grupos de tratamiento. La mayor puntuación en la escala de riesgo CRUSADE (HR: 1,05; IC 95%: 1,03-1,08; p=0,00005) y la anticoagulación al

alta (HR: 5,07; IC 95%: 1,11-23,14; $p=0,010$) fueron predictores de riesgo de tiempo hasta el sangrado mayor en el seguimiento. El pretratamiento fue un predictor protector de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor (HR: 0,32; IC 95%: 0,13-0,83; $p=0.019$). El cruce entre antiagregante no se estableció como un predictor de sangrado mayor.

Conclusiones. El cruce entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ en pacientes con SCA no se asoció con un mayor riesgo de sangrado mayor en la población analizada. Sin embargo, el aumento de la puntuación en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE y el tratamiento anticoagulante al alta fueron predictores de riesgo de sangrado mayor y el pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ fue un factor protector de sangrado mayor en la población analizada.

Palabras clave: Cruce, Inhibidores P2Y₁₂, Síndrome coronario agudo, Sangrados.

ABSTRACT

Aims. Dual antiplatelet therapy (DAPT) is a cornerstone for the management of patients with acute coronary syndrome (ACS). However, the efficacy and safety of switching between P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors in patients with ACS remain unclear. We assessed the safety of switching between P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors in terms of major bleeding in patients with ACS.

Methods. Observational, prospective, monocenter registry study. A total of 246 consecutive patients after admission by ACS in acute cardiac care unit were enrolled from 27 February 2015 to 31 May 2016. Cox proportional hazard regression modeling was used to determine clinical factors associated with mayor bleeding (BARC ≥ 3) or switching antiplatelet strategy over a year period.

Results. Switching between P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors occurred in 122 patients (49.6%). The switching group patients were younger, better renal function, lower GRACE ischemic risk score, lower history of cardiac arrhythmia, more fibrinolytic use in the SCACEST and more pharmacoactive stent implantation. A lower rate of major cardiovascular event (MACE) was detected (10.7% [95% CI: 5.2-16.1] vs 20.2% [95% CI: 13.1-27.2]; p=0.039) in the switching group, at the expense mainly of mortality reduction (4.1% [95% CI: 1.3-9.3] vs 12.9% [95% CI: 7.0-18.8]; p=0.013). Predictors against switching were age (HR: 0.97; 95% CI: 0.95-0.98; p=0.00005) and the use of potent P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors. Bleeding occurred in 112 patients (45.5%) at follow-up. The incidence of major bleeding was 8.5%. Gastrointestinal bleeding was the most frequent major bleeding. No significant differences were observed in the crude rate of major bleeding (no switching group 10.5% [95% CI: 5.1-15.9] vs switching 6.6% [95% CI: 1.8-11.4]; p=0.270) or adjusted rate between treatment groups. The highest CRUSADE risk score (HR: 1.05; 95% CI: 1.03-1.08; p=0.0005) and anticoagulation at discharge (HR: 5.07; 95% CI: 1.11-23.14; p=0.010) they were risk predictors until major bleeding. Pretreatment was a protective predictor until the presentation of major bleeding (HR: 0.32; 95% CI: 0.13-0.83; p=0.019). Switching between antiplatelet will not be seen as a predictor of major bleeding.

Conclusions. Switching between P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors in patients with ACS is not associated with an increased risk of major bleeding in the population analyzed. However, the highest CRUSADE risk score and anticoagulation at discharge were predictors of major bleeding and de pretreatment with P2Y₁₂ ADP receptor inhibitors was a major bleeding protective factor in the population analyzed.

Keywords: Switching, P2Y₁₂ inhibitors, Acute coronary syndrome, Bleeding.

I. INTRODUCCIÓN

I.INTRODUCCIÓN

1. JUSTIFICACIÓN DE LA ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

1.1 SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA): DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.

1.1.1. Definición y clasificación de SCA

El síndrome coronario agudo (SCA) se define como el conjunto de entidades clínicas (la angina inestable, el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita de origen isquémica) producidas por la presencia de isquemia miocárdica aguda, de presentación brusca y cuyo síntoma principal es el dolor torácico (1). La isquemia miocárdica también puede expresarse con síntomas menos típicos como la disnea aguda, la epigastralgia, el síncope e incluso la muerte súbita.

La isquemia miocárdica se produce como consecuencia de un desbalance entre la oferta de oxígeno proporcionada por la circulación arterial coronaria y la demanda de oxígeno de los miocardiocitos. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio en el SCA se debe a una interrupción brusca del flujo coronario total o parcial, en la mayoría de los casos producida por una oclusión coronaria trombótica aguda. La reducción del flujo coronario produce inicialmente isquemia miocárdica, que mantenida en el tiempo conduce a la muerte de las células miocárdicas o necrosis (2).

Además de la presentación clínica, para establecer el diagnóstico de SCA será necesario la realización de pruebas complementarias que demuestren la existencia de isquemia aguda miocárdica. Según la expresión electrocardiográfica (orientativo del grado de obstrucción del flujo coronario) podemos clasificar los SCA en dos grupos: el

SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y sin elevación del segmento ST (SCASEST).

El SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) engloba al conjunto de pacientes con dolor torácico de características isquémicas (o equivalente anginoso) de más de 20 minutos de duración que presentan en el electrocardiograma (ECG) elevación del segmento ST $\geq 0.1\text{mV}$ en 2 o más derivaciones contiguas durante más de 30 minutos, salvo en V2-V3 en los que se requiere de elevación ST $\geq 0.25\text{ mV}$ en menores de 40 años o $\geq 0.2\text{ mV}$ en varones mayores de 40 años o elevación del ST $\geq 0.15\text{ mV}$ en mujeres o bloqueo de rama izquierda del haz de His de nueva aparición (3). La mayoría los SCACEST se producen como consecuencia de ruptura de una placa aterosclerótica que da lugar a la formación de un trombo oclusivo total de la arteria coronaria epicárdica. La extensión de la necrosis miocárdica dependerá fundamentalmente del tiempo que se mantenga ocluida la arteria coronaria. En consecuencia, la mayoría de los pacientes que se presentan como SCACEST presentarán finalmente un infarto agudo de miocardio (IAM), consistiendo el manejo inicial en la restauración emergente del flujo coronario mediante un procedimiento mecánico (intervencionismo coronario) o farmacológico (fibrinólisis) (4).

Sin embargo, el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) se define como la ausencia de elevación del segmento ST en el ECG, pudiendo presentar otras alteraciones electrocardiográficas del segmento ST o de la onda T, e incluso en ocasiones, un electrocardiograma normal. Las alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica aguda en el SCASEST se definen como descenso del segmento ST horizontal o descendiente $\geq 0,05\text{mV}$ en dos derivaciones contiguas o inversión de onda T $\geq 0,1\text{ mV}$ en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o cociente R/S > 1 de nueva aparición (3). El SCASEST se debe en su mayoría a una oclusión parcial de la arteria coronaria epicárdica, donde el dolor torácico anginoso se produce como consecuencia de la disminución del flujo coronario al miocardio dependiente. Según la existencia de elevación de biomarcadores de daño miocárdico como las troponinas o la creatina fosfoquinasa (CPK) se diferenciarán dos escenarios clínicos dentro del SCASEST, el infarto agudo de miocardio (elevación de

biomarcadores) y la angina inestable (sin elevación de biomarcadores). El manejo inicial en el SCASEST consiste en la terapia antiisquémica realizándose posteriormente o no revascularización coronaria (5).

El infarto agudo de miocardio se define como la muerte o necrosis de células miocárdicas como consecuencia de la isquemia miocárdica prolongada, confirmada mediante la determinación analítica de concentraciones elevadas de biomarcadores de lesión miocárdica, en concreto de la elevación de troponinas cardíacas en sangre (3). Es importante reseñar que la elevación de troponinas no refleja el mecanismo de lesión subyacente de lesión miocárdica (6,7). La *Tabla 1* resumen la clasificación de IAM (3).

Tabla 1. Clasificación del infarto agudo de miocardio según la cuarta definición universal de infarto (3).

IAM tipo 1 o espontáneo
Se produce en relación con enfermedad coronaria aterosclerótica como consecuencia de la rotura, erosión, ulceración, fisura de una placa aterosclerótica que tiene como consecuencia a la creación de un trombo intraluminal que disminuye el flujo sanguíneo.
IAM tipo 2 o secundario
Lesión miocárdica con necrosis producida como consecuencia de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio. Situaciones que conllevan dicho desequilibrio son las taquiarritmias, la anemia, la insuficiencia respiratoria severa, el vasoespasma coronario o la hipotensión arterial.
IAM tipo 3 o con resultado de muerte
Pacientes que presentan síntomas sugestivos y alteraciones electrocardiográficas sugestivos de isquemia, que ocurra antes de poderse confirmar mediante la demostración de elevación de las concentraciones plasmáticas de los niveles de biomarcadores de necrosis miocárdica.
IAM tipo 4 o relacionado con procedimientos de revascularización percutánea
4a: relacionado con el intervencionismo coronario
4b: trombosis de stent
IAM tipo 5 o relacionado con procedimientos de revascularización coronaria quirúrgica

1.1.2. Etiopatogenia del SCA: la aterosclerosis coronaria como causa principal del SCA

La aterosclerosis coronaria complicada es la causa principal de la mayoría de los SCA (8). La rotura o erosión de la placa de ateroma provoca la exposición de material trombogénico rico en colesterol de la matriz subendotelial y la liberación de mediadores que entran en contacto con proteínas expresadas en la superficie de las plaquetas que provocando la adhesión, activación y agregación plaquetaria y la transformación del fibrinógeno en fibrina dando lugar a la trombosis arterial in situ (9).

La trombosis es el mecanismo principal de la transformación de la aterosclerosis crónica silente o estable en un evento coronario agudo (10). La importancia de los fenómenos trombóticos dentro de la fisiopatología del SCA justifica el uso de agentes antitrombóticos (antiagregantes plaquetarios, los anticoagulantes y en ocasiones los fibrinolíticos) para tratamiento y prevención de nuevos eventos trombóticos en los pacientes que sufren un SCA.

Las causas no ateroscleróticas del SCA son menos frecuentes y engloban aquellas situaciones que condicionan una disminución del flujo coronario (la disección coronaria espontánea y el vasoespasma coronario) o un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio (taquicardia, anemia, fiebre, hipotensión, etc.) (11).

En segundo lugar, la actividad plaquetaria post-intervencionismo es un factor de riesgo de complicaciones trombóticas consecuencia de la realización de procedimientos invasivos cardiovasculares (12,13). Tras el implante de dispositivos intravasculares no endotelizados (stents coronarios) se produce la activación y adhesión plaquetaria como respuesta a la pérdida del endotelio vascular (la barrera natural protectora) (14). En la actualidad, el intervencionismo coronario percutáneo constituye eje principal del manejo de la cardiopatía isquémica aguda. El uso de la antiagregación plaquetaria se establece como indispensable para la prevención de fenómenos trombóticos asociados al stent coronario (trombosis de stent) así como para el control de los fenómenos protrombóticos asociados a la placa de ateroma (15,16).

1.2 FISIOLÓGÍA DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA EN EL SENO DEL SCA

Las plaquetas son células anucleadas metabólicamente activas originadas de la fragmentación de los megacariocitos en la médula ósea. La vida media de las plaquetas circulantes oscila entre 7 a 10 días. Las plaquetas circulan por el torrente sanguíneo en estado inactivo o de reposo. Sin embargo, las plaquetas se activan rápidamente en respuesta ante una lesión en la pared del vascular, alteraciones en el flujo sanguíneo, estrés de cizallamiento sobre la pared vascular y/o estímulos bioquímicos. La activación y reclutamiento plaquetario conlleva la formación de tapones hemostáticos que se adhieren a la pared del vaso y la secreción de mediadores que provocan el reclutamiento y la activación de plaquetas adicionales. Mediante estas acciones, las plaquetas desarrollan un rol fundamental dentro de la patobiología vascular manteniendo la integridad vascular y constituyendo una pieza clave dentro de la hemostasia (2).

Sin embargo, las plaquetas realizan otras funciones menos conocidas como es su participación como agente de la inmunidad innata. La activación plaquetaria estimula la producción de prostaglandinas proagregatorias y de varios productos de lipoxigenasa que modularán la respuesta inmunitaria (17).

1.2.1. Plaquetas y hemostasia

Las plaquetas constituyen el primer eslabón de la hemostasia primaria. La principal función de las plaquetas es la prevención y control de la hemorragia tras un daño vascular secundario a un trauma tisular. Las plaquetas mediante la formación del trombo tienen como objetivo sellar el origen de la hemorragia y evitar la pérdida hemática. Además del cierre temporal de la herida, las plaquetas median en la formación de un trombo estable y contribuyen a la cicatrización y regeneración del tejido dañado (18).

El endotelio vascular es la barrera hemostática que separa la sangre de los componentes protombótico de la pared vascular. La lesión de la capa íntima vascular provoca exposición de sustancias protrombogénicas, que podrán en marcha los mecanismos de activación de la hemostasia primaria mediante la activación de las plaquetas circulantes en reposo. La activación de las plaquetas fomenta la síntesis y

activación de la trombina; y posterior formación de fibrina, componente fundamental del trombo hemostático (19).

La adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular constituye la primera fase de activación y agregación plaquetaria. La activación plaquetaria en los puntos de daño vascular está mediada principalmente por la interacción del colágeno con el dominio A3 del Factor de von Willebrand (FVW) y de éste con el receptor de la glicoproteína (GP) Ib α (principal región de unión del complejo plaquetario GPIb/IX/V) a través del dominio A1. Sin embargo, la activación GPIb α -FVW no conlleva una adhesión plaquetaria irreversible, pero mantiene a las plaquetas en estrecho contacto con el endotelio (20).

La activación de plaquetas provoca la expresión de varias proteínas receptoras transmembrana que refuerzan las interacciones de las plaquetas con la matriz endotelial y con las plaquetas vecinas. Los receptores plaquetarios GPIa/IIa (integrina $\alpha 2\beta 1$) y GPVI promueven la adhesión firme al colágeno de la matriz endotelial de las plaquetas e inducen la activación/agregación de más plaquetas. Adicionalmente otras moléculas como la fibronectina, la laminina, la vitronectina y la trombospondina también contribuyen a la adhesión plaquetaria (21).

Independientemente del desencadenante, la agregación plaquetaria se regula en la parte final mediante la activación del receptor plaquetario GPIIb/IIIa ($\alpha IIb\beta 3$), la proteína más abundante en la superficie de las plaquetas. El fibrinógeno (de origen plasmático o plaquetario) es el ligando principal para el receptor GPIIb/IIIa. La estructura dimérica del fibrinógeno permite su interacción con dos plaquetas al mismo tiempo, lo que favorece la agregación plaquetaria. Por lo tanto, el trombo crece a medida que el GPIIb/IIIa activado captura nuevas plaquetas por medio de fibrinógeno. Otros ligandos para GPIIb/IIIa que participan en la agregación plaquetaria, aunque en menor medida, son FVW, fibronectina y vitronectina (22,23). Además de la agregación plaquetaria, el reclutamiento adicional de otras células sanguíneas circulantes (glóbulos rojos y leucocitos) contribuye a la expansión y crecimiento del trombo al quedar atrapadas en el mismo.

La adhesión y la activación de las plaquetas, en concurrencia con la lisis de glóbulos rojos, conducen a la liberación local de agonistas plaquetarios, adenosín

difosfato (ADP) y tromboxano A₂ (TXA₂). La liberación local de ADP y TXA₂ en combinación con trombina generada dan lugar al reclutamiento adicional de más plaquetas circulantes. El ADP, TXA₂ y trombina, los tres principales agonistas plaquetarios, activan la vía final común de acción a través de los receptores acoplados a proteína G, que conducen un cambio conformacional de la plaqueta y la liberación del contenido de gránulos plaquetarios, que unido a la exposición de una superficie procoagulante, amplifican y perpetúan el proceso protrombótico. El cambio de forma de plaquetas es un requisito previo para la secreción óptima de gránulos y para las interacciones plaquetas-matriz, plaquetas-plaquetas y el anclaje. La secreción de gránulos conduce a la liberación local de ADP/ATP, serotonina, proteínas de adhesión dependientes de calcio (por ejemplo, fibrinógeno, fibronectina, FvW, trombospondina, vitronectina, selectina P, integrina α IIb β 3) y factores de coagulación (factor V, factor XI, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, plasminógeno, proteína S), los cuales contribuirán a amplificar la respuesta trombótica (18,24).

En concreto, los gránulos α contienen fibronectina, trombospondina, FvW, plasminógeno y selectina P, que, una vez liberados, mejoran los procesos de adhesión, a la vez que promueven las interacciones célula-célula. Los gránulos densos contienen altas concentraciones de serotonina y adenosin-5-difosfato (ADP), que promueven el reclutamiento adicional de plaquetas al tapón plaquetario a través de interacciones ligando-receptor en la superficie plaquetaria específica de estos agonistas (25).

La unión de ADP a los receptores purinérgicos de la superficie de las plaquetas conduce a una mayor formación de TXA₂, fosforilación de proteínas, un aumento del calcio citosólico y un cambio en la forma de las plaquetas. Hasta la fecha, existen al menos dos receptores del ADP acoplados a proteína G conocidos, P₂Y₁ y P₂Y₁₂, localizados en la superficie de las plaquetas. La activación de ambos receptores (P₂Y₁ y P₂Y₁₂) es necesaria para una activación plaquetaria óptima (25).

Por otro lado, las plaquetas activadas exteriorizan la fosfatidilserina, convirtiéndose en un sustrato para los complejos cofactor/enzima de coagulación VIIa/IXa y Va/Xa, teniendo así una importancia crítica para conducir las reacciones procoagulantes mediante la activación de la vía de la coagulación intrínseca (26).

Además de la activación de la vía intrínseca de la coagulación mediada por la activación, adhesión y agregación plaquetaria, la adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular vascular dañada pone en marcha la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. La activación de la vía extrínseca de la coagulación se produce tras la liberación del factor tisular por el endotelio dañado y la activación factores de coagulación VII/VIIa que dan lugar que da lugar a la conversión de protombina en trombina (vía final común de la cascada de la coagulación) y fibrinógeno en fibrina (27).

Tras la adhesión estable al endotelio dañado y la activación plaquetaria, la liberación de mediadores plaquetarios estimula la cicatrización y la reparación de tejidos mediante el reclutamiento de fibroblastos y células inmunes (18,23).

1.2.2. Plaquetas y aterosclerosis

Más allá de las funciones conocidas como promotor de la trombosis y su papel en la hemostasia vascular, las plaquetas también desempeñan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis coronaria, en la fisiopatología del SCA y los eventos cerebrovasculares, contribuyendo a la formación y progresión de las placas ateroscleróticas y formando parte de la respuesta inflamatoria como "trigger" o potenciador del desarrollo del aterosclerosis (28,29).

La aterosclerosis es considerada como una enfermedad inflamatoria crónica, en la cual, la formación de placas ateroscleróticas se desarrolla durante años. En fases tempranas de la enfermedad, las plaquetas actúan como mediadoras necesarias mediante la liberación de factores de crecimiento que dan lugar a hiperplasia intimal vascular favoreciendo junto con la disfunción endotelial el desarrollo y progresión de las lesiones aterotrombóticas. Las plaquetas liberan quimiocinas y precursores que desencadenan el reclutamiento aterogénico de células vasculares. Además, las plaquetas modulan procesos como la angiogénesis, el metabolismo de las lipoproteínas e inducen secreción de quimiocina por células endoteliales y otras células vasculares (30).

En fases más tardías de la enfermedad aterosclerótica, las plaquetas actúan facilitando la formación de las placa ateroscleróticas mediante mecanismos

dependientes de P-selectina y desencadenando en las complicaciones trombóticas agudas (23).

La enfermedad aterosclerótica puede permanecer en fase estable o silente durante años. El evento agudo se produce como consecuencia de la erosión o ruptura de la placa aterosclerótica que dará lugar a la activación y agregación plaquetar y la liberación de mediadores bioquímicos en los puntos de ruptura que desencadenarán la formación de trombos y precipitarán la enfermedad aterotrombótica (31).

La ruptura de la placa aterosclerótica vulnerable es responsable de aproximadamente el 75% de los trombos coronarios que dan lugar a un infarto de miocardio o la muerte (32).

Por otro lado, la exposición crónica a los factores de riesgo sistémicos como la diabetes mellitus, la dislipemia o la hipertensión arterial, condiciona que, pese a la preservación de la integridad de la barrera endotelial, el endotelio sea disfuncionante alterándose sus propiedades antitrombóticas/trombolíticas (33). El endotelio disfuncionante expresa en la superficie vascular moléculas de adhesión plaquetaria, como la fibronectina, la ICAM-1, la P-selectina, la E-selectina, la integrina $\alpha v\beta 3$ y el F₁VW (24,34).

Además, la GPIIb/IIIa posee sitios de unión para el antígeno de macrófago de integrina leucocitaria (MAC-1) y la P-selectina favoreciendo la activación de más plaquetas y el reclutamiento de leucocitos, perpetuando aún más el proceso aterosclerótico y trombótico (21).

1.2.3. Inhibición de la función plaquetaria por el endotelio

En la inhibición de la función plaquetaria están implicadas diferentes vías. Concretamente, el óxido nítrico, los S-nitrosotioles, la adenosina bifosfatasa endotelial (ADPasa), prostaciclina y la glutatión peroxidasa del plasma (GPx-3) actúan de forma complementaria para inhibir la función plaquetaria (25). No obstante, el endotelio vascular controla la actividad plaquetaria mediante tres vías fundamentalmente, la vía

del ácido araquidónico/tromboxano/prostaciclina, la vía del óxido nítrico y la vía de la adenosina bifosfatasa endotelial.

- Vía del ácido araquidónico/tromboxano/prostaciclina. Las células endoteliales convierten el ácido araquidónico en prostaciclina. La unión de la prostaciclina al receptor de PGI₂ plaquetario (receptor de superficie celular acoplado a proteína G) favorece el mantenimiento de las plaquetas en estado de reposo. La prostaciclina incrementa los niveles intracelulares del AMPc (segundo mensajero) y mediante la activación de canales de potasio dependientes de calcio, regula el tono vascular actuando como un potente vasodilatador e inhibiendo la activación plaquetaria, modulando la interacción plaquetas-vascular y limitando la respuesta al tromboxano A₂. El aumento de AMPc conduce a la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP), conlleva la inhibición directa de la movilización de Ca²⁺ e inhibe la liberación de gránulos previniendo la activación y agregación plaquetaria adicional (35).
- Vía del óxido nítrico (ON). El óxido nítrico juega un papel central en la inhibición de la función plaquetaria. El ON es un subproducto de la conversión de L-arginina a L-citrulina por las ON sintetasas. El ON puede ejercer sus efectos sobre la plaqueta por diversas vías, aumentando en la producción de guanosina monofosfato (GMPc), modulando los niveles de Ca²⁺ intracelular, reduciendo la disponibilidad de receptores de fibrinógeno y disminuyendo la expresión de P-selectina, lo que conduce a una alteración de la respuesta hemostática de las plaquetas. Además, el ON posee la capacidad de difundir a través de la membrana plaquetaria e inhibir a las plaquetas vecinas (36).
- Vía de la adenosina bifosfatasa endotelial (Ecto-ADPasa CD39). La ADPasa regula los niveles de ADP y ATP, nucleótidos fundamentales en la fase de adhesión plaquetaria. El ADP actúa como un agonista secundario activando a los receptores dependientes del ADP. La activación de los receptores del ADP conlleva la reducción de la actividad de la adenilatociclasa, provocando un

aumento del AMPc y del calcio intracelular. La ADPasa es responsable de la inhibición plaquetaria mediada la degradación del ADP. La interacción entre el ADP y el receptor P2 plaquetario, principalmente el receptor P2Y₁₂, es esencial en la activación plaquetaria. La activación del receptor P2Y₁₂ condiciona la principalmente las vías de señalización de amplificación y activación plaquetaria. La actividad hidrolítica de la ADPasa también inhibe indirectamente la vía del TXA₂, ya que reduce el grado de inhibición de la síntesis de adenililciclina por parte de la adenilatociclasa sintetasa (37).

2. LA TERAPIA ANTIAGREGANTE: PILAR DEL TRATAMIENTO DEL SCA

En base a la fisiopatología del SCA, el uso de fármacos antitrombóticos es esencial para el tratamiento y la prevención de los fenómenos trombóticos, especialmente antiagregantes plaquetarios, justificando que la doble terapia constituya unos de los pilares fundamentales del tratamiento del SCA (38).

Dentro de la familia de los fármacos antitrombóticos también se engloban los fármacos anticoagulantes y fibrinolíticos.

2.1. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

2.1.1. *Clasificación de los fármacos antiagregantes*

En base a la fisiología de la adhesión, activación y agregación plaquetaria existen varias dianas de tratamiento antiagregantes para inhibir la activación y agregación plaquetaria.

El tromboxano A₂ y ADP juegan un rol fundamental en la amplificación de la activación plaquetaria, constituyen dos de las principales dianas terapéuticas fundamentales en las terapias antitrombóticas en el seno del SCA (39).

a.) Inhibidores de la ciclooxigenasa (vía del tromboxano): ácido acetilsalicílico (AAS), trifusal.

b.) Inhibidores de los receptores de tromboxano: terutrobán, sulotroban.

c.) Antagonistas del receptor de adenosindifosfato (ADP): Inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂.

- *Tienopiridinas (Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel)*: las tienopiridinas son profármacos que requieren de metabolización hepática para convertirse en el metabolito activo que se une covalentemente al receptor de ADP P2Y₁₂, modificándolo de forma irreversible e inactivándolo durante toda la vida útil de la plaqueta.
 - Ticlopidina: primera generación de tienopiridinas. Uso actualmente está abandonado por la aparición de otras tienopiridinas con mejor perfil de seguridad.
 - Clopidogrel: 2º generación y la más ampliamente estudiada. Una de sus principales limitaciones es la variabilidad individual.
 - Prasugrel: 3º generación. Absorción rápida y completa intestinal, un único paso hepático para convertirse en su metabolito activo, da lugar a una antiagregación plaquetaria más rápida y potente, con una menor variabilidad en su respuesta.
- *Ticagrelor*: forma parte de una nueva familia farmacológica, ciclopentil-triazolopirimidina que se une de forma reversible al receptor y es administrado en su forma activa. Efecto rápido y potente.
- *Otros*: Cangrelor (análogo de ATP de administración intravenosa), Elinogrel (antagonista directo del receptor del ADP P2Y₁₂).

d.) Inhibidores de la glicoproteína (GP)IIb/IIIa: abciximab, eptifibatida, tirofibán, lamifibán.

e.) Antagonistas del receptor de la trombina PAR-1: vorapaxar y el atopaxar.

f.) Moduladores del AMPc plaquetario: dipiridamol.

2.2. INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL ADP P2Y₁₂

El rol principal del receptor del ADP P2Y₁₂ en la amplificación de la activación plaquetaria y la formación de trombos estables ha convertido a este receptor una de las principales dianas terapéuticas el tratamiento y la prevención de los fenómenos trombóticos (37).

2.2.1. Clopidogrel. Farmacología y utilidad clínica.

Clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación. Se une de forma covalente al residuo cisteína del receptor del ADP P2Y₁₂ plaquetario, inhibiendo la agregación plaquetaria dependiente de ADP. Es un profármaco inactivo que se administra por vía oral, se absorbe a nivel intestinal, pasando a la sangre donde puede sufrir un proceso de hidrólisis por las esterasas sanguíneas convirtiéndose en un derivado del ácido carboxílico inactivo. Solo el 15% del fármaco restante sufre un proceso de oxidación hepática dando lugar al metabolito activo con propiedades antiagregantes (40).

A nivel hepático, el clopidogrel es transformado en su metabolito activo mediante dos procesos de oxidación, en los que intervienen las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5 constituyentes del complejo citocromo P450 (41). Dada la necesidad de dos procesos metabólicos, el inicio de su acción antiagregante se produce entre las 2 a 4 horas tras su administración oral.

Las propiedades antiagregantes y su utilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo en el tratamiento y prevención de los eventos isquémicos han sido ampliamente estudiadas. En el estudio CURE se observó una reducción del combinado mortalidad, infarto no fatal y accidente cerebrovascular (AVC) no fatal en pacientes con SCA de la asociación de clopidogrel a AAS frente a AAS aislada (reducción de riesgo relativo del 20%; $p < 0,001$), aunque con un mayor riesgo de hemorragia grave (Riesgo relativo: 1,38; Intervalo de confianza [IC] 95%: 1,13-1,67; $p = 0,001$) (42). Otros estudios como el COMMIT, CURRENT OASIS 7 y CLARITY TIMI 28 han corroborado dichas

observaciones, por lo que el clopidogrel ha sido durante años, el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado en el SCA (43–45).

Sin embargo, por sus características farmacodinámicas el uso de clopidogrel presenta una serie de limitaciones. Entre sus principales limitaciones encontramos el inicio diferido de su efecto (2 horas aproximadamente) y la variabilidad interindividual en la respuesta a clopidogrel (46).

➤ *Limitaciones del uso de clopidogrel: Hiporrespuesta o resistencia a clopidogrel*

Una explicación a esa tasa residual de eventos cardiovasculares tras un primer episodio es la existencia de variabilidad individual en la respuesta a clopidogrel, existiendo sujetos que presentan una mayor reactividad plaquetaria y disminución del grado de inhibición plaquetaria pese a estar en tratamiento con clopidogrel, lo que es fundamental en el desarrollo de nuevos eventos tromboticos como la trombosis de stent o un nuevo infarto agudo de miocardio (15). Los mecanismos que explican la variabilidad en la respuesta a clopidogrel son multifactoriales, y entre ellos destacan los polimorfismos genéticos, factores clínicos y factores celulares (47).

Los *polimorfismos genéticos* son uno de los mecanismos fundamentales en relación con la variabilidad en la respuesta a clopidogrel (48). Algunos trabajos como el de Mega et al. (49) describen polimorfismos genéticos relacionados con una respuesta reducida a clopidogrel en hasta el 30% de la población estudiada.

Otro amplio grupo de factores relacionados con la variabilidad individual son los *factores clínicos*. La dosificación inadecuada de clopidogrel, el incumplimiento terapéutico, las interacciones farmacológicas (citocromo CYP3A4), los procesos que alteren la absorción intestinal del fármaco y la insuficiencia hepática pueden conducir a unos niveles inadecuados del fármaco en sangre con la consiguiente acción antiagregante insuficiente (47). Existen otras situaciones clínicas como son el propio contexto fisiopatológico del síndrome coronario agudo, la diabetes mellitus (más marcada en individuos insulino dependientes) y los sujetos con elevado índice de masa corporal (IMC) que condicionan una mayor reactividad plaquetaria basal (50).

Por último, existen *factores celulares* que también van a influir en la respuesta al clopidogrel: la renovación plaquetaria acelerada, la reducción de la actividad metabólica del CYP3A, el incremento de la producción de ADP, las alteraciones en los mecanismos reguladores de la vía P2Y₁₂ o P2Y₁, la existencia de otras vías alternativas de activación y la agregación plaquetaria mediadas por el colágeno, la epinefrina, los tromboxanos y la trombina (47).

Todos estos factores condicionan que clopidogrel presente un efecto antiagregante poco predecible. La incidencia de individuos no respondedores a clopidogrel según los estudios oscila entre el 4-30%, con el consiguiente aumento de eventos cardiovasculares mayores en estos pacientes (51,52).

Pese a esta variabilidad en la respuesta a clopidogrel, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de pruebas de reactividad plaquetaria para identificar a estos pacientes no respondedores o con una respuesta disminuida (4,5).

Por todo ello, en los últimos años se han desarrollado nuevos antiagregantes plaquetario como prasugrel y ticagrelor, inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a clopidogrel, que no presentan dichas limitaciones y con una menor variabilidad en su acción antiagregante.

2.2.2. *Prasugrel*

Prasugrel es una tienopiridina de tercera generación con un perfil farmacocinético más favorable, efecto antiagregante es más potente y rápido (30 minutos) con una escasa variabilidad interindividual (53).

Prasugrel se administra por vía oral, en forma de profármaco. Tras ser absorbido a nivel intestinal sufre una hidrólisis por la esterasas intestinales y sanguíneas, con un menor grado de inactivación que clopidogrel, dando lugar a un metabolito intermedio. Finalmente, mediante un único paso metabólico a nivel hepático, mediado por las enzimas CYP3A y CYP2B6, da lugar al metabolito activo que se une de forma irreversible al receptor P2Y₁₂ impidiendo la activación del receptor por el ADP (54).

Prasugrel pese a pertenecer a la misma familia farmacológica que clopidogrel presenta una serie de características diferenciales. En el estudio PRINCIPLE TIMI 44, la dosis de carga de prasugrel 60 mg mostró niveles más altos de inhibición plaquetaria que clopidogrel 600mg. También se observó niveles más elevados de inhibición plaquetaria con la dosis de mantenimiento de prasugrel (10 mg) frente a 150 mg de clopidogrel al día. Dicha inhibición fue significativa mayor a los 30 minutos y persistió durante las primeras 24 horas (55).

En resumen, la inhibición plaquetaria inducida por prasugrel es más rápida, potente y menos variable; principalmente influenciado por un metabolismo de conversión más sencillo y eficiente al metabolito activo respecto a clopidogrel. Aunque el metabolito activo de prasugrel es equipotente al derivado del clopidogrel, su concentración plasmática es mayor, produciendo un efecto inhibidor plaquetario más rápido, potente y predecible en comparación con el clopidogrel. Además, presenta una menor variabilidad genética y menor susceptibilidad para interacciones farmacológicas (54,56).

El estudio TRITON TIMI 38 evaluó el uso del prasugrel frente a clopidogrel en el SCA. El estudio TRITON TIMI 38 mostró una reducción estadísticamente significativa del objetivo primario combinado de eficacia muerte, infarto no fatal y accidente cerebrovascular (AVC) (9,9% vs 12,1%; Hazard Ratio [HR]: 0,81 [IC 95%: 0,73-0,90]; $p < 0,001$), así como de las tasas de infarto de miocardio, revascularización urgente del vaso tratado y la trombosis de stent en los pacientes tratados con prasugrel; aunque con un aumento significativo de la tasa de sangrado no relacionadas con la cirugía de revascularización miocárdica (2,4% vs 1,8%; HR: 1,32 [IC 95%: 1,03-1,68]; $p = 0,03$). Además, se observó un beneficio clínico neto a favor del uso de prasugrel (12,2% vs 13,9%; HR: 0,87 [IC 95%: 0,79-0,95]; $p = 0,004$), especialmente relevante en el subgrupo de paciente diabéticos (57).

Se objetivaron dos subgrupos de pacientes en los cuales el riesgo hemorrágico se igualaba con el beneficio clínico, los pacientes mayores de 75 años y los pacientes con bajo peso (<60 kg), proponiéndose un ajuste de dosificación de prasugrel (5 mg al día) en dichos subgrupos de pacientes. En subgrupo de pacientes con antecedente de AVC y accidente isquémico transitorio previo, la tasa de complicaciones hemorrágicas

excedía al beneficio clínico, estableciéndose la contraindicación de uso de prasugrel en paciente que hayan presentado un AVC o accidente isquémico transitorio (57).

En un sub-estudio del TRITON se comparó la administración de dosis de carga de clopidogrel (300 mg) y prasugrel (60 mg) en pacientes con SCACEST sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Se observó una reducción del objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio no fatal y ictus no fatal a los 30 días y 15 meses de seguimiento, así como de la incidencia de IAM y trombosis de stent en los pacientes tratados con prasugrel en comparación con los tratados con clopidogrel. Se observó un aumento estadísticamente significativo de las hemorragias TIMI mayores relacionadas con cirugía de revascularización miocárdica en los pacientes tratados con prasugrel, sin diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular y ni en la tasa de sangrados TIMI mayores entre ambos grupos de tratamiento (58).

2.2.3. Ticagrelor

Ticagrelor, es otro de los nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂ del ADP plaquetario que se ha desarrollado en los últimos años. Ticagrelor pertenece a una nueva familia farmacológica, ciclopentil-triazolopirimidina, que al contrario que las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) se une de forma reversible y no competitiva al receptor del ADP P2Y₁₂. Una de sus principales ventajas es la administración por vía oral en su forma activa (no es un profármaco), no requiriendo de metabolización hepática para desarrollar su acción antiagregante. Además, presenta efecto antiagregante rápido (2 horas) y potente, baja variabilidad interindividual y una reversión más rápida de su efecto antiagregante en comparación con las tienopiridinas (semivida de 12h). La eliminación es por vía biliar, no siendo necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (no testado) (59).

Además de la antagonización del receptor del ADP P2Y₁₂, ticagrelor inhibe el transportador equilibrativo de nucleósido 1 (ENT-1), disminuyendo la recaptación de adenosina para su metabolización celular y aumenta los niveles de adenosina en sangre. Esta capacidad de aumentar los niveles sanguíneos de adenosina, especialmente en zonas de isquemia o daño tisular, condicionan los denominados efectos pleitrópicos

adenosina dependiente como vasodilatación, disminución del daño tisular por isquemia/reperfusión o modulación de la respuesta inflamatoria, que otorgaría a ticagrelor un mejor perfil clínico (cardioprotector) independientemente de su efecto como inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ actualmente en estudio (60).

El estudio PLATO es el estudio pivotal que comparó ticagrelor y clopidogrel en pacientes con SCA con independencia de la estrategia de manejo (médica o invasiva). Se observó una reducción del objetivo principal combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto o AVC a los 12 meses (9,8% vs 11,7%; HR: 0,84 [IC 95%: 0,77-0,92]; p <0,001) y de los objetivos secundarios individuales: infarto agudo de miocardio, muerte de causa vascular, muerte por cualquier causa, con un buen perfil riesgo/beneficio. Ticagrelor redujo la mortalidad total (HR: 0,78; [IC 95%: 0,69-0,89]; p<0,001) y vascular (HR 0,79; [IC 95%: 0,69-0,91]; p=0,001), con una reducción absoluta del 1,4% y relativa 22% de la mortalidad por todas las causas. No hubo diferencias en la incidencia de ictus y sangrados mayores. Sin embargo, ticagrelor se asoció con una mayor incidencia de hemorragias graves no relacionadas con cirugía de revascularización coronaria, incluyendo sangrado fatal intracraneal (61).

2.3. POSICIONAMIENTO ACTUAL DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LA TERAPIA ANTIAGREGANTE EN EL SCA

La doble antiagregación con AAS y un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂, concretamente clopidogrel, ha constituido durante años la estrategia fundamental en el tratamiento antiagregante del SCA. La llegada de nuevos antiagregantes plaquetarios (prasugrel y ticagrelor) y los que están en desarrollo como cangrelor, ha conllevado toda una revolución en la terapéutica antiagregante en el SCA.

En las guías de práctica clínica de manejo del SCASEST de la European Society of Cardiology (ESC) de 2015 se recomienda la administración de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) con AAS y un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ durante 12 meses (nivel recomendación clase I nivel de evidencia A). La guía recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con moderado-alto riesgo de eventos isquémicos,

independientemente de la estrategia de tratamiento utilizada (invasiva o conservador), incluidos los pretratados con clopidogrel (I B). El uso de prasugrel quedaría reducido solo a aquellos pacientes con SCASEST durante la realización del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), una vez conocida la anatomía coronaria y planificado el ICP (I B). Finalmente, el uso de clopidogrel queda relegado a aquellos pacientes que no puedan recibir ticagrelor/prasugrel o que requieran anticoagulación oral (I B) (5).

En las guías de manejo de SCACEST de la ESC 2012 y 2017 también recomiendan preferentemente el uso de antiplaquetarios potentes como ticagrelor o prasugrel, reservando el uso de clopidogrel para cuando no se posible administrarlos o existen contraindicaciones (4,62).

2.4. NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA EN EL SCA: CRUCE O "SWITCHING" ENTRE ANTIAGREGANTES

2.4.1. *Justificación cruce o "switching" de antiagregantes potentes*

Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con AAS y clopidogrel sufrirán un evento isquémico recurrente durante el primer año tras un SCA, pese a encontrarse en tratamiento con doble terapia antiagregante (63,64).

Según los datos de registro nacional sueco, el riesgo aumenta hasta 20% de presentar un nuevo evento (infarto, AVC o muerte cardiovascular) en los 36 meses posteriores a haber sufrido un infarto de miocardio (65). El riesgo de nuevos eventos isquémico tras un primer evento coronario agudo se denomina riesgo isquémico residual.

Los resultados de los estudios son consistentes y muestran un efecto inhibitor plaquetario más potente con prasugrel o ticagrelor frente a clopidogrel, independientemente del tipo de población analizado (voluntarios sanos, enfermedad coronaria crónica estable o SCA) (66). Los dos grandes ensayos aleatorizados de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ de nueva generación mostraron una reducción del riesgo relativo de 19 y 16% en eventos cardiovasculares mayores (MACE) con prasugrel y ticagrelor, respectivamente, en comparación con clopidogrel (57,61).

Aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica priorizan el uso de antiagregantes potentes (ticagrelor/prasugrel), su uso en la práctica clínica diaria actual es baja, observándose un incremento progresivo en los últimos años (67,68).

La existencia de fármacos con un perfil clínico mejor en términos prevención de eventos trombóticos con unas tasas de eventos hemorrágicos asumibles (con las consideraciones descritas) y siguiendo las guías de práctica clínica vigentes, hace que la estrategia de cruce de antiagregantes de clopidogrel a antiagregantes potentes (prasugrel/ticagrelor) se plantee como una estrategia a tener en consideración por sus potenciales beneficios en la práctica clínica habitual.

2.4.2. Modalidades de cruce entre antiagregantes

Recientemente se ha publicado un consenso de experto con objeto de intentar uniformizar el cruce entre antiagregantes en base a la evidencia actual. En dicho documento se describen las diversas modalidades de cruce. Los cruces o cambios entre antiagregantes se categorizan según la vía de administración (oral o intravenosa), el momento del cruce y los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ utilizados (69).

Las modalidades de cruce se definen como escalada (clopidogrel a un fármaco más potente, prasugrel o ticagrelor) y desescalada (inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ más potentes a clopidogrel). El cruce entre prasugrel y ticagrelor y viceversa se conoce como cambio. Dicha terminología (escalada, desescalada y cambio) debe considerarse solo cuando se refiere a los efectos farmacodinámicos asociados con el cambio y no implican ningún correlato clínico de eficacia o seguridad (69).

El cruce también puede clasificarse según la clase de inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂. Existen dos clases diferentes de inhibidores orales del receptor del ADP P2Y₁₂ disponibles para uso clínico: tienopiridina (clopidogrel o prasugrel) y ciclopentil-triazopirimidina (ticagrelor). En algunas circunstancias, el cambio interclase (2 agentes distintos de diferente familia) puede conducir a una interacción farmacológica, que es menos probable que ocurra en un cruce intraclase (2 agentes distintos de la misma familia)(69). Aunque los estudios que comparan los efectos farmacodinámicos de prasugrel versus ticagrelor han arrojado algunos hallazgos inconsistentes, los niveles de

inhibición de receptor ADP P2Y₁₂ son similares y no existentes diferencias notables entre ambos fármacos (70).

El cruce puede ocurrir en diferentes periodos respecto al evento de índice que condicionó el inicio del tratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂. Una preocupación frecuente cuando tiene lugar el cambio de la terapia oral inhibidora del receptor del ADP P2Y₁₂ es nivel de inhibición plaquetaria, ya que un nivel inadecuado de inhibición plaquetaria puede conllevar la trombosis del stent (71,72). Debido a que el riesgo trombótico es más alto en las primeras semanas después de un SCA o ICP, el momento de cambio respecto al evento índice puede tener implicaciones terapéuticas.

Se han incorporado las definiciones temporales establecidas por el Consorcio de Investigación Académica para la trombosis de stent, dadas sus implicaciones terapéuticas para definir los diferentes momentos del cruce. Según el momento de ocurrencia respecto a la ICP, el cruce entre antiagregantes se define el cruce como agudo (<24 horas), precoz (1-30 días), tardío (>30 días-1 año) o muy tardío (>1 año) (69).

2.4.3. Evidencia científica sobre el cruce entre antiagregantes

La evidencia científica que abala esta práctica clínica es escasa. Los principales datos disponibles para evaluar la estrategia de cruce de antiagregantes deriva principalmente de registros clínicos observacionales. En una revisión sistemática recientemente publicada, el cruce de clopidogrel a un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente tuvo lugar en el 19,5%, variando en los diferentes estudios entre el 8,3 al 69% (73).

La necesidad de validar esta práctica clínica deriva de la necesidad de conocer su seguridad. Existe un riesgo potencial de interacción farmacológica en el cruce entre los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂, documentada principalmente ex vitro, cuya repercusión clínica es desconocida.

Una interacción farmacológica se define como una modificación del efecto de un fármaco cuando se administra con otro fármaco. En el cruce entre antiagregantes, los efectos de un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ pueden reducirse, lo que conduce a

una inhibición plaquetaria deficitaria y aumentar el riesgo de complicaciones trombóticas; o puede existir la posibilidad de sobredosis como consecuencia de una superposición de ambas terapias que conducirían a una inhibición plaquetaria excesiva y predisponer a la presentación de complicaciones hemorrágicas. Hasta la fecha ningún estudio ha demostrado un impacto clínico de las interacciones farmacológicas consecuencia del solapamiento durante el cruce entre los distintos inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂; sin embargo, existe evidencia científica que asocia los diferentes niveles de reactividad plaquetaria con resultados clínicos adversos (71,72).

Las propiedades farmacológicas de cada fármaco condicionan el riesgo potencial de interacción farmacológica cuando se cambian los inhibidores de receptor del ADP P2Y₁₂. Las propiedades farmacológicas a tener en cuenta incluyen la semivida del fármaco, el lugar y el mecanismo de unión del receptor del ADP P2Y₁₂, la velocidad de inicio y los efectos farmacodinámicos propios (Tabla 2).

Tabla 2. Propiedades farmacodinámicas de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ (69).

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Familia	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina
Unión al receptor del ADP P2Y₁₂	Irreversible ADP enlace	Irreversible ADP enlace	Reversible Distinto ADP enlace (alostérica)
Profármaco	Si	Si	No
Pico de acción	2-6 horas	1 hora	2 horas
Metabolismo hepático	2 pasos	1 paso	No, acción directa
Vida media del metabolito activo	30 minutos	30-60 minutos	8-12 horas
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Dosificación (carga)	75 mg diario (300-600mg)	10 mg diario (60mg)	90mg cada 12h (180mg)

En general, la escalada de la terapia no se ha asociado con una interacción farmacológica, independientemente de la familia. Sin embargo, existe la posibilidad de una interacción farmacológica con la terapia de desescalada, particularmente cuando se cambia de ticagrelor a clopidogrel (66,74). Se ha sugerido una posible interacción farmacológica por un aumento en la reactividad plaquetaria, al cambiar de ticagrelor a prasugrel, pero no de prasugrel a ticagrelor (75,76).

➤ *2.4.3..1.Escalada de tratamiento o cruce de clopidogrel a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes*

La escalada de tratamiento de clopidogrel a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes ocurre frecuentemente en pacientes que presentan un SCA, sobre todo en aquellos sometidos a ICP, que han sido tratados previamente con clopidogrel.

a) Cruce de clopidogrel a prasugrel. Evidencia actual:

No existen en el momento actual ningún ensayo clínico que haya evaluado la estrategia de cruce o "switching" de clopidogrel a prasugrel. En el estudio TRITON TIMI 38 el pretatamiento con clopidogrel fue un criterio de exclusión (57).

Por el contrario, el ensayo ACCOAST evaluó en pacientes con IAMSEST con realización de angiografía coronaria los efectos del pretratamiento con 30 mg de prasugrel en el momento del diagnóstico administrando 30 mg adicionales tras la angiografía coronaria versus administrar 60 mg cuando se establece la indicación de ICP en la angiografía (77). Se permitió el reclutamiento de pacientes que recibían una dosis de mantenimiento de 75 mg de clopidogrel en el momento de la aleatorización. El pretratamiento con prasugrel aumentó las complicaciones hemorrágicas mayores sin beneficio en las complicaciones isquémicas; hallazgos consistentes a pesar del pretratamiento con clopidogrel. En base a este estudio en el momento actual, está contraindicado el pretratamiento con prasugrel en el contexto del IAMSEST previo a conocer la anatomía coronaria y establecerse la necesidad de ICP (5).

En el estudio TRILOGY-ACS estudió el impacto del uso a largo plazo de prasugrel vs clopidogrel en pacientes con IAMSEST con manejo conservador (no intervencionismo coronario). Los pacientes fueron randomizados a tratamiento de mantenimiento con

clopidogrel o prasugrel (sin dosis de carga tras la randomización a las 72 horas del evento). Prasugrel se inició con dosis de mantenimiento, sin dosis de carga, en el aproximadamente el 96% de la población del estudio. Aproximadamente el 70% de paciente del subgrupo prasugrel habían sido pretratados con clopidogrel con dosis de carga. No se objetivaron diferencias en el objetivo primario (sangrado mayor) entre ambos grupos. No obstante, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, ya que estudio no alcanzó el objetivo principal de eficacia (78). Dados los resultados neutros de este estudio, prasugrel no se considera indicado en este escenario clínico, IAMSEST con manejo conservador (no invasivo) (5).

En la actualidad, los datos disponibles sobre la escalada de tratamiento de clopidogrel a prasugrel derivan fundamentalmente de estudios farmacodinámicos. En el estudio SWAP se evaluó el cruce de clopidogrel a prasugrel en pacientes con antecedente de SCA en fase estable, tras un mes de doble antiagregación con clopidogrel. Se definieron tres estrategias de tratamiento; clopidogrel y el cambio de clopidogrel a prasugrel con o sin dosis de carga de 60 mg. Se estudiaron los niveles de agregación plaquetaria a las 2 y 24 horas, 7 y 14 días. Se observaron niveles menores de agregabilidad plaquetaria (mayor efecto antiagregante) en los grupos tratados con prasugrel frente a clopidogrel, alcanzándose una mayor inhibición plaquetaria y más rápida cuando se administró dosis de carga de 60 mg de prasugrel, concretamente a las 2h post-administración, con niveles similares de agregación plaquetaria a la semana del cambio independientemente de la administración o no de dosis de carga de prasugrel (79).

El objetivo del estudio ACAPULCO fue evaluar el efecto antiplaquetario de prasugrel 10 mg versus clopidogrel 150 mg en pacientes con SCASEST que habían recibido dosis de carga de clopidogrel (900 mg). Los pacientes se aleatorizaron dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la dosis de carga de clopidogrel a recibir un prasugrel 10 mg o clopidogrel 150 mg. A los 14 días de tratamiento, se llevó a cabo un segundo cruce (crossover) al otro grupo de tratamiento. Se comparó la agregación plaquetaria máxima entre las dosis de mantenimiento de prasugrel y

clopidogrel para ambos períodos. Se observó un mayor grado de inhibición de la agregación plaquetaria con prasugrel 10 mg vs clopidogrel 150 mg (80).

El estudio TRIPLET evaluó la respuesta farmacodinámica de la dosis de carga de prasugrel (60 mg o 30 mg) en las primeras 24 horas tras la dosis de carga de clopidogrel (600 mg) en comparación con la dosis de carga aislada de prasugrel (60 mg) en pacientes con SCA en los cuales se realizó angioplastia coronaria. La reactividad plaquetaria con prasugrel 60 mg agregado a clopidogrel 600 mg no fue significativamente diferente en comparación con prasugrel 60 mg aislada en pacientes con SCA sometidos a ICP. La principal conclusión de este trabajo es que la administración de dosis de dosis de carga de prasugrel (60 o 30 mg) tras la administración de dosis de carga de clopidogrel (600 mg), no aporta efecto farmacodinámico aditivo en términos de inhibición plaquetaria en pacientes pretratados con clopidogrel frente a la administración de carga de prasugrel 60 mg aislada (81).

Hallazgos similares se han observado en varios estudios farmacodinámicos como PRINCIPLE TIMI 44, TRIGGER-PCI, RESET GENE, Rollini y et al., Nührenberg et al. y Koul et al. (55,70,82–85).

En base a los datos obtenidos de los diferentes estudios farmacodinámicos sabemos que no existe interacción farmacológica entre clopidogrel y prasugrel, ni riesgo de sobredosificación en pacientes expuestos a ambos fármacos. En resumen, el grado máximo de inhibición plaquetaria tras la carga de prasugrel es similar, independientemente de la administración previa de clopidogrel (66,70).

b) Cruce de clopidogrel a ticagrelor. Evidencia actual:

El cambio de clopidogrel a ticagrelor es el único que se ha evaluado dentro de un ensayo clínico. En el estudio PLATO aproximadamente el 50% de los pacientes randomizados a ticagrelor habían sido pretratados con clopidogrel (300-600 mg), sin que este hecho tuviera efecto sobre la eficacia ni la seguridad del fármaco (61).

Varios estudios farmacodinámicos han analizado el cruce de clopidogrel a ticagrelor. El estudio RESPOND estudió el efecto antiagregante del ticagrelor y el clopidogrel en un grupo de 98 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable

valorando el efecto antiagregante mediante test de inhibición plaquetaria. En un primer paso, los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel (dosis de carga 300 mg) identificándose a los pacientes no respondedores al clopidogrel mediante test de inhibición plaquetaria. En un segundo paso, se hizo un diseño cruzado en el que los pacientes recibieron de forma aleatorizada clopidogrel (carga 600 mg seguida de 75 mg/día) o ticagrelor (carga de 180 mg seguido de 90 mg cada 12 horas) durante 14 días. Posteriormente, se cambió el tratamiento a todos los pacientes del grupo de respondedores y a la mitad de los pacientes del grupo de no respondedores al clopidogrel durante un segundo periodo de 14 días. Ticagrelor se asoció con una mayor inhibición plaquetaria en comparación con el tratamiento con clopidogrel, tanto en respondedores como no respondedores a clopidogrel. El efecto antiplaquetario de ticagrelor no se vio influenciado por el estado de respuesta de clopidogrel. Además, durante el cambio de terapias, el ticagrelor produjo una mejora rápida en la inhibición plaquetaria tanto en los respondedores como en los que no respondedores a clopidogrel (86).

En el estudio CAPITAL RELOAD se evaluó el grado de inhibición de plaquetaria en pacientes con IAMEST tras la administración de carga de ticagrelor en pacientes naïve vs pretratados con clopidogrel remitido para ICP primaria. Se incluyeron 52 pacientes consecutivos, observándose que en pacientes remitidos a ICP primaria, la carga de ticagrelor en pretratados con clopidogrel produjo una inhibición plaquetaria más rápida e profunda, lo que demuestra una interacción farmacodinámica positiva. No obstante, no se evaluó si este efecto farmacodinámico se traduce en reducción de eventos clínicos (87).

En contraposición, en el estudio de SHIFT-OVER realizado por Caiazzo y et al. (88) se evaluó en pacientes con SCA bajo tratamiento crónico que recibían aspirina y clopidogrel, el cambio de tratamiento a ticagrelor con o sin dosis de carga. La agregación de plaquetas se midió justo antes del cambio y a las 2, 6, 24 y 72 horas. No se observó ninguna diferencia relevante en la agregación plaquetaria entre los 2 brazos de tratamiento (con o sin dosis de carga de ticagrelor). La agregación plaquetaria se redujo significativamente en ambos grupos de tratamiento a las 2 horas después de la primera administración de ticagrelor. El cambio de clopidogrel a ticagrelor en el curso del

tratamiento del SCA, sin la administración de una dosis de carga de ticagrelor, parece ser seguro y produce un nivel similar de agregación plaquetaria residual en comparación con los pacientes que recibieron una dosis de carga de ticagrelor.

El uso de ticagrelor en pacientes con SCA previamente tratados con clopidogrel está reflejado en las guías de práctica clínica de ESC de 2014 de revascularización miocárdica y en las de 2015 para el tratamiento y manejo del SCASEST con un grado de recomendación I nivel de evidencia B, pero no se hace ninguna referencia a cómo debe llevarse a cabo el cambio de terapia (5,89). En las guías de 2012 y 2017 de manejo y tratamiento del SCACEST no existe ninguna mención a la opción de cambio de terapia antiagregante (4,62). Solo en la guía de práctica DAPT de 2017 se proporcionan algoritmos de cambio (90).

c) Conclusiones del perfil hemodinámico de la escalada de tratamiento o cruce de clopidogrel a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes

Los estudios mostraron sistemáticamente una mayor inhibición de las plaquetas cuando se pasa de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor, independientemente del contexto clínico, así como una reducción en las tasas de reactividad plaquetaria, es decir, un mayor efecto antiagregante plaquetario (91).

La reactividad plaquetaria es un marcador de riesgo establecido de eventos isquémicos recurrentes en el seguimiento, de ahí radica la importancia una terapia antiagregante potente (71,72).

Los estudios farmacodinámicos no sugirieron ningún tipo de interacción farmacológica o riesgo de sobredosificación. Una mayor inhibición plaquetaria más rápidamente se logró después de la administración de una dosis de carga en comparación con la toma de la dosis de manteniendo del inhibidor del receptor ADP P2Y₁₂ potente. En pacientes tratados con clopidogrel, incluso después de la dosis de carga clopidogrel, presentan un número considerable de receptores ADP P2Y₁₂ que permanecen activos, lo que permite un bloqueo adicional receptores mediante la administración de la dosis de carga adicional de prasugrel o ticagrelor. Los receptores del ADP P2Y₁₂ que continúan activos serían inactivados por la dosis de carga de inhibidor

del receptor ADP potente, alcanzando un techo de efecto (todos los receptores están inhibidos) y eliminándose el excedente de metabolito activo. Además, el grado de bloqueo del receptor del ADP P2Y₁₂ después de la administración de prasugrel o ticagrelor es similar independientemente de la exposición previa a clopidogrel (69).

➤ *2.4.3..2.Desescalada de tratamiento o cruce de inhibidores del receptor ADP P2Y₁₂ potentes a clopidogrel*

a) Cruce de ticagrelor/prasugrel a clopidogrel. Evidencia actual:

A pesar de estos beneficios de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes descritos, hay numerosas razones que explican la necesidad de cambiar de un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente a clopidogrel. La desescalada de la terapia antiplaquetaria se justifica por la presencia de eventos adversos principalmente hemorrágicos o un alto riesgo de presentación de eventos hemorrágicos, eventos no hemorrágicos (incluyendo efectos secundarios como la disnea asociada a ticagrelor) y problemas socioeconómicos (institucionales o personales) que favorecen el uso de clopidogrel para reducir costes.

La información disponible en la literatura científica sobre el cruce de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes a clopidogrel o desescalada del tratamiento antiagregante es reducida. Varios estudios de principalmente índole farmacodinámico-clínico que han explorados este tipo de cruce entre antiagregantes, destacando dos estudios aleatorizados, el estudio TOPIC y TROPICAL-ACS (92,93).

El estudio TOPIC evaluó en paciente ingresados por SCA con necesidad de intervencionismo coronario bajo tratamiento inicial con aspirina más un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes y sin eventos adversos al mes de tratamiento la desescalada de tratamiento antiagregante. Los pacientes fueron aleatorizados a desescalar a aspirina y clopidogrel (DAPT modificada) o continuar con el régimen de antiagregación inicial (sin cambios DAPT). El resultado primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, revascularización urgente, accidente cerebrovascular y hemorragia definido por la clasificación de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ 2 al año de seguimiento del SCA. El estudio TOPIC puso de manifiesto que en

pacientes que han estado libres de eventos durante el primer mes después de un SCA, desescalar a clopidogrel se asoció con una reducción de complicaciones hemorrágicas, en su mayoría hemorragias menores. Con respecto a los eventos isquémicos, el estudio no disponía de potencia estadística para encontrar diferencias (pequeño tamaño muestral); no obstante, no se observaron diferencias en los eventos isquémicos entre los grupos de tratamiento (92).

En el estudio TROPICAL-ACS se evaluó tratamiento estándar con prasugrel durante 12 meses (grupo control) o un régimen desescalada a clopidogrel al alta hospitalaria en pacientes con SCA con biomarcadores positivos e ICP exitosa con duración prevista de 12 meses de DAPT. La terapia de desescalada consistía en 1 semana de tratamiento con prasugrel seguido de 1 semana de tratamiento con clopidogrel y a los 14 días se establecía la terapia de mantenimiento guiada por test de reactividad plaquetaria según niveles de agregación plaquetaria a los 14 días después del alta hospitalaria (grupo desescalada guiado). El objetivo primario fue valorar el beneficio clínico neto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o sangrado grado 2 o superior según BARC) a un año después de la asignación al azar (grupo control vs grupo desescalada guiada). El estudio TROPICAL-ACS demostró que la estrategia de desescalada guiada del tratamiento antiagregante plaquetario no era inferior al tratamiento estándar con prasugrel en términos de beneficio clínico neto. En los pacientes aleatorizados a la estrategia de desescalada guiada no se observó aumento en los eventos isquémicos, aunque hubo una reducción numérica pero no estadísticamente significativa en la tasa de sangrado. El impacto en la reducción del riesgo de hemorragia podría explicarse por la existencia de un porcentaje alto de pacientes (40%) que requirieron una escalada del tratamiento antiagregante a prasugrel en vista de los datos de test de reactividad plaquetaria (93).

Hasta el momento, TROPICAL-ACS es el único ensayo aleatorizado que utiliza los resultados de la prueba de función plaquetaria para ajustar la terapia de antiplaquetaria (escalada o desescalada guiada) (93).

Otros estudios de perfil farmacodinámico han evaluado el cruce de prasugrel/ticagrelor a clopidogrel. El ensayo POBA SWITCH se evaluó el cruce de

prasugrel a clopidogrel de paciente hiperrespondedores a prasugrel al mes de tratamiento tras un SCA. En los pacientes hiperrespondedores a prasugrel se desescaló el tratamiento a clopidogrel, reevaluándose la reactividad plaquetaria y la incidencia de sangrados BARC en el seguimiento. El estudio POBA SWITCH sugiere el potencial valor de cambiar de prasugrel a clopidogrel en aquellos pacientes hiperrespondedores a prasugrel, potencialmente expuestos a un mayor riesgo de hemorragia (94).

Similares resultados observaron el grupo de Kerneis y et al. (95). Evaluaron el nivel de antiagregación mediante test de reactividad plaquetaria en 300 pacientes con SCA tratados durante 15 días con prasugrel. Los pacientes que mostraron una reactividad plaquetaria baja y/o un alto riesgo de hemorragia se cambiaron a clopidogrel 75 mg y se volvió a medir la reactividad plaquetaria a los 15 días. Los investigadores observaron que la presencia de reactividad plaquetaria baja es frecuente en pacientes tratados con prasugrel. El cambio precoz de prasugrel 10 mg a clopidogrel 75 mg reduce el número de pacientes con reactividad plaquetaria baja y la tasa de eventos hemorrágicos menores, pero desenmascara un grupo de pacientes que no responden al clopidogrel con consecuencias desconocidas en términos clínicos.

El estudio CAPITAL OPTI-CROSS proporcionó datos farmacodinámicos respecto al cambio precoz de ticagrelor a clopidogrel en pacientes con SCA, poniendo de manifiesto que no hay diferencias en la inhibición plaquetaria a las 72 horas después del cambio, ya sea que se haya utilizado o no carga de clopidogrel. Sin embargo, se identificó un período potencialmente vulnerable (24 a 72 horas) en aquellos pacientes en los cuales se realizó el cambio de terapia sin carga, que comienza a las 24 horas del cambio se extiende a poco más allá de 48 horas, con una reactividad plaquetaria aumentada en relación con la administración de carga de clopidogrel. El cambio de ticagrelor a clopidogrel, sin administración de carga de clopidogrel, presenta un periodo de 24 a 72 horas de inhibición plaquetaria subóptima, durante el cual, el riesgo de aparición de complicaciones isquémicas está aumentado, especialmente relevante si tenemos en cuenta que se trata de pacientes en fase precoz de un SCA con ICP, periodo en si mismo proclive a la trombosis del stent potenciada por una inhibición plaquetaria deficiente (96).

Hallazgos similares se observaron en otros estudios sobre el cruce de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes a clopidogrel, que ponen de manifiesto un aumento de la reactividad plaquetaria independientemente del uso o no de dosis de carga de clopidogrel (55,80,86).

b) Conclusiones de la desescalada de tratamiento antiplaquetario

En general, hay una escasez de estudios que evalúen los efectos farmacodinámicos asociados con la desescalada de tratamiento a clopidogrel. Los estudios han demostrado consistentemente un aumento en la reactividad plaquetaria, asociado a una tasa de eventos hemorrágicos más baja (69).

Es importante tener en cuenta, la reactividad plaquetaria alta y baja durante el tratamiento con clopidogrel asocia un mayor riesgo de eventos isquémicos recurrentes (incluyen trombosis del stent) y complicaciones hemorrágicas, respectivamente; siendo fundamental balancear dichos riesgos según el perfil clínico de los pacientes (97,98).

El registro SCOPE mostró que la desescalada precoz de inhibidores del receptor ADP P2Y₁₂ después del SCA se asoció con un mayor riesgo de eventos isquémicos recurrentes sin diferencias en las tasas de sangrado (99). Estos hallazgos probablemente se atribuyan al aumento de la reactividad plaquetaria y la tasa de pacientes con alta reactividad plaquetaria, pacientes particularmente vulnerables si la desescalada se produce demasiado pronto después del evento coronario agudo. En contraposición a los hallazgos del registro SCOPE, los resultados de los principales estudios disponibles no reflejan un aumento de la tasa de eventos trombóticos a pesar del aumento de la tasa de pacientes que desarrollan alta reactividad plaquetaria. Estos trabajos deben interpretarse con precaución, ya que los estudios no contaban con potencia estadística suficiente para la medición de resultados clínicos.

En resumen, los hallazgos derivados de los estudios farmacodinámicos y clínicos han sentado las bases para futuras investigaciones destinadas a establecer una "ventana terapéutica" de reactividad plaquetaria, es decir, definir el rango de reactividad plaquetaria en relación al uso de inhibidor del receptor ADP P2Y₁₂ aconsejable donde se

balanceen riesgos con el objeto de minimizar el riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas (100).

➤ *2.4.3..3.Cambio de tratamiento o cruce entre inhibidores del receptor ADP P2Y₁₂ potentes*

a) *Cruce de ticagrelor a prasugrel. Evidencia actual:*

Aunque el ticagrelor se puede administrar en pacientes con SCA antes de que se conocer la anatomía coronaria y en pacientes con manejo conservador, los principales motivos para el cambio a prasugrel son la eventos adversos específicos no hemorrágicos asociados a la toma de ticagrelor como la disnea, socioeconómicos (menor precio) y mejorar la adherencia al tratamiento debido a su administración más fácil (una vez al día).

Nuevamente, la evidencia científica respecto a este tipo de cambio de tratamiento antiplaquetario es escasa, limitada a un pequeño estudio de índole farmacodinámico.

El estudio SWAP 2 investigó los efectos farmacodinámicos del cambio de ticagrelor a prasugrel (75). En el estudio SWAP 2, el cambio a prasugrel (con o sin dosis de carga de 60 mg) tuvo lugar a las 12 horas posteriores a la última dosis de mantenimiento de ticagrelor. Se observó que la reactividad plaquetaria fue mayor en los pacientes tratados con prasugrel en comparación con los pacientes tratados con ticagrelor a los 7 días, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos (análisis de no inferioridad). Además, la reactividad plaquetaria aumentó a las 24 horas y aún más a las 48 horas en los pacientes cambiados a prasugrel en comparación con los niveles inhibición plaquetaria previos al cambio y el uso de dosis de carga de prasugrel pareció ser esencial para mitigar el aumento de la reactividad plaquetaria después del cambio. El ensayo SWAP 2 sugiere la existencia de una potencial interacción farmacodinámica en el cambio de ticagrelor a prasugrel, que se mitiga parcialmente con el uso de dosis de carga de prasugrel al realizar el cambio de terapia.

Los mecanismos justifican la disminución de la inhibición plaquetaria cuando tiene lugar el cambio de ticagrelor a prasugrel continúan siendo desconocidos. La principal teoría radica en la unión prolongada de ticagrelor y su principal metabolito activo al receptor del ADP P2Y₁₂ después de que los niveles plasmáticos del fármaco hayan

disminuido, lo que puede impedir que los metabolitos activos de prasugrel se unan y actúen en sus puntos de unión al receptor del ADP P2Y₁₂ hasta que ticagrelor y su metabolito activo se disocie. Además, la unión prolongada al receptor de ticagrelor justificaría que los efectos farmacológico de ticagrelor pueden persistir durante varios días después de la interrupción del fármaco, a pesar de ser un agente reversible con una vida media de 8 a 12 horas (101).

Por estas razones, se propone que el cambio de ticagrelor a tienopiridinas se produzca posteriormente al momento de administración de la próxima dosis de mantenimiento de ticagrelor, por ejemplo, tras al menos 24 horas, para poder limitar el aumento de la reactividad plaquetaria y así proporcionar más tiempo para que disminuya el bloqueo de los receptores del ADP P2Y₁₂ producido por ticagrelor (69).

b) Cruce de prasugrel a ticagrelor. Evidencia actual:

Los datos de la práctica clínica del mundo real muestran que algunos pacientes son tratados con prasugrel a pesar de presentar una contraindicación relativa o absoluta para su uso, siendo candidatos a cambiar el tratamiento. Entre las principales causas de cambio de prasugrel a ticagrelor se incluyen los pacientes con SCA son pretratados con prasugrel antes de conocer la anatomía coronaria que finalmente no se someten a ICP y pacientes con un evento cerebrovascular previo no conocido en el momento de la administración de prasugrel (102–104).

El estudio SWAP 3 investigó los efectos farmacodinámicos del cambio de prasugrel a ticagrelor. Los pacientes fueron aleatorizados a continuar con prasugrel 10 mg o cambiar a ticagrelor 90 mg dos veces al día (con o sin dosis de carga de 180 mg) durante 1 semana. La reactividad plaquetaria se midió en el momento inicial (basal) y a las 2 horas, 4 horas, 24 horas, 48 horas y una semana después de la aleatorización. El estudio mostró que el cambio de prasugrel a ticagrelor se asoció con una reducción transitoria de la reactividad plaquetaria. Estos hallazgos farmacodinámicos se observaron tanto precoz como a las 2 horas después del cambio de terapia; sin datos que sugieran interacción farmacológica. Resaltar que los hallazgos se observaron cuando el cambio se produjo de prasugrel a ticagrelor 90 mg, y no a ticagrelor 60 mg, e independientemente del uso de dosis de carga de ticagrelor (76).

Un mayor grado de inhibición plaquetaria con ticagrelor también se ha observado en otro farmacodinámico, el cual, pacientes con SCA con alta reactividad plaquetaria tras 24 horas de tratamiento con clopidogrel post-ICP, el ticagrelor produce una inhibición plaquetaria significativamente mayor en comparación con prasugrel (105).

2.4.4. Aplicación práctica de la evidencia científica sobre el cruce entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂

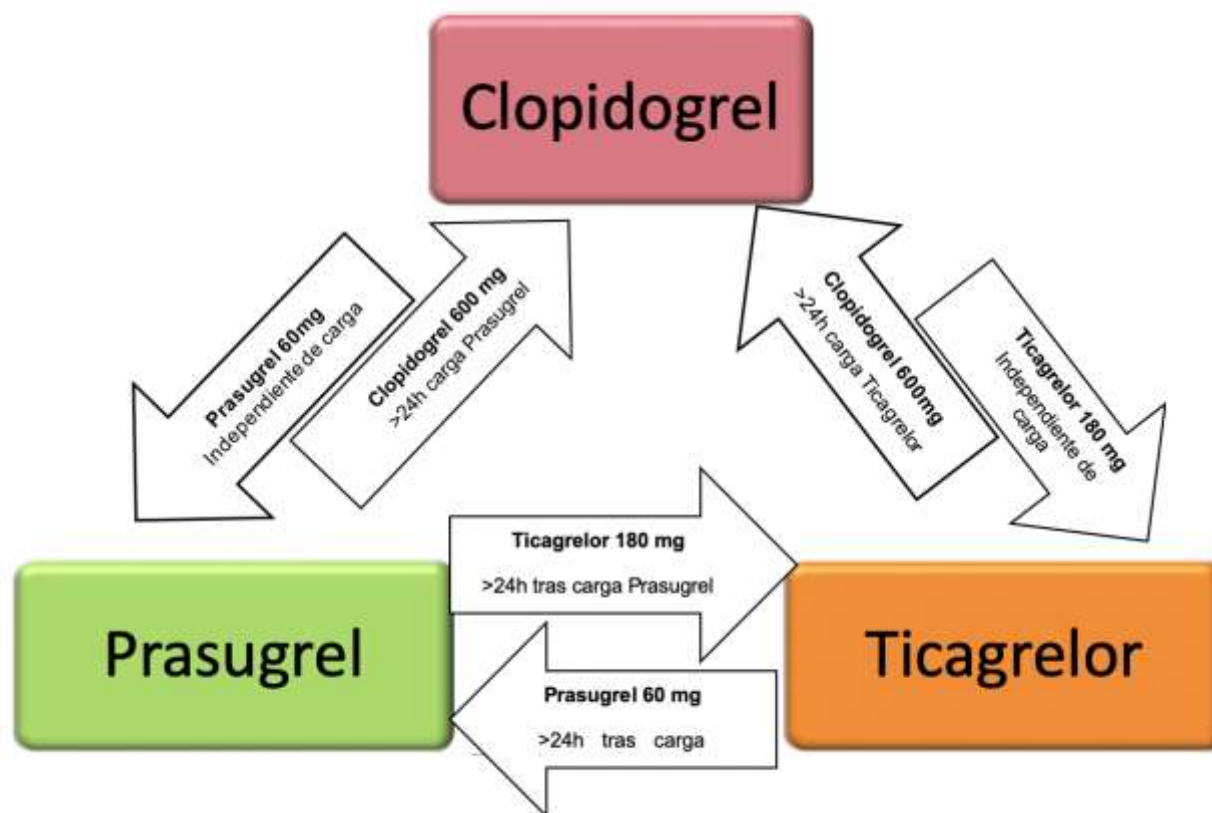
La escasa evidencia científica disponible sobre esta estrategia terapéutica se pone de manifiesto en las guías de práctica clínica. En las guías de SCACEST y SCASEST no existen referencias a dicha estrategia de manejo (4,5). Solo encontramos unas pinceladas sobre el cruce entre antiagregantes en el documento de la ESC de Actualización sobre la doble terapia antiplaquetaria en la enfermedad arterial coronaria publicado en 2017 (en la fase final de la realización de este proyecto), lo que ha justifica que el cruce entre antiagregantes haya sido una práctica clínica predominantemente empírica, basada en estudio farmacodinámicos y en el sentido común clínico, con el objetivo de aproximarse a las recomendaciones de uso de antiagregantes potentes en el SCA (90).

Se podría considerar la desescalada guiada por test de reactividad plaquetaria en casos seleccionados (presencia de sangrados, alto riesgo hemorrágico y/o problemas socioeconómicos) en base a las recomendaciones de la guía de revascularización miocárdica de la ESC 2018 (106).

El documento de Actualización sobre la doble terapia antiplaquetaria en la enfermedad arterial coronaria de la ESC 2017 se proporcionan algoritmos de cambio de antiagregantes basados principalmente en estudios farmacodinámicos (*Ilustración 1*) (90).

No obstante, mientras vamos teniendo más información sobre las estrategias de cruce, los centros sanitarios han elaborado protocolos locales de uso de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂.

Ilustración 1. Algoritmo de cruce entre antiagregantes en el SCA (Adaptada de la guía de práctica clínica de la ESC de Actualización sobre la doble terapia antiplaquetaria en la enfermedad arterial coronaria de 2017) (90)



El Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla ha elaborado su propio protocolo intrahospitalario de uso de los fármacos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. En dicho protocolo se define en base a la evidencia disponible, como llevar a cabo la estrategia de cruce entre antiagregantes. Según el perfil clínico del paciente y la estrategia terapéutica se establece el fármaco antiagregante, su dosis de carga y mantenimiento, así como la estrategia de cambio de antiagregante, si estuviera indicada.

Por ello, nos planteamos la necesidad de este trabajo cuyo objetivo es evaluar la seguridad estrategia de cruce entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ en nuestro medio.

3. EL SANGRADO COMO FACTOR PRONÓSTICO

3.1. INCIDENCIA Y REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA HEMORRAGIA EN EL SCA

La evolución de la farmacoterapia moderna ha permitido la incorporación de antiagregantes potentes (prasugrel y ticagrelor) en el manejo del SCA. Sin embargo, la mayor capacidad para inhibir la agregación plaquetaria de estos fármacos, lleva consigo una penalización en términos de sangrado (4,5).

Se estima un aumento relativo de un 20 a 30% del riesgo de hemorragias con la estrategia antitrombótica potente. El sangrado tras un SCA tiene un impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes (107). La hemorragia mayor un factor independiente de mortalidad a corto y largo plazo tras un evento coronario (108–111).

Los sangrados graves se asocian con un aumento de la morbilidad, prolongan la estancia hospitalaria y acarrear un aumento del consumo de recursos asistenciales. Los sangrados junto con la mortalidad constituyen los principales objetivos de seguridad al evaluar en cualquier trabajo científico que estudie el tratamiento antitrombótico en el SCA (112).

El aumento de sangrados asociado a la terapia antiplaquetaria potente se considera razonable en la práctica clínica si se acompaña de disminución de las tasas de infarto y muerte. En la práctica clínica diaria nos enfrentamos al reto de balancear el riesgo isquémico y hemorrágico, ya que ambos tienen implicaciones pronósticas. Equilibrar el riesgo isquémico y hemorrágico en el SCA no es una tarea sencilla, cuyo el objetivo final es alcanzar el mayor beneficio clínico para los pacientes (57,61,113).

Además de las implicaciones pronósticas, la hemorragia tiene un impacto clínicamente significativo en la calidad de vida de los pacientes, comparable al efecto observado por otras enfermedades graves como el cáncer (114).

La incidencia de sangrados oscilaba entre 0,2 al 11,5% (115). La incidencia de sangrado mayor durante el ingreso supera el 5%; tasa similar a la tasa de isquemia refractaria, infarto o muerte (111).

Sin embargo, la incidencia real puede variar ostensiblemente según la definición o clasificación utilizada, la población estudiada (SCA global o subtipos), tipo de estudio (ensayo clínico, registros retrospectivos o prospectivos) y la estrategia de manejo en los distintos trabajos (estrategia de revascularización, terapia antitrombótica utilizada, etc.) (115).

A pesar del uso de una terapia intervencionista más agresiva y la terapia antitrombótica más potente en los últimos años, recientemente se ha informado de un descenso en la tasa de hemorragia según los datos del registro GRACE (116). Se estima que en la era contemporánea dicha reducción de los sangrados es de aproximadamente el 20% (117). Las causas del descenso de la incidencia de sangrado no están claras, los cambios en la práctica clínica pueden haber influido en esta disminución (116).

3.2. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LOS SANGRADOS

Clásicamente la comunidad sanitaria ha tendido a minimizar el impacto clínico de la hemorragia. La hemorragia mayor se percibe como un evento reversible, que no se asocia con secuelas adversas permanentes y tratable en la mayoría de casos suspendiendo la terapia antitrombótica y transfundiendo glóbulos rojos, plaquetas o agentes hemostáticos según sea necesario (118).

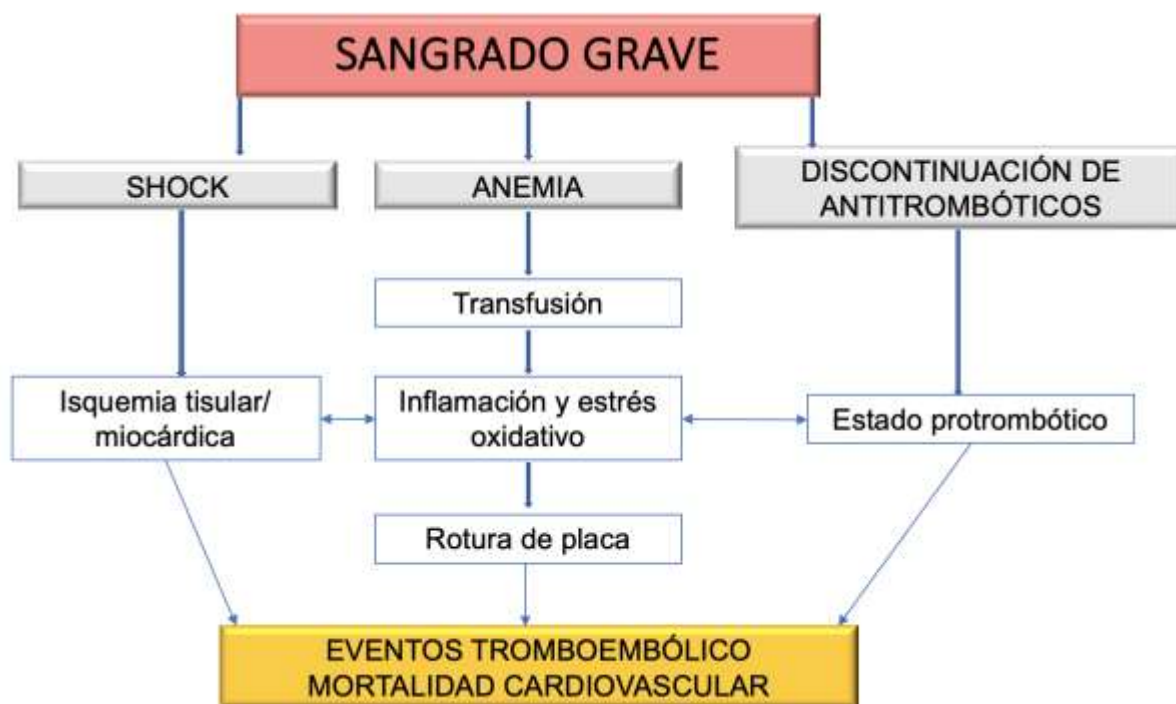
Sin embargo, el sangrado mayor es un predictor independiente de mortalidad, aumentado en 5 veces el riesgo de muerte (riesgo similar al reinfarto) (111). Además del riesgo aumentado de mortalidad, los pacientes que presentan un sangrado tienen un riesgo mayor de infarto de miocardio, AVC e incluso de trombosis de stent (24,119).

Los mecanismos que relacionan la hemorragia con un aumento de la morbimortalidad a corto y largo plazo en el SCA no están completamente aclarados.

Una posible explicación a la relación de la hemorragia con los resultados adversos en la práctica habitual es que la hemorragia y los eventos isquémicos comparte gran parte de sus predictores en el contexto del SCA. De tal modo que, la hemorragia actúa como un marcador de mayor riesgo de isquemia miocárdica y de mortalidad. Además, la hemorragia tiene consecuencias nocivas propias. Cuando se produce un

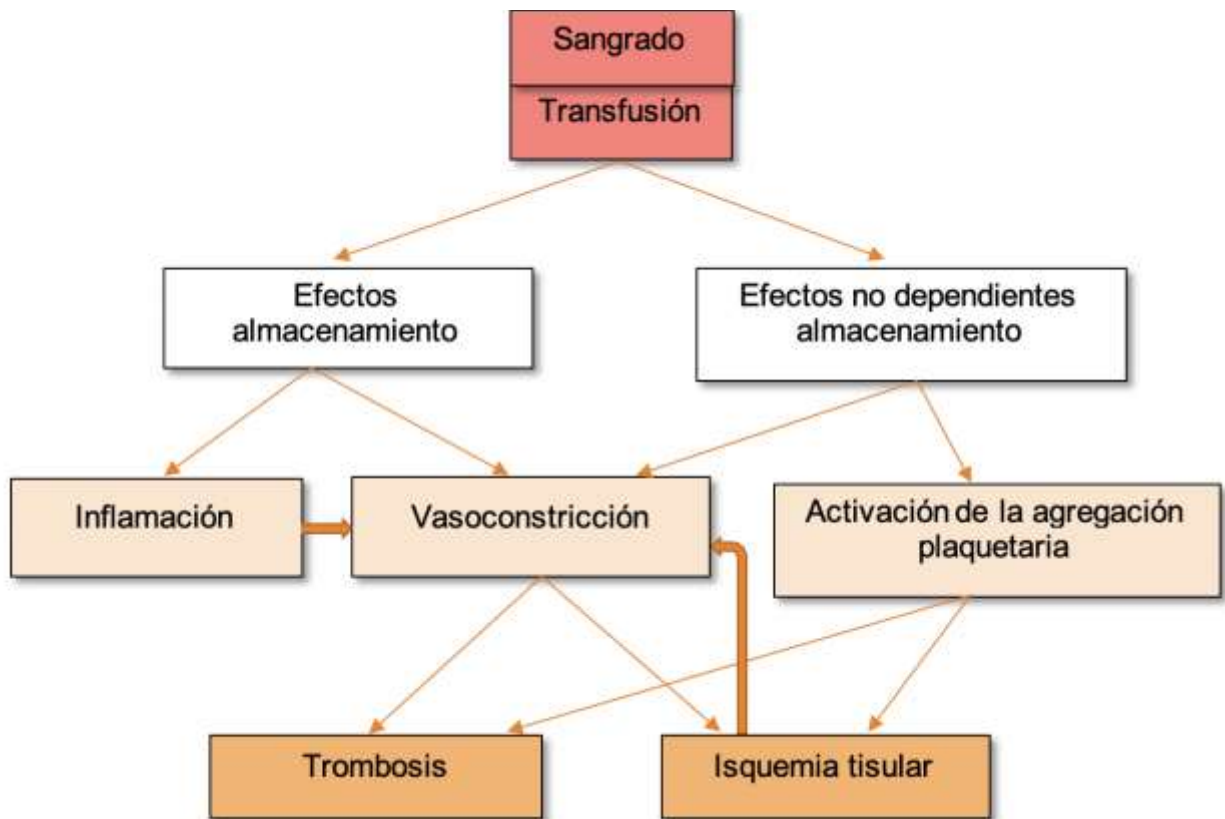
sangrado se ponen en marcha una serie de cambios adaptativos que, a su vez, pueden conducir a un nuevo evento clínico adverso. Durante el sangrado, la hipotensión arterial y shock da lugar a un aumento de la estimulación adrenérgica y vasoconstricción favoreciendo la isquemia tisular, la reducción del aporte de oxígeno induce isquemia y/o el reinfarto; se produce activación de la respuesta inflamatoria, se potencian los efectos deletéreos propios de la anemia y/o necesidad de transfusión de concentrados de componentes sanguíneos y favoreciendo la disfunción plaquetaria (*Ilustraciones 2 y 3*) (115).

Ilustración 2. Implicaciones clínica del sangrado en el SCA (Modificado de Halvorsen y et al.)(116)



La hemorragia conlleva un aumento del estado protrombótico por la activación de los mecanismos hemostáticos (activación plaquetaria y la cascada de la coagulación) y la necesidad de suspensión del tratamiento antitrombótico constituyen el escenario proclive para el desarrollo de nuevos eventos trombóticos (trombosis del stent, reinfarto o ictus). Aproximadamente el 20% de los pacientes que sufren una hemorragia mayor presentan un reinfarto, ictus o fallecen en los primeros 30 días. Uno de cada tres pacientes que fallecieron tras un sangrado mayor sufrieron un infarto de miocardio previo al fallecimiento (111).

Ilustración 3. Efectos deletéreos de la transfusión de hematíes en el SCA (Modificado de Steg y et al.) (116)



3.3. CLASIFICACIONES DE LOS SANGRADOS EN EL SCA

La existencia de múltiples clasificaciones ha supuesto un hándicap en el conocimiento y evaluación del sangrado en el SCA, dificultando comparación directa entre estudios e impidiendo establecer los predictores sangrados y mejorar las medidas de prevención (112,120). A continuación, se describen las clasificaciones más utilizadas.

- *Clasificación Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)* (1988) clásicos y actualizados. La clasificación TIMI han sido durante años la clasificación más utilizada en la literatura científica. La definición clásica se desarrolló a finales de los 80s, en el contexto del SCACEST en la era de la fibrinólisis. Dicha definición estratifica los sangrados en 4 categorías (mayor, menor, mínimo y ausencia) según fundamentalmente parámetros hematológicos cuantitativos (cifras de hemoglobina y hematocrito) (121).

- *Clasificación Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO)* (1993). Al igual que la clasificación anterior, esta clasificación surge en la era de la fibrinólisis con el objetivo de estratificar los sangrados en los pacientes con SCACEST, usando como determinante principal el impacto clínico del sangrado, sin necesidad de parámetros analíticos como la hemoglobina. Igualmente divide los sangrados en 4 categorías (severa o compromiso vital, moderado, leve y ausencia). Dado que el impacto clínico resulta en ocasiones difícil de cuantificar, está constituye en sí mismo su principal limitación (122).
- *Clasificación International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISHT)* (2005). El subcomité de control de la anticoagulación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia elaboró esta clasificación con el objeto de estandarizar la definición de sangrados y aumentar la comparabilidad de estudios. La ISHT contó con el respaldo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para establecer una nueva clasificación de sangrado en pacientes en tratamiento con antitrombótico, anticoagulantes, antiagregantes o fibrinolíticos. Dicha clasificación se establece según una combinación de criterios clínicos y parámetros analíticos (cambio de hemoglobina y hematocrito), incluyendo la cuantificación de la pérdida de sangre por un método objetivo (123).
- *Clasificación Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY)* (2006). La clasificación ACUITY se basa en la asociación de parámetros clínicos (localización, dimensiones, necesidad de transfusión) y parámetros analíticos (descenso de hemoglobina) (124).
- *Clasificaciones propias de los estudios y registros*. La ausencia de una clasificación capaz de matizar las características diferenciales a la hora de definir el sangrado en el seno del SCA e ICP ha conducido a que muchos ensayos hayan elaborado sus propias escalas de clasificación de los sangrados. Por ejemplo, en los estudios PLATO, GRACE, CURE, HORIZONS-AMI, CURRENT-OASIS 7, ISAR-REACT 3, REPLACE-2 entre otros, se establecieron sus propias definiciones de sangrado, generalmente en base a una combinación de parámetros analíticos y clínicos (42,45,61,125–128).

Aunque las clasificaciones TIMI y GUSTO se desarrollaron en la era de la fibrinólisis, sendas clasificaciones han sido ampliamente utilizadas en el seno de intervencionismo coronario percutáneo. Sin embargo, su utilidad para definir sangrados clínicamente relevantes en relación al acceso vascular es limitada.

El amplio abanico de definiciones y las dificultades en la comparativa, hizo necesario el desarrollo de una nueva definición de sangrado. En 2011 se publica la Clasificación de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC) cuyo objetivo es estandarizar la definición de sangrados utilizada en el manejo de la enfermedad cardiovascular (119). La clasificación BARC tiene en consideración la etiología, la localización y la severidad del sangrado para poder establecer su valor pronóstico, permitiendo la comparativa entre las diferentes estrategias de manejo del SCA.

La clasificación BARC ha sido validada en los distintos supuestos clínico del espectro del SCA, siendo en la actualidad, la clasificación más utilizada en los estudios contemporáneos (129–131).

3.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO

3.4.1. *Estratificación del riesgo de sangrado al ingreso*

Para minimizar el componente subjetivo de la evaluación clínica por los profesionales, las guías de práctica clínica actuales recomiendan una estratificación formal del riesgo hemorrágico en todos pacientes que ingresan por SCA, con el objetivo de intentar prevenir la aparición de complicaciones hemorrágicas en vista de sus implicaciones pronósticas y de manejo (4,5).

Se han elaborado varias escalas de riesgo que nos permiten identificar los pacientes que presentan un mayor riesgo de sangrado en el seguimiento. Sin embargo, la mayoría de las escalas de riesgo propuestas comparten predictores de riesgo y fueron desarrollados en era previa a la aparición de los antiagregantes más potente, requiriendo de su validación (132).

En la actualidad, las principales escalas para la evaluación del riesgo hemorrágico son REPLACE, CRUSADE, ACTION y la establecida por Mehran derivada de los datos de los estudios ACUITY/HORIZONS-AMI (133–136).

Existen otros modelos de riesgo como la puntuación de riesgo del estudio GRACE, desarrollada para predecir el riesgo de muerte. Los investigadores del GRACE han desarrollado otras puntuaciones de riesgo para predecir la ausencia de acontecimientos adversos mayores (137). No obstante, en la práctica clínica se prefiere utilizar puntuaciones más específicas para la hemorragia.

Todas las escalas de riesgo de sangrado han demostrado una buena capacidad de discriminación y calibración individual. Las 3 principales escalas de riesgo de sangrado (CRUSADE, ACTION y ACUITY/HORIZONS-AMI) han sido comparadas por el grupo de Abu Assi en una cohorte de 4500 pacientes con SCA, incluyendo tanto con IAMSEST como IAMEST. Observaron que la escala CRUSADE presenta una mayor precisión para la evaluación del riesgo de sangrado, incluso en pacientes con IAMEST. En resumen, la escala CRUSADE aplicada a una cohorte española contemporánea de pacientes con IAM mostraba una calibración adecuada y un excelente poder discriminatorio (138,139).

En la actualidad, no existen datos suficientes que nos permitan recomendar es uso preferencial de una escala en concreto, puesto que existen algunos escenarios clínicos en los cuales no han sido testadas (necesidad de anticoagulación o sometido a manejo médico). La guía de práctica clínica de la ESC de SCASEST recomienda el uso de la escala CRUSADE para la predicción de riesgo de sangrado en pacientes sometidos a ICP (5). Sin embargo, la guía de manejo del SCAEST no hacen referencia a que escala utilizar para el asesoramiento del riesgo hemorrágico (4).

La escala de riesgo de sangrado de CRUSADE parece ser una herramienta útil y fácil de aplicar para predecir el riesgo del paciente, permitiendo una estrategia terapéutica personalizada y adaptada al perfil de riesgo individualizado de cada paciente (139).

3.4.2. Estratificación del riesgo de sangrado a largo plazo

El riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas continúa después del alta hospitalaria tras un SCA. Alrededor el 5% de los pacientes con IAM desarrollan complicaciones hemorrágicas durante el primer año tras el alta hospitalaria bajo con doble terapia antiplaquetaria (140).

Sin embargo, no existe un modelo de riesgo diseñado para estimar el riesgo de hemorragia tras el alta hospitalaria en pacientes con SCA. La puntuación de riesgo CRUSADE podría usarse para la estratificación del riesgo de hemorragia en el SCA en DAPT después del alta hospitalaria (141).

Se han desarrollados escalas de riesgo asociando predictores de riesgo isquémico y hemorrágico encaminados al asesoramiento de la duración de la DAPT para un mayor beneficio clínico en el seguimiento como el DAPT score, PARIS y PRECISE DAPT (142–144). No obstante, su valor para mejorar los resultados clínico continua sin estar definido y precisan de validación fuera de los ensayos pivotaes (90).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La doble antiagregación tras un evento coronaria agudo pretende reducir la tasa de trombosis del stent coronario implantado y prevenir la inestabilización de las placas de ateroma presentes en las arterias coronarias en el seno de la cardiopatía isquémica.

El cambio de terapia antiagregante, cruce o "switching" es una estrategia terapéutica extendida en la práctica clínica sustentada por una evidencia científica débil basada en estudios farmacodinámicos y observacionales siendo necesario profundizar en su conocimiento.

El cruce entre antiagregantes es una herramienta terapéutica encaminada a la optimización e individualización de la terapia antitrombótica en el SCA según el perfil clínico del paciente. La optimización de la terapia antitrombótica en el SCA es labor de todos los médicos que participamos del proceso asistencial del SCA, priorizando la individualización de la terapia según el perfil clínico y la evolución clínica, evitando la inercia terapéutica. Es por ello, que el cambio de antiagregantes es un fallo en la selección de la terapia antitrombótica inicial, pero a su vez es una gran oportunidad que nos permite la adecuación del tratamiento al paciente de una forma segura en términos de sangrados y eficaz en la prevención de eventos isquémicos.

Con este trabajo se pretende hacer una fotografía de la situación actual de esta estrategia en nuestro medio con el objeto de identificar los predictores que nos ayuden a mejorar el tratamiento antitrombótico de los pacientes con SCA.

La hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral se formula bajo la premisa que el cruce entre antiagregantes sería una estrategia segura en términos de sangrados mayor (BARC \geq 3) y sin repercusión clínica sobre la eficacia en la prevención de eventos isquémicos respecto a los pacientes tratados con un único inhibidor del receptor del ADP

P2Y₁₂ y en los que no se realiza la estrategia de cruce con otro antiplaquetario durante el seguimiento clínico.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS NULA (H_0)

Se establece como hipótesis nula (H_0) que no existen diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor cuando comparamos las dos estrategias de tratamiento, cruce de antiagregantes versus no cruce de antiagregantes durante el periodo de seguimiento.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_1)

Se establece como hipótesis alternativa (H_1) que los pacientes en los cuales se realizó cambio de terapia antiagregante (cruce) presentaron una tasa de sangrado mayor durante el seguimiento significativamente superior a la de los pacientes en los cuales no se realizó cruce.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

➤ OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si la estrategia de cruce entre antiagregantes es un predictor independiente de desarrollo de sangrado mayor en el seguimiento clínico anual de los pacientes que se presentan con un SCA en nuestro medio.

➤ OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir y establecer los predictores de cruce entre antiagregantes en los pacientes con SCA en nuestro medio.
- Definir los predictores de los sangrados mayores en los pacientes que se presentan con SCA en nuestro medio y la influencia específica del cruce entre antiagregantes.
- Establecer el impacto clínico del evento clínico adverso neto (NACE), en términos de eventos hemorrágicos, isquémicos y mortalidad, de la estrategia de cruce entre antiagregantes en comparación con la estrategia de no cruce de antiagregantes en pacientes que se presentan con un SCA en nuestro medio.
- Analizar la tasa del evento cardiovascular mayor o MACE (evento clínico compuesto que incluye el combinado de mortalidad, ictus, reinfarto, trombosis de stent, reestenosis de stent y retratamiento de la lesión previamente tratada), tanto en su conjunto, como de cada uno de los eventos individuales, y su relación con la estrategia de cruce entre antiagregantes en comparación con la estrategia de no cruce de antiagregantes.

V. MATERIAL Y MÉTODO

V. MATERIAL Y MÉTODO

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico de cohorte prospectiva.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Población de referencia de la Unidad de Gestión Clínica del Área del Corazón de Sevilla del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

3. PERIODO DE ESTUDIO

Del 27 de febrero de 2015 hasta el 31 mayo de 2016.

4. POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudió la población de pacientes con sospecha de SCA que cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación.

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

i) *CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

- (1) Infarto agudo de miocardio o angina inestable tipo 1 (145).
- (2) Edad mayor de 18 años.
- (3) Otorgado consentimiento informado.
- (4) Ingreso en Unidad de Críticos Cardiológicos (UCC).

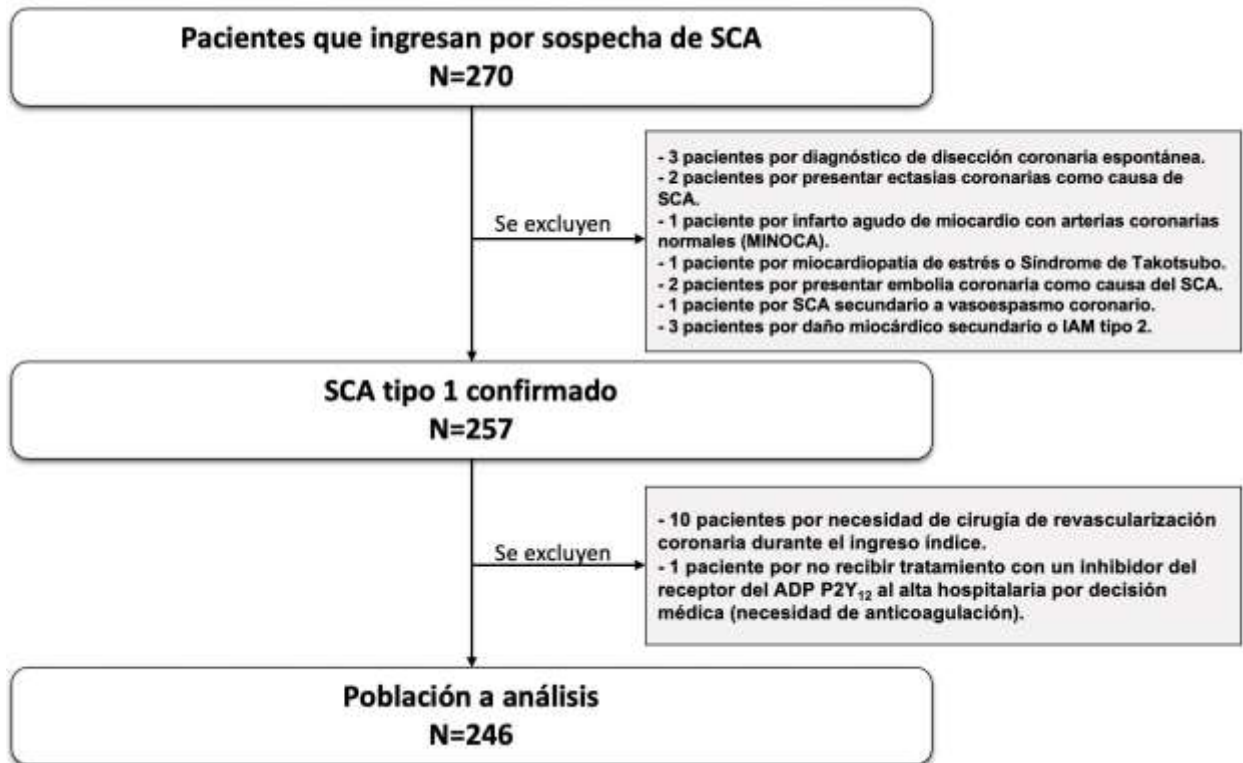
ii) *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

- Pacientes que no reciben al alta hospitalaria terapia antiagregante con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂.

- Pacientes con SCA, en los cuales, se discontinuó el tratamiento antiagregante con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ por ser candidatos a revascularización coronaria quirúrgica durante el ingreso hospitalario por el evento índice.
- SCA de causa no aterosclerótica como la disección coronaria espontánea o la embolia coronaria.

Durante el periodo de estudio ingresaron en la Unidad de Críticos Cardiológicos (UCC) un total de 270 pacientes con diagnóstico inicial de SCA. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, un total de 246 pacientes fueron analizados (*Ilustración 4*).

Ilustración 4. Población a estudio tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión.



SCA: Síndrome coronario agudo.

b) TAMAÑO MUESTRAL

El estudio se diseñó para mostrar la no inferioridad del grupo de cruce entre antiagregantes versus el grupo no cruce con respecto al objetivo primario (incremento del riesgo de sangrado mayor). Teniendo en cuenta los resultados del registro GRAPE (146), se asumió una incidencia de sangrado mayor (BARC ≥ 3) del 5,6% anual en el grupo no cruce en pacientes con síndrome coronario agudo que reciben intervención coronaria percutánea, y se seleccionó un margen de no inferioridad, representado como el límite superior del IC 95% del HR ajustado para sangrado mayor de la estrategia cruce vs no cruce de 2,10. Bajo estas premisas, asumiendo un error tipo 1 unilateral del 5%, sería necesario un mínimo de 236 pacientes (118 pacientes en cada grupo) para demostrar la no inferioridad del cruce respecto a los pacientes que persisten con el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial (no cruce), con una potencia del 99%. Se incluye en la estimación del tamaño muestral una previsión de cruce del 40%.

5. INTERVENCIÓN: ALGORITMO LOCAL DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL SCA.

- **Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla**

El Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla constituye el protocolo de actuación y manejo del SCA en la provincia de Sevilla, integrando la atención médica de esta patología en ambos niveles de atención médica, extrahospitalario y hospitalario. Independientemente de donde tenga lugar el primer contacto médico (extrahospitalario u hospitalario), se realizará una valoración clínica inicial del paciente que consulta por dolor torácico sugestivo de SCA. Tras la realización del electrocardiograma, se establecerá una orientación diagnóstica, clasificándose el SCA como SCACEST o SCASEST, activándose el protocolo de actuación de manejo definido para cada supuesto.

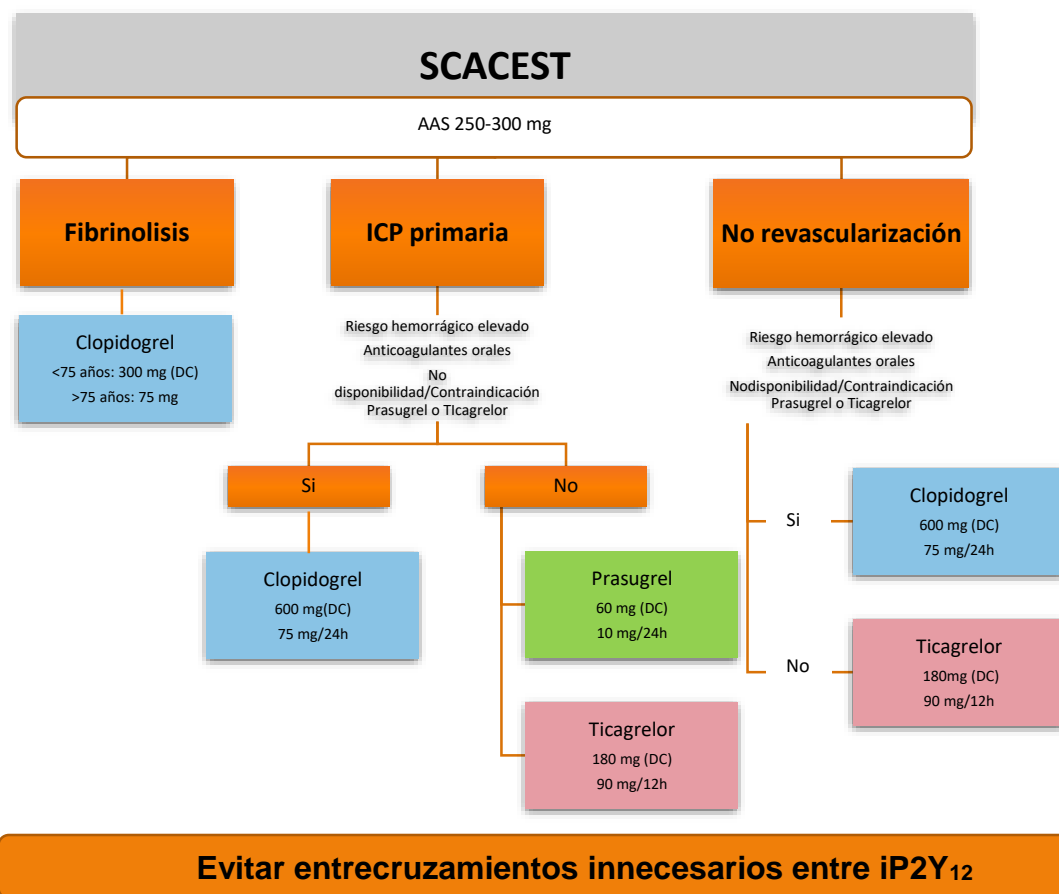
Una vez establecida la estrategia de manejo, será el médico responsable en cada momento de la asistencia sanitaria, quién decida el antiagregante a administrar y la dosis, apoyándose en los protocolos de actuación contemplados en el Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla.

- **SCACEST**

En los pacientes con SCACEST según las isócronas de tiempo para la realización de coronariografía emergente y las características clínicas se decidirá la estrategia de revascularización urgente (fibrinólisis o ICP primaria) y se seleccionará el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial según protocolo (*Ilustración 5*).

Se contempla la posibilidad de cruce de antiagregantes tras la ICP primaria en paciente tratados con clopidogrel sin contraindicaciones para el uso de prasugrel o ticagrelor. Sin embargo, se recomienda evitar el cruce entre antiagregantes.

Ilustración 5. Tratamiento antiplaquetario en el SCACEST (Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla).



DC: Dosis de carga; iP2Y₁₂: Inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂.

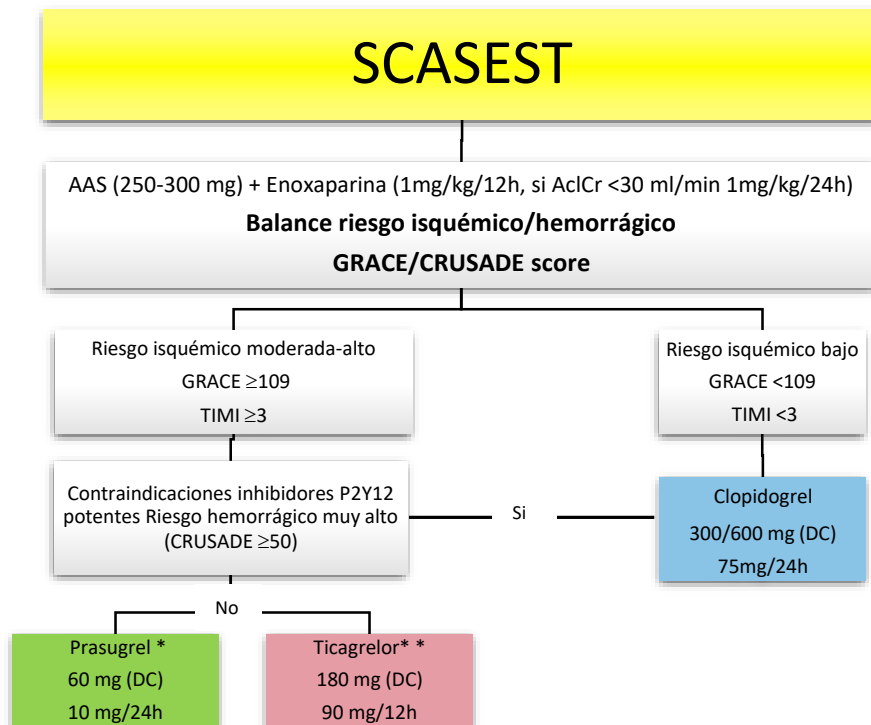
Tras el ingreso en el centro hospitalario, el médico tratante según su criterio profesional puede mantener, escalar o desescalar la terapia antiplaquetaria con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ en base a la evolución clínica del paciente. Se

tendrá en consideración el tiempo evolución, el fármaco utilizado y la necesidad de administración de dosis de carga.

- **SCASEST**

La *Ilustración 6* muestra el algoritmo de manejo del SCASEST.

Ilustración 6. Tratamiento antiplaquetario en el SCASEST (Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla).



AclCr: Aclaramiento de creatinina; DC: Dosis de carga

*SCASEST con anatomía coronaria conocida candidato a ICP. Especialmente diabéticos. No administrar previo a la realización de la angiografía y si no se planifica la realización de ICP.

**SCASEST independientemente de la estrategia terapéutica y/o el pretratamiento con clopidogrel.

- **Estrategias de cruce según Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla**

Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla, en base a la evidencia científica disponible asesora para la realización del cruce entre antiplaquetarios a nivel local. La *Ilustración 7* muestra el protocolo en vigor durante el periodo de estudio.

Ilustración 7. Cruce antiplaquetario de clopidogrel a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes según momento de administración y dosis de clopidogrel inicial.

Tiempo carga Clopidogrel (300/600mg)	Inhibidor IIb/IIIa	PRASUGREL		TICAGRELOR	
		Carga	Mantenimiento	Carga	Mantenimiento
< 6 horas	Si	No	10 mg	180 mg	90 mg/12h
	No	60 mg	10 mg		90 mg/12h
6-48 horas	Si	No*	10 mg	180 mg	90 mg/12h
	No	60 mg	10 mg		90 mg/12h
>48horas	Si/No	No*	10 mg	No	90 mg/12h

*Considerar dar dosis de carga de 60 mg si alto riesgo trombótico: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, TIMI final ≤ 2 , trombo residual, "slow flow", "no reflow" en arteria responsable del infarto, bifurcaciones, stent largo y/o múltiples solapados, stent diámetro pequeño (<2,5 mm), diabetes mellitus.

El cambio de ticagrelor/prasugrel a clopidogrel se administrará dosis de carga de 300 mg de clopidogrel.

No se recomienda cambio entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes (prasugrel y ticagrelor) sin justificación. El cambio entre ticagrelor a prasugrel o prasugrel a ticagrelor tiene lugar en fase aguda, se administrará dosis de carga. Si se realiza fuera de fase aguda, se administrará dosis de mantenimiento a las 24 horas de la última dosis de prasugrel o 12 horas de la última dosis de ticagrelor.

Transcurrido 24 horas de la realización de la fibrinólisis y tras haberse realizado ICP con implante de stent en ausencia de complicaciones hemorrágicas, podría considerarse el cambio de clopidogrel a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes (prasugrel o ticagrelor) en casos seleccionados (pacientes con riesgo isquémico elevado, en ausencia de contraindicaciones para el uso prasugrel o ticagrelor y con cuando el riesgo hemorrágico no es muy alto).

6. FUENTES DE INFORMACIÓN

El Registro de Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio (ARIAM), sección de Andalucía es un registro observacional, prospectivo y multicéntrico que dan cobertura sanitaria a una población de más de 8.000.000 andaluces. Con el objetivo de conocer la terapia antitrombótica, el uso del cruce entre antiagregantes y su impacto clínico en Andalucía se ha desarrollado un proyecto de investigación secundario denominado CREA-ARIAM Andalucía (**CR**uce **E**ntre **A**ntiagregantes). El estudio fue registrado en www.clinicaltrials.gov (NCT02500290). Para el desarrollo de este trabajo se han utilizados los datos correspondientes al Hospital Universitario Virgen Macarena durante el periodo de estudio.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos clínicos y demográficos adicional a los datos establecidos en el ARIAM-Andalucía. Los datos se han obtenidos mediante la anamnesis directa al paciente y revisión de la historia clínica informatizada tras la firma del consentimiento informado por parte del paciente.

Los datos fueron recogidos por el personal facultativo del centro sanitario donde se llevó a cabo el presente estudio, no siendo necesaria su implicación directa en el cuidado y atención de los pacientes durante la estancia hospitalaria o durante el seguimiento. Los datos fueron introducidos en un formulario web para su almacenamiento en una base de datos centralizada de acceso securizado (www.ariam-andalucia.org). Las bases regulatorias de la plataforma web se publicaron en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía (BOJA) a fecha 30 de septiembre de 2009.

7. ASPECTOS ÉTICOS

a) Permisos para la realización del proyecto de investigación

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para la realización de estudios de investigación en seres humanos, siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki (última revisión Brazil 2013) y en la actual Legislación

Española en materia de proyectos de investigación (ley 14/2007 que regula la investigación biomédica) (147).

Se obtuvo la evaluación favorable por parte de Comité Coordinador de Bioética de Andalucía para la realización del estudio (Anexo 1).

b) Hoja de información y formulario de consentimiento

Para la recogida del consentimiento se informa pormenorizadamente a los participantes de las características del estudio. Posteriormente, tras un periodo de reflexión y planteamiento de dudas, el paciente firma la conformidad para su participación en el estudio. El formulario de consentimiento se adjunta en el Anexo 2.

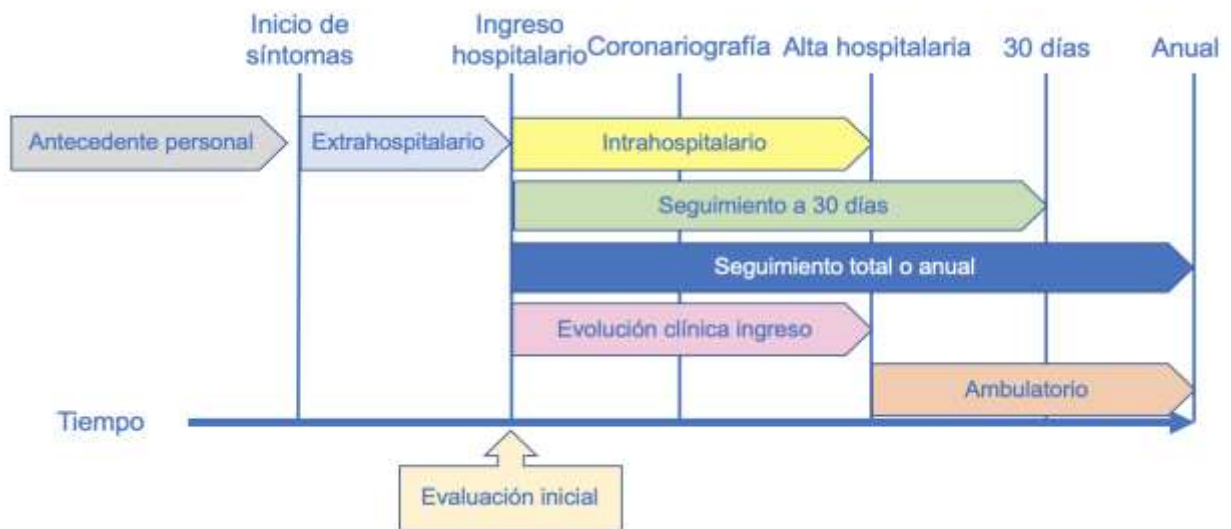
c) Confidencialidad de datos

La información obtenida por la puesta en marcha del presente estudio se considera confidencial y será tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificarán con un código numérico en el momento de la introducción de sus datos en el Registro ARIAM (Módulo CREA). Por su metodología, los datos solicitados al Registro ARIAM son recogidos con estricta confidencialidad y cumpliendo con la normativa jurídica estatal en materia de protección de datos de carácter personal (Real Decreto 1720 / 2007) y europea (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo).

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

8.1. Variables temporales (Ilustración 8)

Ilustración 8. Variables temporales



8.2. Variables clínicas descriptoras de la población a estudio.

➤ 8.2.1. Características basales

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Edad	Edad expresada en años, siendo la edad mínima de 18 años, medida en el momento de inicio de los síntomas del evento índice.	Cuantitativa continua
Sexo	Sexo definido como hombre y mujer según las características biológicas y fisiológicas establecidas para cada una de las dos categorías.	Cualitativa Nominal Dicotómica 1=Hombre 2=Mujer

➤ 8.2.2. Factores de riesgo cardiovascular

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Diabetes mellitus	El diagnóstico previo al ingreso de diabetes mellitus se definió como el trastorno metabólico caracterizado por el aumento de la concentración de glucosa en sangre diagnosticada según los criterios de la American Diabetes Association en el momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1= Sí
Hipertensión arterial	El diagnóstico previo al ingreso de hipertensión arterial se definió como la determinación de cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1= Sí
Dislipemia	El diagnóstico previo al ingreso de dislipemia se definió como el trastorno del metabolismo de los lípidos según los criterios diagnósticos de la ESC en vigor en el momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1= Sí
Tabaquismo	La variable tabaquismo se definió en tres categorías según la relación con el consumo de tabáquico del individuo. <ul style="list-style-type: none"> • <i>No fumador</i>: no consumo de tabaco. • <i>Exfumador</i>: abandono del hábito tabáquico hace más de 12 meses. • <i>Fumador</i>: consumo de tabaco en los últimos 12 meses. 	Cualitativa ordinal 0=No 1=Exfumador 2=Fumador
Índice de masa corporal (IMC)	El índice de masa corporal se definió como la razón matemática que asocia la masa y la talla. El IMC es un indicativo del estado nutricional del individuo. $IMC (kg/m^2) = \text{masa (kilogramos)} / \text{talla (metros)}^2$ La variable IMC se categorizó según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS): <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bajo peso</i>: $IMC < 18,5 kg/m^2$. • <i>Normopeso</i>: $IMC 18,5-24,99 kg/m^2$. • <i>Sobrepeso</i>: $IMC 25,0-29,99 kg/m^2$. • <i>Obesidad</i>: $IMC \geq 30 kg/m^2$. 	Cualitativa ordinal 1= Bajo peso 2= Normopeso 3= Sobrepeso 4= Obesidad

IMC: índice de masa corporal.

➤ 8.2.3. Antecedentes personales (AP)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
AP Cardiopatía isquémica crónica estable	El antecedente personal de cardiopatía isquémica crónica estable se definió como la presencia de patología coronaria en cualquiera de sus formas de expresión clínica (infarto de miocardio, angina inestable o angina estable) de presentación previa al evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Infarto agudo de miocardio previo	El antecedente personal de infarto agudo de miocardio se definió como el ingreso por IAM según los criterios diagnósticos establecidos por la ESC en el momento de presentación independientemente del manejo realizado previo al evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Coronariografía	El antecedente personal de necesidad de realización de una coronariografía previo al evento índice, independientemente del motivo de la misma.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP de intervencionismo coronario percutáneo	El antecedente personal de necesidad de realización de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) previo al evento índice, independientemente del motivo de la misma.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Cirugía cardiovascular	El antecedente personal de cirugía cardiovascular se definió como la realización de un procedimiento quirúrgico cardiovascular de índole valvular, coronario, miocárdico o vascular previo al evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Insuficiencia cardíaca crónica	El antecedente personal de insuficiencia cardíaca crónica se definió como el conjunto de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca según los criterios diagnósticos de Framingham, previo al ingreso por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Arritmia	El antecedente personal de arritmia se definió como la presencia de una arritmia cardíaca previa, independientemente del tipo y el tratamiento realizado.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
AP Sangrado previo	El antecedente personal de sangrado se definió como la presentación de un evento hemorrágico previo al evento índice de causa no traumática, independientemente de la severidad del mismo.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Insuficiencia renal crónica	El antecedente personal de insuficiencia renal crónica se definió como el diagnóstico previo al ingreso de insuficiencia renal crónica establecido por un filtrado glomerular <90 mililitros/minuto (ml/min).	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP arteriopatía periférica	El antecedente personal de arteriopatía periférica se definió como el diagnóstico previo al ingreso de arteriopatía periférica según los criterios diagnósticos vigentes en el momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Ictus	El antecedente personal de ictus se definió como el diagnóstico previo al ingreso de ictus o accidente cerebrovascular según los criterios diagnósticos vigentes en el momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
AP Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	El antecedente personal de EPOC se definió como el diagnóstico previo al ingreso de EPOC según los criterios diagnósticos vigentes en el momento del diagnóstico.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

AP: antecedente personal; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; CCV: Cirugía cardiovascular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

➤ 8.2.4. Tratamiento cardiovascular previo al evento

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Antiagregación	La antiagregación se definió como el tratamiento activo con un fármaco antiagregante plaquetario en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Anticoagulación	La anticoagulación se definió como el tratamiento activo con un fármaco anticoagulante (acenocumarol/warfarina, anticoagulante de acción directa o heparinas) en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Betabloqueante	El betabloqueante se definió como el tratamiento activo con un fármaco betabloqueante en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	El IECA se definió como el tratamiento activo con un fármaco IECA en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II)	El ARA II se definió como el tratamiento activo con un fármaco ARA II en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Estatina	La estatina se definió como el tratamiento activo con una estatina en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

➤ 8.2.5. Evaluación de riesgo

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Puntuación de riesgo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)	La puntuación de riesgo TIMI determina el riesgo de eventos isquémicos y mortalidad en base a 7 características clínicas con puntuaciones 0-14 puntos (148). La puntuación de riesgo TIMI se calculó con los datos clínicos y hemodinámicos al ingreso hospitalario.	Cuantitativa Discreta
Puntuación de riesgo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)	Puntuación de riesgo GRACE estima el riesgo de mortalidad a 6 meses en pacientes con SCA. Sus valores oscilan entre 1-372 puntos (149). La puntuación de riesgo GRACE se calculó con los datos clínicos y hemodinámicos al ingreso hospitalario.	Cuantitativa Discreta
Puntuación de riesgo CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines)	Escala de evaluación de riesgo CRUSADE predice el riesgo de presentación de una hemorragia mayor intrahospitalaria en pacientes con SCA. Sus valores están comprendidos entre 1 a 96 puntos (134). La puntuación de riesgo CRUSADE se calculó con los datos clínicos y hemodinámicos al ingreso hospitalario.	Cuantitativa Discreta

➤ **8.2.6. Primer contacto médico del paciente que se presenta con un SCA y pretratamiento con inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂**

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Primer contacto médico	El primer contacto médico se definió como el lugar donde se procede a la primera asistencia sanitaria del paciente que se presenta con un SCA.	Cualitativa Nominal 1=Atención primaria 2=Dispositivo Críticos Atención Primaria. 3=061 4=Hospital
Pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂	El pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ se definió como la administración de un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ antes de la realización de la coronariografía, independientemente de la administración de dosis de carga y/o lugar de administración.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Lugar del pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂	Lugar de administración del pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ .	Cualitativa Nominal Dicotómica 1=Extrahospitalario 2=Hospitalario
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ pretratamiento	Fármaco inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ utilizado para el pretratamiento.	Cualitativa Nominal 1=Clopidogrel 2=Prasugrel 3=Ticagrelor
Carga del inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂	Administración de dosis de carga del inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ previo a la coronariografía (clopidogrel 150, 300 o 600 mg, prasugrel 60 mg o ticagrelor 180mg).	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

➤ **8.2.7. Grupo de tratamiento (variable principal de análisis)**

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Grupo de tratamiento	Se definen 2 grupos de tratamiento según si terapia antiplaquetaria inicial con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ se mantiene (no cruce) o se modifica (cruce) durante el periodo de estudio.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No cruce 1=Cruce

➤ 8.2.8. Tipo de SCA y estrategia de revascularización

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Tipo de SCA	Se definió el tipo de SCA según los hallazgos electrocardiográficos (segmento ST). Se establecen 2 grupos (4,5): <ul style="list-style-type: none"> • SCACEST definido por la presencia elevación del segmento ST o BRI de nueva aparición. • SCASEST definido por la ausencia de elevación del ST en el electrocardiograma. 	Cualitativa Nominal Dicotómica 1= SCACEST 2= SCASEST
Estrategia de revascularización del SCACEST	La estrategia de revascularización urgente se definió como la realización de trombolisis en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas de SCACEST. A su vez, la estrategia de revascularización urgente se clasificó en trombolisis mecánica (ICP primaria) o farmacológica (fibrinolisis).	Cualitativa Nominal 0= No revascularización urgente 1=Revascularización urgente fibrinolisis 2= Revascularización urgente ICP primaria
IAMEST Anterior	IAMEST de localización anterior se definió como el IAMEST que presentó electrocardiográficamente con elevación del ST en las derivaciones V1-V4.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Tipo de SCASEST	El SCASEST se clasificó según la presencia de elevación de biomarcadores (troponinas) en sangre. Se clasifica en 2 grupos: <i>Angina inestable</i> (sin elevación de biomarcadores) e <i>IAMSEST</i> (con elevación de biomarcadores).	Cualitativa Nominal Dicotómica 1= Angina Inestable 2= IAMSEST
Coronariografía	Coronariografía se definió como la realización de coronariografía durante el ingreso hospitalario por el evento índice, independientemente de la realización de ICP.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

SCA: Síndrome coronario agudo; BRI: bloqueo de rama izquierda; SCACEST: SCA con elevación del segmento ST; SCASEST: SCA sin elevación del ST; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; IAMEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST;

➤ 8.2.9. Situación clínica al ingreso por SCA

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Parada cardiorrespiratoria inicial	La parada cardiorrespiratoria inicial se definió como la presentación clínica tras el inicio de los síntomas de una parada cardiorrespiratoria con necesidad de maniobras de reanimación cardiopulmonar consiguiéndose recuperación de circulación espontánea previo al ingreso hospitalario por evento índice, independientemente del ritmo de parada cardiorrespiratoria.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Insuficiencia cardiaca al ingreso	La insuficiencia cardiaca al ingreso se definió como la presentación clínica signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca (clasificación Killip-Kimball >I) al ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Shock cardiogénico al ingreso	Se definió la presencia de shock cardiogénico como la presencia cifras de tensión arterial sistólica <90 mmHg durante >30 minutos que no responde a fluidoterapia o requiere de la administración de aminas vasoactivas o Killip Kimball IV en el momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Anemia al ingreso	La anemia al ingreso se definió como la presencia de cifras de hematocrito en varón <39% y en mujer <36% medido en el primer hemograma al ingreso por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Función renal al ingreso	La función renal al ingreso se cuantificó en base al aclaramiento de creatinina al ingreso por el evento índice, calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y expresado en mililitros/minuto (ml/min).	Cuantitativa continua

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Insuficiencia renal	<p>Para la realización de este trabajo se definió la presencia de insuficiencia renal se definió según los valores de aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y expresado en mililitros/minuto. Se tomó como punto de corte el aclaramiento de creatinina de 60 ml/min que según la clasificación de KDIGO 2012 establece la diferenciación entre la insuficiencia renal ligera y grados más graves de deterioro de la función renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La insuficiencia renal se definió como el aclaramiento de creatinina (AclCr) menor a 60 ml/min. • Sin insuficiencia renal como el aclaramiento de creatinina mayor o igual a 60 ml/min. 	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>0=No</p> <p>1=Sí</p>

➤ *8.2.10. Evolución clínica durante el ingreso*

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Insuficiencia cardíaca durante el ingreso	La insuficiencia cardíaca durante el ingreso se definió como la presentación clínica signos y/o síntomas de insuficiencia cardíaca (clasificación Killip-Kimball >I) en cualquier momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>0=No</p> <p>1=Sí</p>
Shock cardiogénico durante el ingreso	Se definió la presencia de shock cardiogénico durante el ingreso como la presencia cifras de tensión arterial sistólica <90mmHg durante >30 minutos que no responde a fluidoterapia o requiere de la administración de aminas vasoactivas o Killip Kimball IV en cualquier momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>0=No</p> <p>1=Sí</p>
Fármacos inotrópicos	El uso de fármacos inotrópicos se definió como la necesidad de uso de dobutamina y/o levosimendán durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p> <p>0=No</p> <p>1=Sí</p>

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Fármacos vasopresores	El uso de fármacos vasopresores se definió como la necesidad de uso de fármacos vasopresores (noradrenalina o dopamina) durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Balón de contrapulsación intraaórtico	Balón de contrapulsación intraaórtico se definió como la necesidad de soporte hemodinámico mecánico mediante balón de contrapulsación intraaórtico durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Terapia renal sustitutiva	Terapia renal sustitutiva se definió como la necesidad de terapias de sustitución renal continuas o intermitentes durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Ventilación mecánica	Ventilación mecánica se definió como la necesidad de soporte ventilatorio mediante dispositivos de ventilación mecánica invasiva o no invasiva durante el ingreso hospitalario por el evento índice. A su vez, se categorizó como ventilación mecánica invasiva y no invasiva.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Monitorización invasiva de la presión en arteria pulmonar y gasto cardiaco	Monitorización invasiva de la presión en arteria pulmonar y gasto cardiaco se definió como la necesidad de dispositivos de monitorización invasiva de la presión en la arteria pulmonar y gasto cardiaco durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Fibrilación auricular de novo	Fibrilación auricular de novo se definió como la presentación de un episodio de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico, independientemente de la duración y/o estrategia de tratamiento durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta hospitalaria se definió como el porcentaje de sangre expulsado por el corazón en cada latido determinado mediante ecocardiograma transtorácico durante el ingreso hospitalario por el evento índice. En caso de más de una medición de la FEVI durante el ingreso hospitalario, se seleccionó la primera determinación de la FEVI.	Cuantitativa continua
Duración de la estancia UCC	Duración de la estancia en UCC expresada en días se calculó según la fórmula: Fecha de alta de UCC – Fecha de ingreso en UCC.	Cuantitativa continua
Duración del ingreso hospitalario	Duración del ingreso hospitalario expresada en días se calculó según la fórmula: Fecha de alta hospitalaria-Fecha de ingreso hospitalario.	Cuantitativa continua
Uso de antiplaquetaria	El uso de antiplaquetaria se definió como el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en cualquier momento del ingreso por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, UCC: Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos.

➤ 8.2.11. Hallazgos de la coronariografía

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Enfermedad arterial coronaria	La extensión de la enfermedad arterial coronaria (EAC) se definió en base a los hallazgos de la angiografía coronaria y se clasificó según lo establecido en la guía de práctica clínica de revascularización miocárdica de la ESC 2014 (89): <ul style="list-style-type: none"> - EAC de 1 vaso - EAC de 2 vasos - EAC de 3 vasos - Afectación del tronco común izquierdo (TCI) 	Cualitativa Nominal 1=EAC de 1 vaso 2=EAC de 2 vasos 3=EAC de 3 vasos 4=Afectación de TCI

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Acceso vascular	Acceso vascular se definió como el acceso arterial utilizado para la realización de la primera angiografía coronaria durante el ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal 1= Femoral 2= Radial 3= Otros
Intervencionismo coronario	<p>El intervencionismo coronario se definió según la técnica y el tipo de material endoarterial utilizado durante el intervencionismo coronario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No realización de intervencionismo coronario. - Angioplastia simple con balón (farmacoactivo o no farmacoactivo) - Implante de stent convencional - Implante de stent farmacoactivo. <p>Dado que en un mismo paciente se pueden realizar diferentes técnicas, se establece que en aquellos pacientes en los que se realizan dos o más procedimientos concomitantes se priorizan la codificación del procedimiento: implante de stent farmacoactivo > implante de stent convencional > angioplastia simple con balón.</p>	Cualitativa Nominal 0= No intervencionismo coronario 1= Angioplastia simple con balón 2= Implante de stent convencional 3= Implante de stent farmacoactivo
Tromboaspiración	Tromboaspiración se definió como la realización de aspiración mecánica intracoronario de material trombótico mediante catéteres durante la primera angiografía en cualquier momento del ingreso hospitalario por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

ESC: European Society of Cardiology; EAC: Enfermedad arterial coronaria; TCI: Tronco común izquierdo; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

➤ 8.2.12. Tratamiento médico al alta hospitalaria

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS)	Aspirina al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con AAS en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂	Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ oral en el momento del alta hospitalaria por el evento índice. Se clasificará según el tipo de inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ : clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.	Cualitativa Nominal 1=Clopidogrel 2= Prasugrel 3=Ticagrelor
Anticoagulación	Anticoagulación al alta hospitalaria se definió como el tratamiento activo con un fármaco anticoagulante (acenocumarol/warfarina, anticoagulante de acción directa o heparinas) en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Betabloqueante	Betabloqueante al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con un fármaco betabloqueante en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
IECA	IECA al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con un IECA en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
ARA II	ARA II al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con un ARA II en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Estatina	Estatina al alta hospitalaria se definió como el tratamiento con una estatina en el momento del alta hospitalaria por el evento índice.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

AAS: Ácido acetilsalicílico; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

8.3. Variables descriptoras de los eventos adversos durante el seguimiento clínico

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Evento clínico adverso neto (NACE, Net Adverse Clinical Event)	Evento clínico adverso neto se definió como la presentación de un evento hemorrágico y/o evento cardiovascular mayor (MACE) durante el periodo de seguimiento definido.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Evento hemorrágico	Evento hemorrágico se definió como la presentación de cualquier episodio de hemorragia según los criterios Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (119) durante el periodo de seguimiento definido.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
- Sangrado significativo	Sangrado significativo se definió como la presentación de un sangrado BARC 2 o superior durante el periodo de seguimiento definido.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
- Sangrado mayor	Sangrado mayor se definió como la presentación de un sangrado BARC 3 o superior durante el periodo de seguimiento definido.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Evento cardiovascular mayor (MACE, Mayor Adverse Cardiovascular Event)	Evento cardiovascular mayor se definió como la presentación del evento isquémico combinado (reinfarto, trombosis de stent, reestenosis de stent, retratamiento de la lesión previamente tratada o ictus) y/o mortalidad total durante el periodo de seguimiento definido.	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí
Evento isquémico combinado	Evento isquémico combinado se definió como la presentación clínica de ictus, reinfarto, trombosis de stent, reestenosis de stent o retratamiento de la lesión previamente tratada. Se definió ictus y reinfarto según los criterios del grupo TIMI y la trombosis de stent, reestenosis de stent y retratamiento de la lesión tratada en base a la definición de Academic Research Consortium durante el periodo de seguimiento definido (150,151).	Cualitativa Nominal Dicotómica 0=No 1=Sí

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

8.4. Descripción pormenorizada de los eventos adversos durante el seguimiento.

- Evento hemorrágico: cualquier episodio de hemorragia independientemente de su severidad. Se catalogaron los eventos hemorrágicos según su severidad siguiendo las definiciones establecidas por la clasificación de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (119).

* Clasificación BARC de sangrados:

Definición conceptual: Según la clasificación de sangrados BARC se establecen 7 subtipos de sangrado.

- Tipo 0: no sangrado.
- Tipo 1: sangrado que no requiere recurso médico ni atención sanitaria (no requiere estudios, hospitalización o asistencia). Por ejemplo, magulladuras, hematomas, hemorragias nasales o sangrado hemorroidal, para el cual el paciente no busca atención médica. Puede conllevar la interrupción de la medicación por parte del paciente debido a la hemorragia, pero sin recomendación médica. Incluye el sangrado acontecido durante el ingreso hospitalario que no requiere una evaluación o intervención médica urgente, no supone una prolongación del ingreso hospitalario ni acarrea la realización de exámenes complementarios.
- Tipo 2: sangrado clínicamente evidente que requiere de estudios de diagnóstico, prolongación de la hospitalización o tratamiento por un profesional de la salud. Debe reunir uno de los siguientes criterios: necesidad de intervención (ej. compresión, agentes de reversión como la vitamina K o protamina, interrupción de tratamiento temporal o definitivo), necesidad de hospitalización o derivación a otra unidad hospitalaria para atención o requiere evaluación por un profesional sanitario (visita no programada con solicitud de pruebas complementarias); que no cumplen criterios de los tipos 3, 4 y 5. Incluye los sangrados durante el ingreso hospitalarios que requieren intervención médica no quirúrgica o evaluación urgente o incrementan el tiempo de hospitalización.

- Tipo 3: sangrado clínico, con datos de laboratorio y/o en pruebas de imagen, que requiere de actuaciones sanitarias:
 - 3a:
 - Necesidad de transfusión por la hemorragia concurrente.
 - Caída de hemoglobina 3-5 g/dl relacionada con la hemorragia que requiere de al menos la administración de un concentrado de hematíes o una unidad de sangre con el consiguiente incremento de hemoglobina de 1 g/dl.
 - 3b:
 - Caída de hemoglobina más 5 g/dl relacionada con la hemorragia que requiere de al menos de la administración de un concentrado de hematíes o un unidad de sangre con el consiguiente incremento de hemoglobina de 1 g/dl.
 - Taponamiento cardiaco.
 - Sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control, excluyendo nasal, cutáneo, hemorroidal o dental.
 - Sangrado con necesidad de drogas vasoactivas intravenosas por inestabilización hemodinámica.
 - 3c:
 - La hemorragia intracraneal (no incluye los sangrados microscópicos o la transformación hemorrágica; incluyendo los sangrados intraespinales) o subcategorías confirmados por autopsia, pruebas de imágenes o punción lumbar.
 - Sangrado intraocular que compromete la visión.
- Tipo 4: relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (CABG).
- Tipo 5: Sangrado fatal (causa directa de la muerte).

Definición operativa: Sangrado BARC. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí) y Cualitativa Ordinal (1=BARC 1; 2=BARC 2; 3=BARC 3a; 4=BARC 3b; 5=BARC 3c; 6=BARC 4; 7=BARC 5).

- Evento cardiovascular mayor (MACE): El evento cardiovascular mayor se define como el combinado de mortalidad total y/o evento isquémico combinado (ictus, reinfarto, trombosis de stent, reestenosis de stent y retratamiento de la lesión previamente tratada).

- I. Mortalidad por cualquier causa. *Definición conceptual*: fallecimiento por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.

Definición operativa: Mortalidad total. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí).

- II. Evento isquémico combinado: el evento isquémico combinado se define como el combinado de ictus, reinfarto, trombosis de stent, reestenosis de stent y retratamiento de la lesión previamente tratada. Se definió ictus y reinfarto según los criterios del grupo TIMI y la trombosis de stent, reestenosis de stent y retratamiento de la lesión tratada en base a la definición de Academic Research Consortium (150,151).

- a. Ictus. *Definición conceptual*: la aparición de un déficit neurológico focal o global de origen isquémico o hemorrágico, que dura más de 24 horas o conduce a la muerte del paciente corroborado mediante técnicas de imagen como la tomografía computarizada o resonancia nuclear magnética de cráneo.

Definición operativa: Ictus. Cualitativa dicotómica (0=No; 1=Sí).

- b. Reinfarto. *Definición conceptual*:

i) *Pacientes con biomarcadores no elevados o normales tras más 12 horas después del último episodio de isquemia*. Se establece el reinfarto a la asociación de elevación significativa de troponinas (>2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) y al menos 1 de los siguientes criterios:

1. Al menos unos de los siguientes: Angina típica en reposo de más de 10 minutos de duración o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (elevación del ST >0,1 mV o depresión del ST >0,05 mV o nueva inversión de ondas T).

2. Aparición de ondas Q en más de 2 derivaciones contiguas o disminución de R en V1-V3 sugestivo de infarto posterior.

3. Criterios de infarto agudo de miocardio (elevación del ST $>0,1$ mV en 2 o más derivaciones contiguas o clínica compatible con isquemia miocárdica o elevación de marcadores de daño miocárdico en las 24 horas posteriores al inicio de la clínica isquémica o nuevas ondas Q en el electrocardiograma).

ii) *Biomarcadores elevados*. Se deben cumplir los 2 criterios: elevación de biomarcadores $>50\%$ respecto a la última determinación que se encontraban en descenso ante la sospecha clínica de un nuevo infarto y al menos uno de los siguientes criterios: angina o equivalente anginoso de >10 minutos o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia.

iii) *Biomarcadores normales, pero hace menos de 12h del episodio de isquemia*. Deben cumplirse los 2 criterios: elevación del ST $>0,1$ mV y angina de reposo de >20 minutos.

iv) *En las 48 horas posteriores al ICP:*

1. Biomarcadores no elevados tras 12h del episodio de angina o que han disminuido a niveles normales: CPK-MB o troponinas a las 4 horas post ICP >3 LSN y aparición de ondas Q en más de 2 derivaciones contiguas o disminución de R en V1-V3 sugestivo de infarto posterior o criterios de IAM.

2. Biomarcadores elevados previo a la ICP: documentación de que la CPK-MB o troponinas estaban en descenso y aumento CPK-MB o troponinas a las 4 horas post ICP >3 LSN y un incremento $>50\%$ respecto al valor previo.

3. Biomarcadores no elevados, pero hace menos de 12 h del último episodio de angina: Elevación del ST $>0,1$ mV y angina de

reposo de >20 minutos y evidencia angiográfica de oclusión de un vaso.

Definición operativa: Reinfarto. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí).

c. Retratamiento de la lesión culpable previamente revascularizado.

Definición conceptual: necesidad de volver a tratar la lesión culpable del evento coronario índice. Incluyendo reestenosis o trombosis del stent.

Definición operativa: Retratamiento de la lesión culpable. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí).

d. Reestenosis de stent. *Definición conceptual:* la reestenosis clínicamente significativa se define como aquella que produce síntomas o se evidencia isquemia concordante con la objetivación de una estenosis del diámetro del vaso a nivel de stent mayor del 50%.

Definición operativa: Reestenosis de stent. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí).

e. Trombosis de stent (Confirmado). *Definición conceptual:*

- Angiografía: presencia de trombo en el stent o 5 mm proximal o distal al mismo, en presencia de al menos uno de los siguientes criterios en las 48h periprocedimiento:

- Síntomas de isquemia aguda.
- Cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia aguda.
- Curva típica con ascenso y descenso de biomarcadores (troponinas).
- Trombo oclusivo/no oclusivo.

- Anatomopatológica: presencia de restos trombóticos a nivel del stent en la autopsia o a partir de resto de tejido de una trombectomía.

Definición operativa: Trombosis de stent. Cualitativa nominal dicotómica (0=No; 1=Sí).

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la definición operativa de las variables se ha creado una base de datos Excel, que posteriormente ha sido importada al paquete estadístico SPSS 25.0. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente utilizando el software SPSS 25 (*IBM Statistics 25*) y R Studio (versión 3.4.0).

- **Análisis exploratorio**

Se realizó en primer lugar una exploración de datos generándose estadísticos de resumen de la cohorte global y ambos grupos de tratamiento. Este procedimiento se utilizó para identificar valores extremos o atípicos y caracterizar diferencias entre los grupos de tratamiento (cruce vs no cruce); permitiendo identificar si son adecuadas las técnicas estadísticas consideradas e identificar la necesidad de transformar los datos.

- **Análisis descriptivo**

Las variables numéricas o cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas en distribuciones normales o, en el caso de distribuciones asimétricas mediante medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}). Las variables cualitativas se resumen con frecuencias y porcentajes. Estas medidas se determinaron globalmente y para ambos grupos de tratamiento. Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los diferentes promedios y porcentajes obtenidos.

- **Análisis inferencial bivalente**

- *Comparación de proporciones.* Para estudiar la relación entre las variables cualitativas, se han elaborado tablas de contingencia y se ha aplicado el test de la Chi-cuadrado, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fischer (tablas 2x2 poco pobladas, donde la aproximación asintótica a la distribución normal no se sustentaba). Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementaron con IC 95% para diferencias de proporciones.

- *Comparación de medias.* Para la comparación de las variables numéricas entre los grupos de tratamiento se han utilizado la prueba t-Student para datos independientes una vez validados los requisitos de independencia de las observaciones, normalidad

(Shapiro-Wilks) e igualdad de la varianza (test de Levene). En aquellos casos que no cumplía la igualdad de varianza, se ha realizado el test de la t-Student con corrección de Welch, o en su defecto (no cumplimiento del requisito de normalidad) la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

- **Análisis de supervivencia**

Las diferencias en el tiempo hasta cada uno de los eventos considerados entre los dos grupos de estudio, se analizaron mediante modelos de regresión de Cox. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox bajo la premisa que se cumpliera el supuesto de riesgos proporcionales a lo largo del seguimiento (comprobando la no existencia de efectos dependientes del tiempo). El análisis de la función de supervivencia se realizó bajo estimación no paramétrica mediante el método de Kaplan-Meier. Las distribuciones de los eventos en el tiempo se presentaron método de Kaplan-Meier como estimador no paramétrico de la función de supervivencia para visualizar el riesgo acumulado de eventos en ambos grupos de tratamiento (cruce/no cruce). Se contrastó la distribución del tiempo hasta el evento aplicando los contrastes de Log-rank.

Para estimar el efecto del cruce sobre el evento clínico sangrado mayor, se ajustó el efecto crudo del cruce y el efecto ajustado utilizando modelos multivariantes de Cox. Las variables incluidas en los modelos multivariantes de Cox se seleccionaron entre aquellas que mostraron cierta asociación con el evento en estudio (p-valor <0,200). La asociación del efecto de la variable de estudio sobre los eventos clínicos se expresó mediante el Hazard Ratio (razón de riesgos) acompañado de su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Se calculó el Área Bajo la Curva (AUC) al año (curva ROC) utilizando la librería *riskRegression* incorporada en RStudio. Se ajustaron modelos de regresión de Cox individuales para cada una de las variables dependientes del estudio. Se estudió el tiempo hasta el evento (sangrado mayor o cruce); censurando los eventos al año de seguimiento.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1.) ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

Se analizaron 246 pacientes, de los cuales, 188 pacientes (76,4%) fueron hombres. Los pacientes presentaron edades comprendidas entre 35 y 89 años, siendo el promedio de la edad de 63,0 (53,0–73,0) años. Las mujeres presentaron una edad promedio significativamente mayor que los hombres (59,0 (52,0–68,0) vs 73,5 (65,0–83,0) años; $p=0,00005$).

Tabla 3. Factores de riesgo cardiovascular de la población a estudio

Factores de riesgo cardiovascular	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Diabetes mellitus	81 (32,9)	27,0-38,8	57 (30,3)	23,7-36,9	24 (41,4)	28,3-54,4	0,117
Hipertensión	145 (58,9)	52,8-65,1	104 (55,3)	48,1-62,5	41 (70,7)	58,6-82,8	0,038
Dislipemia	120 (48,8)	42,5-55,1	85 (45,2)	38,0-52,4	35 (60,3)	47,7-73,3	0,044
Tabaquismo							0,00005
- No fumador	81 (32,9)	27,0-38,8	41 (21,8)	15,6-28,0	40 (69,0)	56,2-81,7	
- Exfumador	60 (24,4)	19,0-29,8	55 (29,3)	22,7-35,8	5 (8,6)	1,2-16,1	
- Fumador	105 (42,7)	36,5-48,9	92 (48,9)	41,7-56,1	13 (22,4)	11,4-33,5	
Índice de masa corporal (n=245)							0,439
- Normopeso	43 (17,5)	12,8-22,4	32 (17,1)	11,7-22,5	11 (19,0)	8,9-29,1	
- Sobrepeso	119 (48,6)	42,4-54,9	95 (50,8)	43,7-58,0	24 (41,4)	26,7-52,6	
- Obesidad	83 (33,9)	28,0-39,8	60 (32,1)	25,3-38,8	23 (39,7)	27,1-52,3	

1.1.1. Descripción de los factores de riesgo cardiovascular

Los principales factores de riesgo cardiovascular se describen en la *Tabla 3*. La hipertensión arterial fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente. Se observaron

diferencias significativas en la presencia de los factores de riesgo cardiovascular por sexos. Las mujeres presentaron una proporción significativamente mayor de hipertensión y dislipemia en comparación con los hombres. Sin embargo, los hombres presentaron una mayor exposición al tabaco. En relación al IMC, ningún paciente presentó bajo peso.

1.1.2. Antecedentes personales

En la población estudiada la prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 20,3% (IC 95%: 15,3-25,4). La *Tabla 4* se describen los principales antecedentes personales de la población. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los antecedentes personales comparados por sexo, incluyendo el antecedente de sangrado previo. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayor incidencia de arteriopatía periférica en el grupo de hombres (8,5% [IC 95%: 4,5-12,5] vs 1,7% [IC 95%: 0,0-5,2] ; $p=0,083$).

Tabla 4. Antecedentes personales de la población a estudio

Antecedentes personales	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Cardiopatía isquémica crónica estable	50 (20,3)	15,3-25,4	37 (19,7)	13,9-25,4	13 (22,4)	11,4-33,5	0,651
Infarto agudo de miocardio	35 (14,2)	9,8-18,6	28 (14,9)	9,8-20,0	7 (12,1)	3,4-20,7	0,590
Coronariografía	42 (17,1)	12,3-21,8	34 (18,1)	12,5-23,6	8 (13,8)	4,6-22,9	0,448
ICP	34 (13,8)	9,5-18,2	29 (15,4)	10,2-20,6	5 (8,6)	1,2-16,1	0,189
Cirugía cardíaca	6 (2,4)	0,5-4,4	4 (2,1)	0,0-4,2	2 (3,4)	0,0-8,3	0,628
Insuficiencia cardíaca	10 (4,1)	1,6-6,6	7 (3,7)	1,0-6,5	3 (5,2)	0,0-11,0	0,704
Arritmias	11 (4,5)	1,9-7,1	7 (3,7)	1,0-6,5	4 (6,9)	0,2-13,6	0,293
Sangrado previo	9 (3,7)	1,3-6,0	5 (2,7)	0,3-5,0	4 (6,9)	0,2-13,6	0,221
Insuficiencia renal crónica	11 (4,5)	1,9-7,1	8 (4,3)	1,3-7,2	3 (5,2)	1,1-14,4	0,724
Arteriopatía periférica	17 (6,9)	3,7-10,1	16 (8,5)	4,5-12,5	1 (1,7)	0,0-5,2	0,083
Ictus	16 (6,5)	3,4-9,6	12 (6,4)	2,9-9,9	4 (6,9)	0,2-13,6	0,999
EPOC	22 (8,9)	5,4-12,5	19 (10,1)	5,8-14,5	3 (5,2)	0,0-11,0	0,250

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1.1.3. Descripción del tratamiento previo al ingreso índice

El tratamiento previo al ingreso se describe en la *Tabla 5*. En el momento del evento índice, el 31,3% de los pacientes se encontraban bajo tratamiento antiagregante. Por sexos, se observó que las mujeres recibían tratamiento antiagregante en mayor proporción que los hombres (43,1% [IC 95%: 30,0-56,2] vs 27,7% [IC 95%: 21,2-34,1]; $p=0,027$). No se observaron diferencias en las tasas de anticoagulación por sexo, siendo a la tasa global del 3,3%.

Tabla 5. Tratamiento previo al ingreso

Tratamiento previo	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Antiagregación	77 (31,3)	25,5-37,1	52 (27,7)	21,2-34,1	25 (43,1)	30,0-56,2	0,027
Anticoagulación	8 (3,3)	1,0-5,5	5 (2,7)	0,3-5,0	3 (5,2)	1,1-14,4	0,397
Betabloqueante	47 (19,1)	14,2-24,1	36 (19,1)	13,5-24,8	11 (19,0)	8,6-29,4	0,975
IECA/ARA II	114 (46,3)	40,1-52,6	89 (47,3)	40,1-54,5	25 (43,1)	30,0-56,2	0,572
Estatina	77 (31,3)	25,5-37,1	53 (28,2)	21,7-34,7	24 (41,4)	28,3-54,4	0,058

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

1.2. FORMA DE PRESENTACIÓN DEL SCA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

1.2.1. Evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico

La evaluación del riesgo isquémico (escala de puntuación de riesgo TIMI y GRACE) y hemorrágico (escala CRUSADE) se describen en las *Tablas 6 y 7*. Se observaron diferencias en la distribución del riesgo isquémico según la escala utilizada. Se clasificaron mediante la escala de riesgo TIMI como pacientes de alto riesgo el 28,6% de los pacientes. El porcentaje ascendió al 52,8% cuando la escala utilizada para establecer el riesgo isquémico era la escala GRACE. El 21,1% de los pacientes presentaban un riesgo hemorrágico elevado según la puntuación de riesgo CRUSADE. Las mujeres presentaron un peor perfil de riesgo isquémico y hemorrágico (*Tabla 7*).

Tabla 6. Evaluación de riesgo isquémico y hemorrágico en cohorte global

Evaluación de riesgo	n	Mín	Máx	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)
Puntuación de riesgo TIMI	241	0	13	3,1 (2,3)	2,8-3,4	3,0 (1,0;5,0)
Puntuación de riesgo GRACE	246	65	276	147,0 (40,7)	141,9-152,1	143,0 (120,0;173,0)
Puntuación de riesgo CRUSADE	246	1	73	25,6 (17,7)	23,4-27,9	22,0 (11,0;38,3)

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction); GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events); CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines).

Tabla 7. Evaluación de riesgo comparativa por sexos

Evaluación de riesgo	Hombres						Mujer						p
	n	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	n	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
TIMI (n=241)	184	0	9	2,7 (2,1)	2,4-3,0	2,0 (1,0;4,0)	57	0	13	4,5 (2,2)	4,0-5,1	5,0 (3,0;5,0)	0,00005
GRACE	188	65	276	139,8 (37,2)	134,4-145,1	133,5 (117,0;161,5)	58	77	276	170,6 (43,1)	159,2-181,9	163 (143,0;195,8)	0,00005
CRUSADE	188	1	73	21,0 (15,9)	18,8-23,3	17,5 (8,0;29,8)	58	9	70	40,6 (15,1)	36,6-44,5	39,5 (27,0;53,0)	0,00005

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction); GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events); CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines).

1.2.2. Primer contacto médico

El primer contacto médico tuvo lugar en el entorno extrahospitalario en 161 pacientes (65,4%), de los cuales, en 75 pacientes (46,6%) la asistencia inicial tuvo lugar en centros de atención primaria. El resto de pacientes fueron atendidos por dispositivos de cuidados críticos y urgencias de atención primaria (DCCU) o por el 061.

No hubo diferencias en el lugar donde se produce el primer contacto médico entre hombres y mujeres (primer contacto médico en entorno extrahospitalario en hombres 68,6% [IC95%: 62,0-75,2] vs mujeres 55,2% [IC 95%: 42,4-68,0]; p=0,060).

1.2.3. Forma de presentación del SCA

La forma de presentación y estrategia de revascularización se muestran en la *Tabla 8*. Cabe resaltar que la forma de presentación más frecuente en la cohorte estudiada fue como SCACEST, describiéndose una incidencia significativamente mayor en hombres respecto a mujeres (73,9% [IC 95%: 67,6-80,2] vs 60,3% [IC 95%: 47,7-72,9]; $p=0,047$). De los pacientes que se presentaron con SCACEST, aproximadamente la mitad de los SCACEST fueron de localización anterior (48,3%).

Se realizó revascularización coronaria urgente en la mayoría de los pacientes con SCACEST, siendo la ICP primaria la técnica de reperfusión emergente más utilizada (92,0%). De los 8 pacientes que recibieron fibrinólisis, 7 pacientes requirieron ICP de rescate (87,5%).

Un total de 77 pacientes se presentaron como SCASEST, principalmente en forma de infarto agudo de miocardio. El 98,6% de los pacientes se realizó una coronariografía durante el ingreso hospitalario.

No se encontraron diferencias en la estrategia de revascularización del SCA entre sexos (*Tabla 8*).

La forma de presentación clínica se describe en la *Tabla 9*. En la cohorte estudiada, se presentaron en situación Killip Kimball I o sin insuficiencia cardiaca asociada 193 pacientes (78,5%), en Killip Kimball II 28 pacientes (11,4%), en Killip Kimball III 16 pacientes (6,5%) y en Killip Kimball IV o shock cardiogénico 9 pacientes (3,7%). Las mujeres presentaron en mayor proporción con insuficiencia cardiaca aguda en el momento del ingreso (37,9% [IC 95%: 25,4-50,4] vs 16,5% [IC 95%: 11,2-21,8]; $p=0,001$). Además, las mujeres presentaron mayor incidencia de parada cardiorrespiratoria que había sido reanimada con éxito en el entorno extrahospitalario.

En el momento del ingreso, el 23,2% presentaban anemia. El aclaramiento de creatinina estuvo comprendido entre 9,5 y 275,5 ml/min con un promedio de 88,6 (65,0-121,4) ml/min; presentando deterioro de la función renal (establecida como un $\text{AclCr} < 60$ ml/min) el 21,1% de los pacientes. Destacar que las mujeres presentaron una mayor

incidencia de insuficiencia renal (37,9% [IC 95%: 25,4-50,4] vs 16,0% [IC 95%: 10,8-21,2]; p=0,00005)

Tabla 8. Forma de presentación del SCA

Forma de presentación del SCA	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
SCACEST	174 (70,7)	65,0-76,4	139 (73,9)	67,6-80,2	35 (60,3)	47,7-72,9	0,047
<i>Estrategia de reperfusión emergente:</i>							0,836
-ICP primaria	160 (92,0)	88,0-96,0	127 (91,4)	86,7-96,0	33 (94,3)	80,8-99,3	
-Fibrinólisis	8 (4,6)	1,5-7,7	7 (5,0)	1,4-8,6	1 (2,9)	0,1-14,9	
-No reperfusión emergente	6 (3,4)	0,71-6,1	5 (3,6)	0,5-6,7	1 (2,9)	0,1-14,9	
SCASEST	72 (29,3)	23,6-35,0	49 (26,1)	19,8-32,4	23 (39,7)	27,1-52,3	0,047
Angina inestable	5 (6,9)	1,1-12,8	5 (10,2)	1,7-18,7	0(0,0)	0,0-14,8	
IAMSEST	67 (93,1)	84,5-97,7	44 (89,8)	81,3-98,3	23(100,0)	85,2-100,0	0,170
Coronariografía	71(98,6)	92,5-100,0	48 (98,0)	89,1-99,9	23(100,0)	85,2-100,0	0,999

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Tabla 9. Situación clínica inicial

Situación clínica al ingreso	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Parada cardiorrespiratoria	12 (4,9)	2,2-7,6	6 (3,2)	0,7-5,7	6 (10,3)	2,5-18,1	0,038
Insuficiencia cardiaca aguda	53 (21,5)	16,4-26,6	31 (16,5)	11,2-21,8	22 (37,9)	25,4-50,4	0,001
Shock cardiogénico	9 (3,7)	1,3-6,1	6 (3,2)	0,7-5,7	3 (5,2)	1,1-14,4	0,444
Anemia	57 (23,2)	17,9-28,5	43 (22,9)	16,9-28,9	14 (24,1)	13,1-35,1	0,860
Insuficiencia renal	52 (21,1)	16,0-26,3	30 (16,0)	10,8-21,2	22 (37,9)	25,4-50,4	0,00005

La función ventricular izquierda o FEVI (%) presentó valores entre 20,0 y 78,0 con un promedio del 45,0% (40,0-55,0). No se observaron diferencias en la función ventricular izquierda entre hombres y mujeres. Se observaron diferencias significativas en el aclaramiento de creatinina promedio entre sexos, las mujeres presentaron un aclaramiento de creatinina promedio menor que los hombres (Tabla 10).

Tabla 10. Función renal y miocárdica comparativa por sexos

	Hombres						Mujer						p
	N	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	N	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
AclCr, ml/min	188	9,5	275,5	100,7 (40,9)	94,8-106,6	96,6 (71,8;125,4)	58	22,4	273,2	74,4 (42,8)	63,1-85,6	63,9 (52,1;82,8)	0,00005
FEVI, %	188	20,0	78,0	45,7 (10,2)	44,2-47,2	45,0 (40,0;55,0)	58	20,0	65,0	45,0 (10,5)	42,2-47,7	45,0 (35,0;51,0)	0,624

AclCr: Aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

1.2.4. Evolución clínica durante el ingreso por SCA

En referencia a la evolución clínica durante el ingreso, el 32,5% presentaron insuficiencia cardiaca aguda, de los cuales, 16 pacientes fue en forma de shock cardiogénico. 18 pacientes (7,3%) presentaron fibrilación auricular de nuevo diagnóstico (Tabla 11).

Al compararse la evolución clínica entre hombres y mujeres con SCA, no se observaron diferencias significativas en la evolución clínica, salvo que las mujeres presentaron una incidencia significativamente mayor de insuficiencia cardiaca aguda durante el ingreso en comparación con los hombres (50,0% [IC 95%: 37,1-62,9] vs 27,1% [IC 95%: 20,8-33,5]; p=0,001).

Tabla 11. Evolución clínica durante el ingreso por SCA

Evolución clínica	Total		Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Insuficiencia cardiaca aguda	80 (32,5)	26,7-38,4	51 (27,1)	20,8-33,5	29 (50,0)	37,1-62,9	0,001
Shock cardiogénico	16 (6,5)	3,4-9,6	10 (5,3)	2,1-8,5	6 (10,3)	2,5-18,1	0,220
Fibrilación auricular de novo	18 (7,3)	4,1-10,6	12 (6,4)	2,9-9,9	6 (10,3)	2,5-18,1	0,385
Fármacos inotrópicos	12 (4,9)	2,2-7,6	7 (3,7)	1,0-6,4	5 (8,6)	1,4-15,8	0,161
Fármacos vasopresores	16 (6,5)	3,4-9,6	11 (5,9)	2,5-9,3	5 (8,6)	1,4-15,8	0,455
Balón de contrapulsación intraaortico	7 (2,8)	0,6-5,1	5 (2,7)	0,4-5,0	2 (3,4)	0,4-11,9	0,669
Terapia renal sustitutiva	4 (1,6)	0,4-4,1	2 (1,1)	0,1-3,8	2 (3,4)	0,4-11,9	0,237
Ventilación mecánica	24 (9,8)	6,1-13,5	15 (8,0)	4,1-11,9	9 (15,5)	6,2-24,8	0,091

1.2.5. Duración del ingreso hospitalario

La duración del ingreso hospitalario estuvo comprendida entre 1 a 73 días con una mediana de 6 (5-9) días. El 50% de los pacientes tuvieron una estancia en UCC de 2,2 (1,7-3,8) días (*Tabla 12*). El ingreso hospitalario y en UCC por un SCA fue más prolongado en el caso de las mujeres (*Tabla 13*).

Tabla 12. Estancia en Unidad de críticos y hospitalaria

Días	N	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)
Estancia UCC	246	0,3	73,2	3,8 (7,0)	2,9-4,7	2,2 (1,7;3,8)
Estancia hospitalaria	246	1,0	73,0	9,27 (10,3)	8,0-10,6	6,0 (5,0;9,0)

Tabla 13. Estancia en críticos y hospitalaria comparativa hombres vs mujeres

Días de estancia	Hombres						Mujer						p
	N	Mín	Máx	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	N	Mín	Máx	X (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
Estancia UCC	188	0,3	70,8	3,4 (5,9)	2,6-4,3	2,0 (1,6;3,6)	58	0,6	73,2	5,1 (9,9)	2,5-7,7	2,8 (1,8;8,0)	0,029
Estancia hospitalaria	188	1,0	71,0	8,4 (9,1)	7,1-9,7	6,0 (4,0;9,0)	58	1,0	73,0	12,2 (13,4)	8,7-15,7	8,0(6,0;12,5)	0,002

1.2.6. Hallazgos de la coronariografía

En relación a los hallazgos de la coronariografía (*Tabla 14*), el acceso radial fue el acceso vascular de elección en la mayoría de pacientes. La afectación coronaria más frecuente fue la EAC de 1 vaso (60,2%). El 6,6% de los pacientes presentaban afectación del TCI asociando EAC en otras arterias coronarias. En el 75,4% se implantó como mínimo un stent farmacoactivo, siendo la forma de ICP más frecuente.

El uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa fue del 12,2% (IC 95%: 8,1-16,3). Se observa una tendencia, sin alcanzar la significación estadística, de mayor uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa en los hombres (14,4% [IC 95%: 9,4-19,4] vs 5,2% [IC 95%: 1,1-14,4]; p=0,062).

No se observaron diferencias entre sexos en la extensión de la enfermedad coronaria visualizada en la coronariografía. Sin embargo, se observaron diferencias por

sexos en la técnica utilizada durante el intervencionismo coronario percutáneo con mayor proporción de uso del acceso radial, tromboaspiración e implante de stent farmacoactivo en los hombres en comparación con las mujeres (*Tabla 15*).

Tabla 14. Hallazgos de la coronariografía en la población a estudio

Coronariografía (n=244)	n (%)	IC 95%
Anatomía coronaria		
- EAC 1 vaso	147 (60,2)	54,1-66,3
- EAC 2 vasos	63 (25,8)	20,3-31,3
- EAC 3 vasos	18 (7,4)	4,1-10,7
- Afectación de TCI:	16 (6,6)	3,5-9,7
+ 1 vaso	7 (2,9)	0,6-5,2
+ 2 vasos	5 (2,0)	0,7-4,7
+ 3 vasos	4 (1,6)	0,4-4,1
Tromboaspiración	57 (23,4)	18,1-28,7
Acceso vascular		
➤ Femoral	13 (5,3)	2,5-8,1
➤ Radial	231 (94,7)	91,9-97,5
Intervencionismo coronario percutáneo		
➤ No ICP	4 (1,6)	0,4-4,1
➤ Angioplastia simple con balón	8 (3,3)	0,8-5,7
➤ Implante de stent convencional	48 (19,7)	14,5-24,9
➤ Implante de stent farmacoactivo	184 (75,4)	69,8-81,1

EAC: Enfermedad arterial coronaria; TCI: Tronco común izquierdo; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Tabla 15. Hallazgos de la coronariografía comparativa por sexos

Coronariografía (n=244)	Hombres (n=187)		Mujeres (n=57)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Anatomía coronaria					0,068
- EAC 1 vaso	113 (60,4)	53,4-67,4	34 (59,6)	46,9-72,3	
- EAC 2 vasos	49 (26,2)	19,9-32,5	14 (24,6)	13,4-35,8	
- EAC 3 vasos	13 (7,0)	3,3-10,7	5 (8,8)	2,9-19,3	
- Afectación TCI:	12 (6,4)	2,9-9,9	4 (7,0)	1,9-17,0	
+ 1 vaso	5 (2,7)	0,9-6,1	2 (3,5)	0,4-12,1	
+ 2 vasos	4 (2,1)	0,6-5,4	1 (1,8)	0,0-9,4	
+ 3 vasos	3 (1,6)	0,3-4,6	1 (1,8)	0,0-9,4	
Tromboaspiración	53 (28,3)	2,8-34,8	4 (7,0)	1,9-17,0	0,001
Acceso radial	181 (96,8)	94,0-99,6	50 (87,7)	78,3-97,1	0,014
Uso de stent farmacoactivo	157 (84,0)	78,4-89,5	27 (47,4)	33,5-61,2	0,0005

EAC: Enfermedad arterial coronaria; TCI: Tronco común izquierdo

1.2.7. Tratamiento médico al alta hospitalaria

En relación con el tratamiento médico al alta hospitalaria (n=235), el 86,8% recibieron tratamiento con un betabloqueante, el 93,6% un IECA/ARA II y el 94,0% una estatina. Cuando se comparó el tratamiento médico al alta hospitalaria por sexos, observamos que en las mujeres tienen una tasa de prescripción de clopidogrel significativamente mayor, menor prescripción de prasugrel y sin diferencias significativas en la prescripción de ticagrelor en comparación con los hombres. No se observaron diferencias en las prescripciones de aspirina y anticoagulación por sexos (*Tabla 16*).

Tabla 16. Tratamiento al alta hospitalaria comparativa por sexos.

Tratamiento al alta (n=235)	Hombres (n=182)		Mujeres (n=53)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Antiagregación					
a) AAS	177 (97,3)	93,7-99,1	52 (98,1)	89,9-100,0	0,999
b) iP2Y ₁₂					
- Clopidogrel	42 (23,1)	17,0-29,2	23 (43,4)	30,1-56,7	0,004
- Prasugrel	68 (37,4)	30,4-44,4	10 (18,9)	8,4-29,4	0,012
- Ticagrelor	72 (39,5)	32,4-46,6	20 (37,7)	24,7-50,8	0,811
Betabloqueante	162 (89,0)	84,2-93,8	42 (79,2)	68,3-90,1	0,064
IECAs/ARA II	169 (92,9)	88,8-96,9	51 (96,2)	87,0-99,5	0,531
Estatina	169 (92,9)	88,8-96,9	52 (98,1)	89,9-100,0	0,201
Anticoagulación	5 (2,7)	0,9-6,3	1 (1,9)	0,0-10,1	0,999

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

1.3. EVENTOS ADVERSOS EN EL SEGUIMIENTO

1.3.1. Eventos adversos en el seguimiento en la cohorte global

En la *Tabla 17* se describen los eventos adversos durante el seguimiento. El evento clínico adverso neto (NACE) durante el seguimiento anual tuvo lugar en el 51,2% de los pacientes (intrahospitalario del 24,0% y a los 30 días del 34,1%). El 15,8% de los pacientes presentaron un evento cardiovascular mayor: 9,8% evento isquémico

combinado (principalmente reinfarto) con una mortalidad total del 8,5% (mortalidad intrahospitalaria del 4,5%).

En relación con los sangrados, el 45,5% presentaron algún sangrado durante el seguimiento anual, siendo la incidencia del sangrado significativo y sangrado mayor del 19,1% y 8,5% respectivamente. Durante el ingreso hospitalario, 1 de cada 5 pacientes presentaron un sangrado, duplicándose la tasa de sangrado cuando el seguimiento se amplía a un año.

Tabla 17. Tasa bruta (no ajustada) de eventos adversos en el seguimiento total, intrahospitalario y a 30 días

Eventos adversos en el seguimiento	Total (Anual)		Intrahospitalario		30 días	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
NACE	126 (51,2)	45,0-57,5	59 (24,0)	18,6-29,3	84 (34,1)	28,1-40,1
MACE	38 (15,4)	10,9-20,0	19 (7,7)	4,4-11,1	21 (8,5)	5,0-12,0
*Mortalidad	21 (8,5)	5,0-12,0	11 (4,5)	1,9-7,1	10 (4,1)	1,6-6,5
*Evento isquémico combinado	24 (9,8)	6,0-13,5	13 (5,3)	2,5-8,1	15 (6,1)	3,1-9,1
- Reinfarto	15 (6,1)	2,9-9,3	6 (2,4)	0,3-4,6	6 (2,4)	0,3-4,6
- Trombosis de stent	8 (3,3)	0,8-5,7	4 (1,6)	0,4-4,1	5 (2,0)	0,6-4,7
- Retratamiento de la lesión	11 (4,5)	1,7-7,3	4 (1,6)	0,4-4,1	6 (2,4)	0,3-4,6
- Reestenosis de stent	3 (1,2)	0,3-3,5	0 (0,0)	0,0-1,5	0 (0,0)	0,0-1,5
- Ictus	9 (3,7)	1,1-6,2	5 (2,0)	0,3-4,7	5 (2,0)	0,6-4,7
SANGRADO BARC						
- No sangrado (BARC 0)	134 (54,5)	48,2-60,7	198(80,5)	75,6-85,5	173(70,3)	64,6-76,0
- Sangrados:	112 (45,5)	39,1-52,0	48 (19,5)	14,6-24,5	73 (29,7)	24,0-35,4
- BARC 1	65 (58,0)	48,9-67,1	23 (47,9)	33,8-62,0	46 (63,0)	51,9-74,1
- BARC 2	26 (23,2)	15,4-31,0	15 (31,2)	18,1-44,4	15 (20,5)	11,2-29,8
- BARC 3	18 (16,1)	9,3-22,9	9 (18,8)	7,7-29,8	11 (15,1)	6,7-23,3
- BARC 4	0 (0,0)	0,0-1,5	0 (0,0)	0,0-1,5	0 (0,0)	0,0-1,5
- BARC 5	3 (2,7)	0,6-7,6	1 (2,1)	0,1-11,1	1 (1,4)	0,0-7,4
Sangrado significativo	47 (19,1)	14,2-24,0	25 (10,2)	6,4-13,9	27 (11,0)	7,1-14,9
Sangrado mayor	21 (8,5)	5,0-12,0	10 (4,1)	1,6-6,5	12 (4,9)	2,2-7,6

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Clasificación de sangrados de la Bleeding Academic Research Consortium.

1.3.2. Eventos adversos en el seguimiento total comparativa por sexos

Según el sexo se evaluó la presentación de eventos adversos en el seguimiento anual (Tabla 18). Las mujeres presentaron una incidencia significativamente mayor de NACE con respecto a los hombres durante el seguimiento a un año (65,5% [IC 95%: 53,3-77,7] vs 46,8% [IC 95%: 39,7-53,9]; $p=0,013$), especialmente a expensas de una mayor incidencia de sangrados tanto totales, significativos como mayores. No se observaron diferencias en la mortalidad ni en la tasa de MACE entre hombres y mujeres.

Tabla 18. Tasa bruta (no ajustada) de eventos adversos en el seguimiento a un año comparativa por sexos.

Eventos adversos en el seguimiento anual	Hombres		Mujeres		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
NACE	88 (46,8)	39,7-53,9	38 (65,5)	53,3-77,7	0,013
MACE	26 (13,8)	8,9-18,7	12 (20,7)	10,3-31,1	0,206
*Mortalidad	13 (6,9)	3,3-10,5	8 (13,8)	4,9-22,7	0,111
*Evento isquémico combinado	17 (9,0)	4,9-13,1	7 (12,1)	2,8-21,3	0,497
- Reinfarto	10 (5,3)	4,7-5,9	5 (8,6)	2,9-19,0	0,355
- Trombosis de stent	6 (3,2)	0,4-6,0	2 (3,4)	0,4-11,9	0,999
- Retratamiento de la lesión tratada	8 (4,3)	1,1-7,4	3 (5,2)	1,1-14,4	0,724
- Reestenosis de stent	3 (1,6)	0,3-4,6	0 (0,0)	0,0-6,2	0,999
- Ictus	6 (3,2)	0,4-6,0	3 (5,2)	1,1-14,4	0,444
SANGRADO BARC					0,010
- No sangrado (BARC 0)	111(59,0)	52,0-66,0	23 (39,7)	27,1-52,3	0,220
- Sangrados:	77 (41,0)	34,0-48,0	35 (60,3)	47,7-72,9	
- BARC 1	49 (63,6)	56,7-70,5	16 (45,7)	32,9-58,5	
- BARC 2	17 (22,1)	16,2-28,0	9 (25,7)	14,5-37,0	
- BARC 3	9 (11,7)	7,1-16,3	9 (25,7)	14,5-37,0	
- BARC 4	0 (0,0)	0,0-1,9	0 (0,0)	0,0-10,0	
- BARC 5	2 (2,6)	0,1-3,8	1 (2,9)	0,1-14,9	
Sangrado significativo	28 (14,9)	9,8-20,0	19 (32,8)	20,7-44,9	0,002
Sangrado mayor	11 (5,9)	2,5-9,3	10 (17,2)	7,5-26,9	0,013

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Clasificación de sangrados de la Bleeding Academic Research Consortium.

2.) DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Clopidogrel fue el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial más utilizado (n=149, 60,6%). Se administró dosis de carga en 125 pacientes, dosis de mantenimiento en 23 pacientes y dosis inicial desconocida en 1 paciente. La dosis de carga de clopidogrel inicial se fue de 300 mg en 77 pacientes, 600 mg en 47 pacientes y 150 mg en 1 paciente.

Prasugrel fue el segundo inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más usado en 52 pacientes (21,1%), en todos ellos se administró dosis de carga. En 45 pacientes el fármaco inicial fue ticagrelor (18,3%), recibiendo dosis de carga 43 pacientes.

La administración intrahospitalaria pre-ICP fue el lugar más frecuente de administración del inhibidor receptor del ADP P2Y₁₂ (n=114, 51,8%). En el 37,7% de los pacientes la administración inicial tuvo lugar en el entorno extrahospitalario y en el 10,5% intrahospitalariamente peri-ICP.

Un total de 222 pacientes (90,2%; IC 95%: 86,3-94,2) recibieron el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ antes de la realización de la coronariografía (pretratamiento), de los cuales, 90,0% recibieron dosis de carga (100% de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes y el 83,5% tratados con clopidogrel). En 1 paciente tratado con clopidogrel se desconoce la dosis administrada en el primer contacto médico.

Se observaron diferencias significativas en la tasa de pretratamiento por sexos (Hombres 93,1% [IC 95%: 89,2-97,0] vs Mujeres 81,0% [IC 95%: 70,1-92,0]). No diferencias según el tipo de evento coronario (SCACEST vs SCASEST).

En la *Tabla 19* se describe el tratamiento antitrombótico según el tipo de evento. Clopidogrel fue inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado independiente del tipo de SCA, pero con diferencias significativas en la distribución de los distintos inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ según el tipo de evento coronario. El uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa fue más frecuente en el SCACEST.

En relación con el tratamiento al alta (n=235), destaca que en el SCACEST el inhibidor receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado fue prasugrel (42,6%), seguido de

ticagrelor (36,7%) y en último lugar clopidogrel (20,7%). Sin embargo, el uso de clopidogrel en el SCASEST fue marcadamente superior (40,9%) pasando a ser el segundo fármaco más utilizado.

No se observaron diferencias en el uso de anticoagulantes orales entre ambos tipos de SCA.

Tabla 19. Descriptivo del tratamiento antitrombótico en la cohorte global y según el tipo de SCA

Tratamiento antitrombótico	Cohorte Global		SCACEST		SCASEST		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Al ingreso							
iP2Y ₁₂ :							0,00005
*Clopidogrel	149 (60,6)	54,3-66,9	88 (50,6)	42,9-58,3	61 (84,7)	75,7-93,7	
*Prasugrel	52 (21,1)	15,8-26,4	50 (28,7)	21,7-35,7	2 (2,8)	0,3-9,7	
*Ticagrelor	45 (18,3)	13,3-23,3	36 (20,7)	14,4-27,0	9 (12,5)	4,2-20,8	
Anti IIb/IIIa	30 (12,2)	8,1-16,3	26 (14,9)	9,6-20,2	4 (5,6)	0,3-10,9	0,041
Al alta hospitalaria (n=235)							
Aspirina	229 (97,4)	95,4-99,4	166 (98,2)	94,9-99,6	63 (95,5)	87,3-99,1	0,354
iP2Y ₁₂							0,00005
*Clopidogrel	62 (26,4)	20,8-32,0	35 (20,7)	14,3-27,1	27 (40,9)	28,3-53,5	
*Prasugrel	80 (34,0)	27,9-40,1	72 (42,6)	35,1-50,1	8 (12,1)	3,4-20,7	
*Ticagrelor	93 (39,6)	33,4-45,9	62 (36,7)	29,4-44,0	31 (47,0)	34,1-59,8	
Anticoagulación	6 (2,6)	0,3-4,8	4 (2,4)	0,6-5,9	2 (3,0)	0,4-10,5	0,674

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂

3.) DESCRIPCIÓN DEL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES

Durante el periodo de seguimiento, el cambio de terapia o cruce entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ tuvo lugar en 122 pacientes (49,6%; IC 95%: 43,1-56,0). En 116 pacientes (47,2%; IC 95%: 40,7-53,6) se realizó cruce durante el ingreso hospitalario, de los cuales, en 12 pacientes se consideró la realización de un segundo cambio de terapia antiplaquetaria antes del alta hospitalaria. En 17 pacientes (7,2%; IC 95%: 3,7-10,8) se realizó un cambio de terapia o cruce entre antiplaquetarios ambulatoriamente tras el alta hospitalaria.

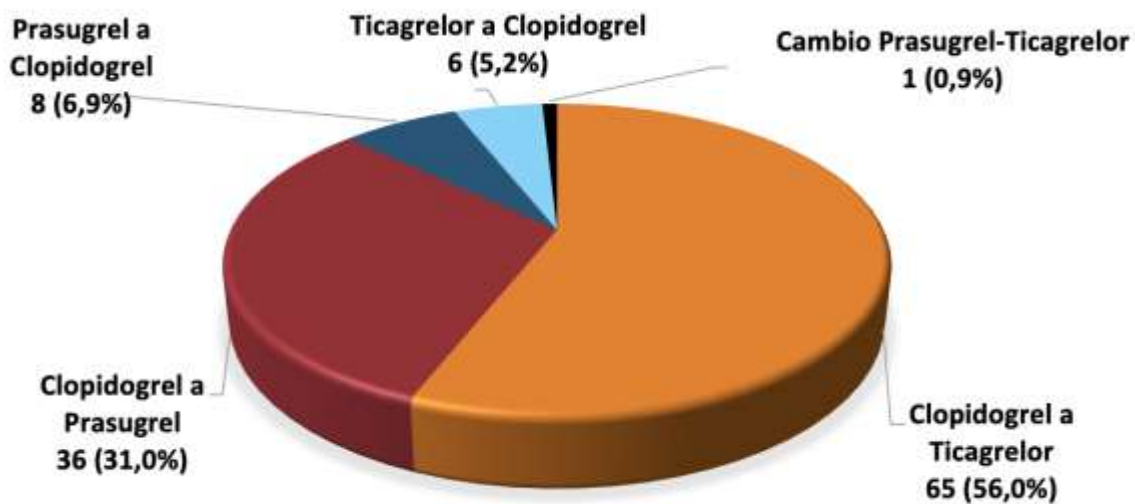
Tomando como referencia el primer cruce realizado, se observaron las siguientes modalidades de cruce: escalada de tratamiento en 102 pacientes (83,6%), desescalada en 16 pacientes (13,1%) y cambio de inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ en 4 pacientes (3,3%). Entre las causas que motivaron el cambio de terapia antiagregante se encontraron: seguimiento de protocolo local en 89 pacientes (73,0%), la decisión médica en 13 pacientes (10,7%), la presentación de efectos secundarios en 5 pacientes (4,1%), la necesidad de anticoagulación en 4 pacientes (3,3%), la necesidad de cirugía o procedimientos invasivos en 4 pacientes (3,3%), la presencia de un sangrado en 3 pacientes (2,5%), por causa económica en 2 pacientes (1,6%), por presentación de un evento isquémico en 1 paciente (0,8%) y de causa desconocida en 1 paciente (0,8%).

No se realizó cambio de terapia en el inhibidor receptor del ADP P2Y₁₂ inicial en 124 pacientes (50,4%). El tratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ en pacientes sin cruce se distribuyó de la siguiente forma: 47 pacientes con clopidogrel (37,9%), 41 pacientes con prasugrel (33,1%) y 36 pacientes con ticagrelor (29,0%).

- **Cruce Intrahospitalario**

En 116 pacientes se realizó un cruce intrahospitalario, correspondiendo al 95,1% del total de cruce entre antiagregantes producidos durante el periodo de estudio. La distribución del cruce intrahospitalario se representa en la *Ilustración 9*.

Ilustración 9. Cruce entre antiagregantes intrahospitalario



En relación al tipo de cruce, se realizó una escalada de tratamiento a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en 101 pacientes (87,1%), desescalada a clopidogrel en 14 pacientes (12,1%) y se registró cambio entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en un paciente (0,8%). En 12 pacientes se evidenció un segundo cambio de terapia antiagregantes antes del alta hospitalaria (4,9% del total, 10,3% de los pacientes con cruce intrahospitalario previo).

En el ámbito hospitalario, el cruce entre antiagregantes tuvo lugar urgencias en 18 pacientes (15,5%), en la sala de hemodinámica en 15 pacientes (12,9%), en UCC en 70 pacientes (60,3%) y en planta de hospitalización en 13 pacientes (11,2%). En 5 pacientes el cambio de terapia se produjo en el momento del alta hospitalaria.

El cruce entre antiagregantes intrahospitalario tuvo lugar en las primeras 24 horas en el 52,6% de los pacientes con modificación de la terapia antiagregante inicial. En la *Tabla 20* se muestra la distribución temporal del cruce entre antiagregantes.

Tabla 20. Tiempo al cruce de antiagregantes

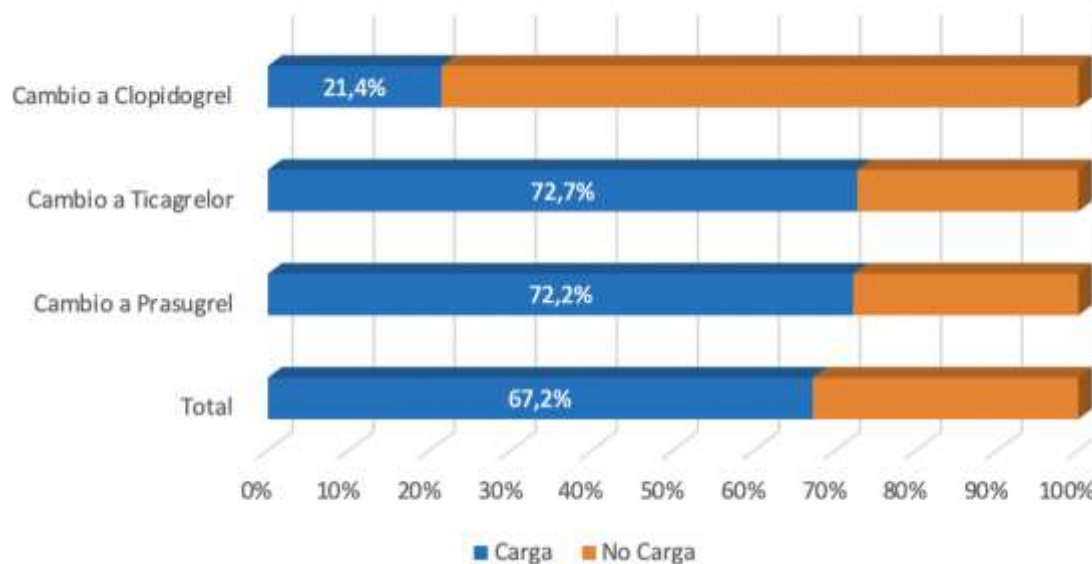
Cruce, días	n	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ , P ₇₅)
Cruce total	246	0,0	293,2	7,6 (32,7)	1,8-13,5	1,1 (0,3;3,4)
Cruce intrahospitalario	246	0,0	32,8	2,4 (4,6)	1,5-3,2	0,9 (0,3;2,1)
Cruce ambulatorio	235	8,3	293,2	106,0 (90,3)	59,6-152,5	62,5 (37,6;189,4)

Las causas para realizar el cambio de terapia fueron: la adecuación al protocolo local en 89 pacientes (76,7%), como consecuencia de presentar un sangrado en 3 pacientes (2,6%), por desarrollo de un evento isquémico cardiovascular en 1 paciente (0,9%), la necesidad de anticoagulación en 4 pacientes (3,4%), presentación de efectos secundarios (disnea o bradicardia/pausas sinusales) en 3 pacientes (2,6%), la necesidad de intervención quirúrgica en 3 pacientes (2,6%), por necesidades económicas en 2 pacientes (1,7%), decisión médica en 10 pacientes (8,6%) y en un paciente de causa desconocida.

Se administró dosis de carga de antiplaquetarios en 78 pacientes de los 116 pacientes (67,2%). Recibieron carga de prasugrel 26 de los 36 pacientes en los que se

realizó cambio de terapia a prasugrel, carga de ticagrelor en 48 de los 66 pacientes en los que se realizó cambio de terapia a ticagrelor y carga de clopidogrel en 3 de los 14 pacientes en los que se realizó cambio de terapia a clopidogrel (*Ilustración 10*).

Ilustración 10. Cruce entre antiagregantes: Porcentaje de carga de antiplaquetario en el cruce intrahospitalario.



- **Cruce ambulatorio**

De los 235 pacientes con seguimiento ambulatorio, el cambio de terapia o cruce entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ se realizó en 17 pacientes (7,2%), de los cuales, en 11 pacientes se había realizado al menos un cambio de terapia antiagregante durante el ingreso hospitalario. La estrategia de cruce en estos 17 pacientes durante el seguimiento extrahospitalario se distribuyó: en 4 pacientes se realizó escalada de tratamiento, en 5 pacientes desescalada y en 8 cambios de tratamiento entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes.

Las causas de cambio de terapia antiagregante durante el seguimiento fueron: decisión médica en 9 pacientes (52,9%), eventos hemorrágicos en 3 pacientes (17,6%), efectos secundarios en 3 pacientes (17,6%), causa desconocida en 1 pacientes (5,9%) y necesidad de intervención quirúrgica/procedimiento invasivo en 1 paciente (5,9%).

4.) ANÁLISIS DEL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES

4.1. ANÁLISIS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO (NO CRUCE VS CRUCE)

4.1.1. Características basales por grupos de tratamiento

Los pacientes con cruce de antiagregante presentaron una edad promedio significativamente menor que los pacientes sin cruce (*Tabla 21*), existiendo una proporción significativamente mayor de sujetos mayores de 75 años en dicho grupo (29,0% [IC 95%: 20,6-37,4] vs 14,8% [IC 95%: 8,1-21,5]; $p=0,007$). No se observaron diferencias en la proporción de hombres y mujeres entre los grupos de tratamiento (No cruce 75,0% [IC 95%: 67,0-83,0] vs Cruce 77,9% [IC 95%: 70,1-85,6]; $p=0,596$).

Tabla 21. Comparativa de edad según grupo de tratamiento

Edad, años	No cruce (n=124)						Cruce (n=122)						p
	n	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	n	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
Edad	124	37	89	65,7 (13,2)	63,4- 67,6	64 (55;78)	122	35	88	61,2 (12,1)	59,0- 62,9	62 (52;70)	0,010

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular y antecedentes personales se describe en la *Tabla 22*. No se encontraron diferencias en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular ni en los principales antecedentes personales entre ambos grupos de tratamiento, salvo una menor incidencia de arritmias en el grupo de cruce.

En el momento del ingreso por el evento índice, se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que se encontraban bajo tratamiento anticoagulante oral entre ambos grupos. Con respecto al tratamiento previo del resto de fármacos de perfil cardiovascular, no se observaron diferencias entre los grupos (*Tabla 23*).

Tabla 22. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular y antecedentes personales según grupo de tratamiento.

Características basales	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Factores de riesgo cardiovascular					
Diabetes	41 (33,1)	24,8-41,3	40 (32,8)	24,5-41,1	0,963
Hipertensión	77 (62,1)	53,6-70,6	68 (55,7)	46,9-64,6	0,311
Dislipemia	64 (51,6)	42,8-60,4	56 (45,9)	37,1-54,7	0,370
Tabaquismo					0,310
➤ No fumador	44 (35,5)	26,7-44,3	37 (30,3)	21,8-39,0	
➤ Exfumador	33 (26,6)	18,8-34,4	27 (22,1)	14,4-29,9	
➤ Fumador	47 (37,9)	29,4-46,4	58 (47,6)	38,3-56,8	
Índice de masa corporal (n=245)					0,433
➤ Normopeso	22 (17,9)	10,7-25,1	21 (17,2)	10,1-24,3	
➤ Sobrepeso	55 (44,7)	35,5-53,9	64 (52,5)	43,2-61,7	
➤ Obesidad	46 (37,4)	28,4-46,4	37 (30,3)	21,8-38,9	
Antecedentes personales					
Cardiopatía isquémica	23 (18,5)	11,7-25,4	27 (22,1)	14,8-29,5	0,485
Infarto agudo de miocardio	16 (12,9)	7,0-18,8	19 (15,6)	9,1-22,0	0,549
Coronariografía	19 (15,3)	9,0-21,7	23 (18,9)	11,9-25,8	0,462
ICP	15 (12,1)	6,4-17,8	19 (15,6)	9,1-22,0	0,429
Cirugía cardíaca	4 (3,2)	0,1-6,3	2 (1,6)	0,2-5,8	0,420
Insuficiencia cardíaca	5 (4,0)	0,6-7,5	5 (4,1)	0,6-7,6	0,979
Arritmias	11 (8,9)	3,9-13,9	0 (0,0)	0,0-3,0	0,001
Sangrado previo	7 (5,6)	1,6-9,7	2 (1,6)	0,2-5,8	0,094
Insuficiencia renal crónica	7 (5,6)	1,6-9,7	4 (3,3)	0,1-6,4	0,369
Arteriopatía periférica	9 (7,3)	2,7-11,8	8 (6,6)	2,2-10,9	0,828
Ictus	10 (8,1)	3,3-12,9	6 (4,9)	1,1-8,8	0,317
EPOC	11 (8,9)	3,9-13,9	11 (9,0)	3,9-14,1	0,968

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 23. Tratamiento cardiovascular previo según grupo de tratamiento

Tratamiento previo	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Antiagregación	39 (31,5)	23,3-39,6	38 (31,1)	22,9-39,4	0,959
Anticoagulación	8 (6,5)	2,1-10,8	0 (0,0)	0,0-3,0	0,004
Betabloqueante	21 (16,9)	10,3-23,5	26 (21,3)	14,0-28,6	0,383
IECA/ARA II	62 (50,0)	41,2-58,8	52 (42,6)	33,8-51,4	0,246
Estatina	39 (31,5)	23,3-39,6	38 (31,1)	22,9-39,4	0,959

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

4.1.2. Evaluación de riesgo y primer contacto médico

- **Evaluación de riesgo isquémico y hemorrágico**

Se observan diferencias en la distribución del riesgo isquémico según la escala de evaluación utilizada. Cuando la escala utilizada fue la escala TIMI no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, cuando se utiliza la escala GRACE, los pacientes sin cambio de terapia (no cruce) presentaron una puntuación de riesgo isquémico promedio significativamente mayor en comparación con los pacientes con cruce (150,0 (121,3-179,0) puntos vs 139,0 (119,3-161,0) puntos; $p=0,030$). No se observaron diferencias en la distribución del riesgo hemorrágico por grupos de tratamiento (Tabla 24).

Tabla 24. Evaluación de riesgo isquémico y hemorrágico según grupo de tratamiento

Escala de riesgo	No Cruce						Cruce						p
	N	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	N	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
TIMI	122	0	13	3,4 (2,5)	2,9-3,8	3,0 (1,8;5,0)	119	0	8	2,9 (2,0)	2,5-3,2	3,0 (1,0;5,0)	0,313
GRACE	124	72	276	152,6 (43,9)	144,8-160,4	150,0 (121,3; 179,0)	122	65	276	141,4 (36,6)	134,8-147,9	139,0 (119,3; 161,0)	0,030
CRUSADE	124	1	73	27,9 (19,3)	24,5-31,3	24,0 (11,0;43,8)	122	1	59	23,4 (15,7)	20,6-26,2	21,0 (10,0;34,0)	0,522

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction); GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events); CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines).

- **Primer contacto médico y tratamiento con inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial**

No existieron diferencias en relación al lugar donde se produjo el primer contacto médico (extrahospitalario vs intrahospitalario) según el grupo de tratamiento. Sin embargo, si analizamos el entorno extrahospitalario observamos que los pacientes con cruce fueron atendidos en mayor proporción en centros de salud y en menor proporción por el 061 y dispositivos de críticos de urgencias de atención primaria (*Tabla 25*).

Se observó un mayor uso de clopidogrel en el grupo cruce (83,6% [IC 95%: 77,0-90,2] vs 38,7% [IC 95%: 30,1-47,3]), sin diferencias entre los dos grupos de estudio en la tasa de pretratamiento, en el lugar de administración o en la tasa de administración de dosis de carga por grupos de tratamiento (*Tabla 25*).

Tabla 25. Evaluación y tratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial según grupos de tratamiento

Evaluación y tratamiento inicial	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	
Primer contacto médico					0,757
Manejo inicial intrahospitalario	44 (35,5)	27,1-43,9	41 (33,6)	25,2-42,0	
Manejo inicial extrahospitalario	80 (64,5)	56,1-72,9	81 (66,4)	58,0-74,8	
Centro de salud	27 (21,8)	14,5-29,0	48 (39,3)	30,7-48,0	0,009
Dispositivo de críticos de AP	20 (16,1)	9,7-22,6	16 (13,1)	7,1-19,1	
061	33 (26,6)	18,8-34,4	17 (13,9)	7,8-20,1	
Pretratamiento con iP2Y₁₂	109 (87,9)	81,8-94,0	113 (92,6)	87,6-97,7	0,212
Tratamiento con iP2Y₁₂ inicial					
Lugar de administración iP2Y ₁₂ inicial					0,089
Extrahospitalario	37 (29,8)	21,8-37,9	49 (40,2)	31,5-48,9	
Intrahospitalario	87 (70,2)	62,1-78,2	73 (59,8)	51,1-68,5	
Administración de dosis carga iP2Y ₁₂ (n=245)	113 (91,1)	85,7-96,5	107 (88,4)	82,3-94,5	0,485
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ inicial					0,0005
Clopidogrel	48 (38,7)	30,1-47,3	102 (83,6)	77,0-90,2	
Prasugrel	41 (33,1)	24,8-41,3	11 (9,0)	3,9-14,1	
Ticagrelor	35 (28,2)	20,3-36,1	9 (7,4)	2,7-12,0	

AP: Atención primaria; iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂.

4.1.3. Forma de presentación del SCA y estrategia de revascularización

No se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en la forma de presentación del SCA ni en la estrategia de revascularización, salvo una mayor proporción de pacientes con SCACEST que recibieron fibrinólisis como terapia inicial de reperfusión en el grupo de tratamiento cruce (8,3% [IC 95%: 2,4-14,2] vs 1,1% [IC 95%: 0,0-6,0]; p=0,023) (Tabla 26).

Tabla 26. Forma de presentación del SCA y estrategia de revascularización según grupo de tratamiento

Forma de presentación del SCA	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	
SCACEST	90 (72,6)	64,3-80,8	84 (68,9)	60,2-77,5	0,521
*No revascularización urgente	5 (5,6)	1,8-12,5	1 (1,2)	0,0-6,4	0,115
*ICP Primaria	84 (93,3)	88,2-98,5	76 (90,5)	84,2-96,8	0,489
*Fibrinólisis	1 (1,1)	0,0-6,0	7 (8,3)	2,4-14,2	0,023
Localización anterior	45 (50,0)	39,7-60,3	39 (46,4)	35,8-57,1	0,638
SCASEST	34 (27,4)	19,2-35,7	38 (31,1)	22,5-39,8	0,521
Angina inestable	3 (8,8)	1,8-23,7	2 (5,3)	0,6-17,7	
IAMSEST	31 (91,2)	76,3-98,1	36 (94,7)	82,3-99,4	0,553
Coronariografía	33 (97,1)	84,7-99,9	38 (100,0)	90,7-100,0	0,472

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

4.1.4. Situación clínica al ingreso por SCA y evolución clínica durante el ingreso

No se observaron diferencias en la situación clínica al ingreso entre ambos grupos de tratamiento, salvo la presencia de peor función renal en el grupo de no cruce entre antiagregantes. Los pacientes del grupo no cruce presentaron una mayor proporción de pacientes con insuficiencia renal (28,2% [IC 95%: 20,3-36,1] vs 13,9% [IC 95%: 7,8-20,1]; p=0,006) y un promedio de aclaramiento de creatinina menor (83,6 (55,1-118,0) ml/min vs 93,3 (70,1-123,7) ml/min) al compararse con en el grupo cruce (Tabla 27 y 29).

Tabla 27. Situación clínica al ingreso según grupo de tratamiento

Situación clínica al ingreso	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	
Parada cardiorrespiratoria	4 (3,2)	0,9-8,1	8 (6,6)	2,2-10,9	0,225
Insuficiencia cardíaca aguda	29 (23,4)	15,9-30,8	24 (19,7)	12,6-26,7	0,479
Shock cardiogénico	5 (4,0)	1,3-9,2	4 (3,3)	0,9-8,2	0,753
Anemia	29 (23,4)	15,9-30,8	28 (23,0)	15,5-30,4	0,935
Insuficiencia renal	35 (28,2)	20,3-36,1	17 (13,9)	7,8-20,1	0,006

Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la evolución durante el ingreso hospitalario, sin diferencias significativas en la incidencia de insuficiencia cardíaca aguda/shock cardiogénico, en la necesidad de drogas inotrópicas/vasopresoras ni en la necesidad de soporte circulatorio, respiratorio o renal (Tabla 28). No se observaron diferencias en la tasa de presentación de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico entre los grupos de tratamiento.

Tabla 28. Evolución clínica durante el ingreso por SCA según grupo de tratamiento

Evolución clínica durante el ingreso	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Insuficiencia cardíaca	40 (32,3)	24,0-40,5	40 (32,8)	24,5-41,1	0,929
Shock cardiogénico	9 (7,3)	2,3-12,2	7 (5,7)	1,2-10,3	0,629
Fármacos inotrópicos	7 (5,6)	1,2-10,1	5 (4,1)	1,3-9,3	0,573
Fármacos vasopresores	8 (6,5)	1,7-11,2	8 (6,6)	1,8-11,4	0,973
Balón de contrapulsación	2 (1,6)	0,2-5,7	5 (4,1)	1,3-9,3	0,241
Terapia renal sustitutiva	3 (2,4)	0,5-6,9	1 (0,8)	0,0-4,5	0,321
Ventilación mecánica	11 (8,9)	3,9-13,9	13 (10,7)	5,2-16,1	0,637
Fibrilación auricular novo	9 (7,3)	2,3-12,2	9 (7,4)	2,3-12,4	0,971

No se observaron diferencias en la función sistólica ventricular izquierda ni en la duración de la estancia hospitalaria (Tabla 29).

Tabla 29. Variables clínicas y estancia según grupo de tratamiento.

	No Cruce (n=124)					Cruce (n=122)					p
	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	Mín	Máx	X(DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
AcICr, ml/min	9,5	273,2	89,0 (44,7)	81,1-95,4	83,6 (55,1;118,0)	27,6	275,5	100,1 (40,1)	93,0- 105,9	93,3 (70,1;123,7)	0,024
FEVI, %	20,0	70,0	45,0 (10,8)	43,1-46,5	45,0 (40,0;54,5)	20,0	78,0	46,1 (9,7)	44,4-47,5	50,0 (40,0;55,0)	0,422
Estancia UCC	0,3	73,2	4,1 (9,3)	2,5-5,5	2,1 (1,6;3,6)	0,5	22,0	3,5 (3,4)	2,9-3,9	2,4 (1,8;2,8)	0,267
Estancia hospitalaria	0,9	73,2	9,9 (12,2)	7,7-11,6	6,0 (4,3;9,0)	2,0	63,0	8,7 (8,1)	7,2-9,8	6,0 (5,0;10,0)	0,858

Estancia hospitalaria y en UCC contabilizada en días.

4.1.5. Hallazgos de la coronariografía

Se observó una mayor proporción de uso de stent farmacoactivo en el grupo de cruce entre antiagregantes en comparación con el grupo no cruce (81,1% [IC 95%: 73,8-88,5] vs 69,7% [IC 95%: 61,1-78,2]; p=0,037). En el resto de aspectos analizado en relación con las características de la coronariografía no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 30).

No se observaron diferencias por grupo de tratamiento en el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa (No cruce 8,9% [IC 95%: 3,9-13,9] vs Cruce 15,6% [IC 95%: 9,1-22,0]; p=0,108).

Tabla 30. Hallazgos de la coronariografía según grupo de tratamiento

Coronariografía (n=244)	No Cruce (n=122)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Anatomía coronaria:					0,693
- EAC 1 vaso	76 (62,3)	53,7-70,9	71 (58,2)	49,4-66,9	
- EAC 2 vasos	30 (24,6)	16,9-32,2	33 (27,0)	19,2-34,9	
- EAC 3 vasos	7 (5,7)	1,2-10,1	11 (9,0)	3,9-14,1	
- Afectación de TCI	9 (7,4)	2,3-12,2	7 (5,7)	1,6-9,9	
Tromboaspiración	29 (23,8)	16,2-31,3	28 (23,0)	15,5-30,4	0,880
Acceso radial	117 (95,9)	89,9-98,8	114 (93,4)	89,1-97,8	0,392
Stent farmacoactivo	85 (69,7)	61,1-78,2	99 (81,1)	73,8-88,5	0,037

EAC: Enfermedad arterial coronaria; TCI: Tronco común izquierdo.

4.1.6. Tratamiento con fármacos de perfil cardiovascular al alta hospitalaria

Se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de uso de los diferentes inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ (Tabla 31). En el grupo de cruce se observó una mayor prescripción de ticagrelor en el grupo de cruce (49,2% [IC 95%: 39,8-58,5] vs 29,6% [IC 95%: 20,8-38,3]) y menor prescripción de clopidogrel (18,3% [IC 95%: 11,0-25,7] vs 34,8% [IC 95%: 25,6-43,9]), con una tasas de de prescripción de prasugrel similar entre los grupos. No se observaron diferencias en la tasa de prescripción de anticoagulación al alta hospitalaria entre los grupos de tratamiento.

Tabla 31. Tratamiento con fármacos de perfil cardiovascular al alta según grupo de tratamiento.

Tratamiento al alta (n=235)	No Cruce (n=115)		Cruce (n=120)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Antiagregación					
- AAS	112 (97,4)	92,6-99,5	117 (97,5)	92,9-99,5	0,958
- iP2Y ₁₂					0,003
➤ Clopidogrel	40 (34,8)	25,6-43,9	22 (18,3)	11,0-25,7	
➤ Prasugrel	41 (35,7)	26,5-44,8	39 (32,5)	23,7-41,3	
➤ Ticagrelor	34 (29,6)	20,8-38,3	59 (49,2)	39,8-58,5	
Betabloqueante	102 (88,7)	82,9-94,5	102 (85,0)	78,6-91,4	0,403
IECA/ARA II	108 (93,9)	89,5-98,3	112 (93,3)	88,9-97,8	0,856
Estatina	107 (93,0)	88,4-97,7	6 (5,0)	1,1-8,9	0,526
Anticoagulación	4 (3,5)	1,0-8,7	2 (1,7)	0,2-5,9	0,379

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

4.2. EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO

En la Tabla 32 se muestra la presentación de eventos adversos durante el ingreso hospitalario. Los pacientes con cruce de antiagregantes presentaron una menor incidencia del evento adverso clínico neto (NACE) durante el ingreso. La disminución del evento clínico adverso neto o NACE fue principalmente a expensas de una menor tasa de reinfarto de miocardio y de mortalidad (1,6% [IC 95%: 3,3-12,9] vs 4,1% [IC 95%: 1,3-9,3]; p=0,033) respecto al grupo no cruce.

En contraposición, en el grupo cruce se observó una mayor incidencia de trombosis de stent y retratamiento de la lesión tratada, que fue estadísticamente significativa en comparación con la tasa de presentación en el grupo de pacientes sin cruce.

Tabla 32. Tasa bruta (no ajustada) de eventos intrahospitalarios según grupo de tratamiento

Eventos intrahospitalarios	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
NACE	37 (29,8)	21,8-37,9	22 (18,0)	11,2-24,9	0,030
MACE	13 (10,5)	5,1-15,9	6 (4,9)	0,7-9,2	0,102
* Mortalidad	9 (7,3)	2,3-12,2	2 (1,6)	0,2-5,8	0,033
* Evento isquémico combinado	7 (5,6)	1,2-10,1	6 (4,9)	0,7-9,2	0,799
-Reinfarto	6 (4,8)	0,7-9,0	0 (0,0)	0,0-3,0	0,014
-Trombosis stent	0 (0,0)	0,0-2,9	4 (3,3)	0,9-8,2	0,042
-Retratamiento de la lesión tratada	0 (0,0)	0,0-2,9	4 (3,3)	0,9-8,2	0,042
-Reestenosis	0 (0,0)	0,0-2,9	0 (0,0)	0,0-3,0	0,999
-Ictus	2 (1,6)	0,2-5,7	3 (2,5)	0,5-7,0	0,645
Sangrados BARC					0,122
No sangrado (BARC 0)	95 (76,6)	68,8-84,5	103 (84,4)	77,6-91,3	
Sangrado:	29 (23,4)	15,9-30,8	19 (15,6)	9,1-22,0	
- BARC 1	13 (44,8)	26,7-62,9	10 (52,6)	28,9-75,6	0,591
- BARC 2	10 (34,5)	17,2-51,8	5 (26,3)	9,1-51,2	
- BARC 3	5 (17,2)	5,8-35,8	4 (21,1)	6,1-45,6	
- BARC 4	0 (0,0)	0,0-11,9	0 (0,0)	0,0-17,6	
- BARC 5	1 (3,4)	0,1-17,8	0 (0,0)	0,0-17,6	
Sangrado significativo intrahospitalario	16 (12,9)	7,0-18,8	9 (7,4)	2,3-12,4	0,152
Sangrado mayor intrahospitalario	6 (4,8)	0,7-9,0	4 (3,3)	0,9-8,2	0,536

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Clasificación de sangrados de la Bleeding Academic Research Consortium.

4.3. EVENTOS AL MES DE SEGUIMIENTO SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO

En la *Tabla 33* se muestra la presentación de eventos adversos a 30 días de seguimiento. A 30 días de seguimiento, se observa en el grupo sin cruce de antiagregantes una mayor incidencia de MACE (12,1% [IC 95%: 6,4-17,8] vs 4,9% [IC

95%: 0,7-9,2]; p=0,044) y reinfarto (4,8% [IC 95%: 0, 7-9,0] vs 0,0% [IC 95%: 0,0-3,0]; p=0,014) en comparación con el grupo cruce.

Tabla 33. Tasa bruta (no ajustada) de eventos a 30 días según grupo de tratamiento

Eventos a 30 días	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
NACE	47 (37,9)	29,4-46,4	37 (30,3)	22,2-38,5	0,210
MACE	15 (12,1)	6,4-17,8	6 (4,9)	0,7-9,2	0,044
*Mortalidad	8 (6,5)	1,7-11,2	2 (1,6)	0,2-5,8	0,102
*Evento isquémico combinado	9 (7,3)	2,3-12,2	6 (4,9)	0,7-9,2	0,443
-Reinfarto	6 (4,8)	0,7-9,0	0 (0,0)	0,0-3,0	0,014
-Trombosis stent	1 (0,8)	0,0-4,4	4 (3,3)	0,9-8,2	0,169
-Retratamiento de la lesión tratada	2 (1,6)	0,2-5,7	4 (3,3)	0,9-8,2	0,397
-Reestenosis de stent	0 (0,0)	0,0-2,9	0 (0,0)	0,0-3,0	0,999
-Ictus	2 (1,6)	0,2-5,7	3 (2,5)	0,5-7,0	0,682
Sangrados BARC					0,539
No sangrado (BARC 0)	85 (68,5)	60,4-76,7	88 (72,1)	64,2-80,1	
Sangrado	39 (31,5)	23,3-39,6	34 (27,9)	19,9-35,8	
- BARC 1	22 (56,4)	39,6-73,3	24 (70,6)	53,8-87,4	0,430
- BARC 2	10 (25,6)	10,7-40,6	5 (14,7)	5,0-31,1	
- BARC 3	6 (15,4)	2,8-28,0	5 (14,7)	5,0-31,1	
- BARC 4	0 (0,0)	0,0-9,0	0 (0,0)	0,0-10,3	
- BARC 5	1 (2,6)	0,1-13,5	0 (0,0)	0,0-10,3	
Sangrado significativo	17 (13,7)	7,7-19,8	10 (8,2)	2,9-13,5	0,167
Sangrado mayor	7 (5,6)	1,2-10,1	5 (4,1)	1,3-9,3	0,573

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Clasificación de sangrados de la Bleeding Academic Research Consortium.

4.4. EVENTOS AL AÑO DE SEGUIMIENTO SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de NACE (No cruce 54,0% [IC 95%: 45,3-62,8] vs Cruce 48,4% [IC 95%: 39,5-57,2]; p=0,374) ni en la tasa de eventos hemorrágicos (No cruce 46,8% [IC 95%:38,0-55,6] vs Cruce 44,3% [IC 95%: 35,4-53,1]; p=0,692) entre los grupos de tratamiento durante el seguimiento anual.

No obstante, se observó una menor tasa del evento cardiovascular mayor (MACE) en el grupo cruce, a consta de una reducción significativa de la mortalidad (4,1% [IC 95%: 1,3-9,3] vs 12,9 % [IC 95%: 7,0-18,8]; p=0,013); sin observarse diferencias en el resto de

componentes individuales del evento combinado entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 34).

Tabla 34. Tasa bruta (no ajustada) de eventos anuales según grupo de tratamiento.

Eventos totales anuales	No Cruce (n=124)		Cruce (n=122)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
NACE	67 (54,0)	45,3-62,8	59 (48,4)	39,5-57,2	0,374
MACE	25 (20,2)	13,1-27,2	13 (10,7)	5,2-16,1	0,039
*Mortalidad	16 (12,9)	7,0-18,8	5 (4,1)	1,3-9,3	0,013
*Evento isquémico combinado	13 (10,5)	5,1-15,9	11 (9,0)	3,9-14,1	0,698
-Reinfarto	10 (8,1)	3,3-12,9	5 (4,1)	1,3-9,3	0,194
-Trombosis stent	3 (2,4)	0,5-6,9	5 (4,1)	1,3-9,3	0,458
-Retratamiento de la lesión tratada	1 (0,8)	0,0-4,4	2 (1,6)	0,2-5,8	0,552
-Reestenosis	3 (2,4)	0,5-6,9	8 (6,6)	1,8-11,4	0,116
-Ictus	5 (4,0)	1,3-9,2	4 (3,3)	0,9-8,2	0,753
Sangrados BARC					0,692
No sangrado (BARC 0)	66 (53,2)	44,4-62,0	68 (55,7)	46,9-64,6	
Sangrado	58 (46,8)	38,0-55,6	54 (44,3)	35,4-53,1	
- BARC 1	31 (25,0)	17,4-32,6	34 (27,9)	19,9-35,8	0,712
- BARC 2	14 (11,3)	5,7-16,9	12 (9,8)	4,6-15,1	
- BARC 3	11 (8,9)	3,9-13,9	7 (5,7)	1,6-9,9	
- BARC 4	0 (0,0)	0,0-2,9	0 (0,0)	0,0-3,0	
- BARC 5	2 (1,6)	0,2-5,7	1 (0,8)	0,0-4,5	
Sangrado significativo	27 (21,8)	14,5-29,0	20 (16,4)	9,8-23,0	0,283
Sangrado mayor	13 (10,5)	5,1-15,9	8 (6,6)	1,8-11,4	0,270

NACE: Evento clínico adverso neto; MACE: Evento cardiovascular mayor; BARC: Clasificación de sangrados de la Bleeding Academic Research Consortium.

4.5. INCIDENCIA ACUMULADA AJUSTADA DE EVENTOS ADVERSOS EN EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO ANUAL

La incidencia acumulada en el tiempo de seguimiento (12 meses) se expone en las *Ilustraciones 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22*. No se observan diferencias en la incidencia acumulada en el tiempo del evento adverso clínico neto (NACE) ni de sangrados entre ambos grupos de tratamiento (*Ilustración 11 y 20*).

Sin embargo, se observó una mayor incidencia acumulada en el tiempo del MACE (10,7% [IC 95%: 5,0 – 16,0] vs 20,2% [IC 95%: 12,8 – 26,9]; p=0,034) y de la mortalidad

total (4,1% [IC 95%: 0,5-7,6] vs 12,2% [IC 95%: 6,2-17,8]; p=0,019) en el grupo de cruce (Ilustración 12 y 13).

Ilustración 11. Incidencia acumulada de evento clínico adverso neto (NACE) en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

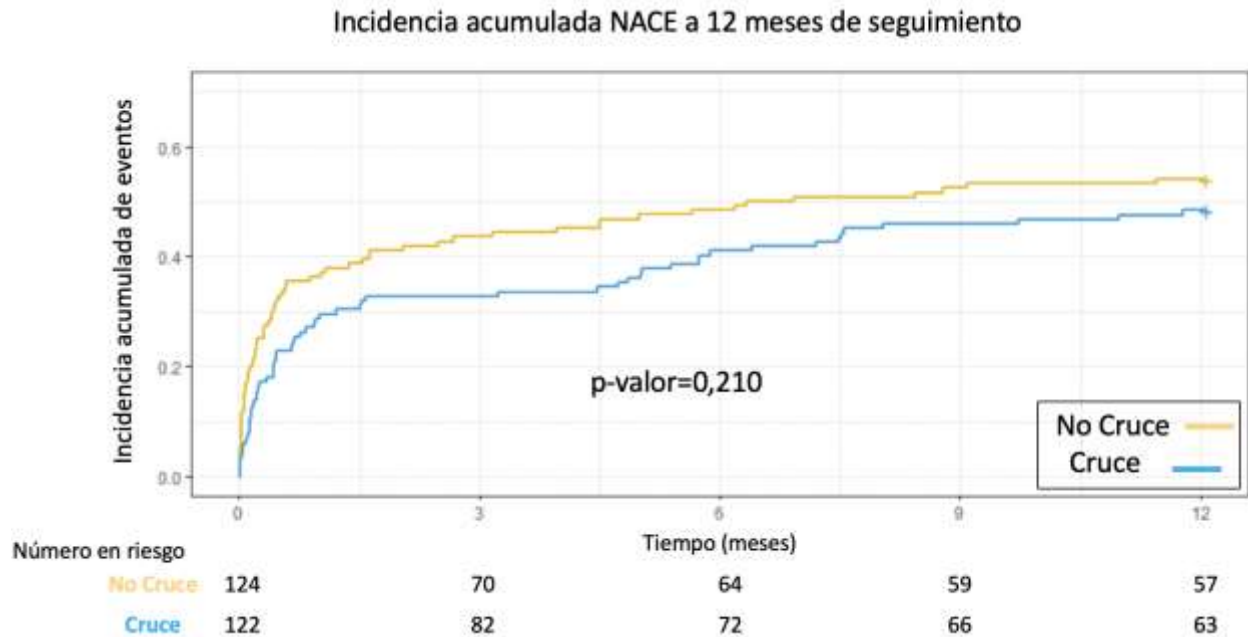


Ilustración 12. Incidencia acumulada de evento cardiovascular mayor (MACE) en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

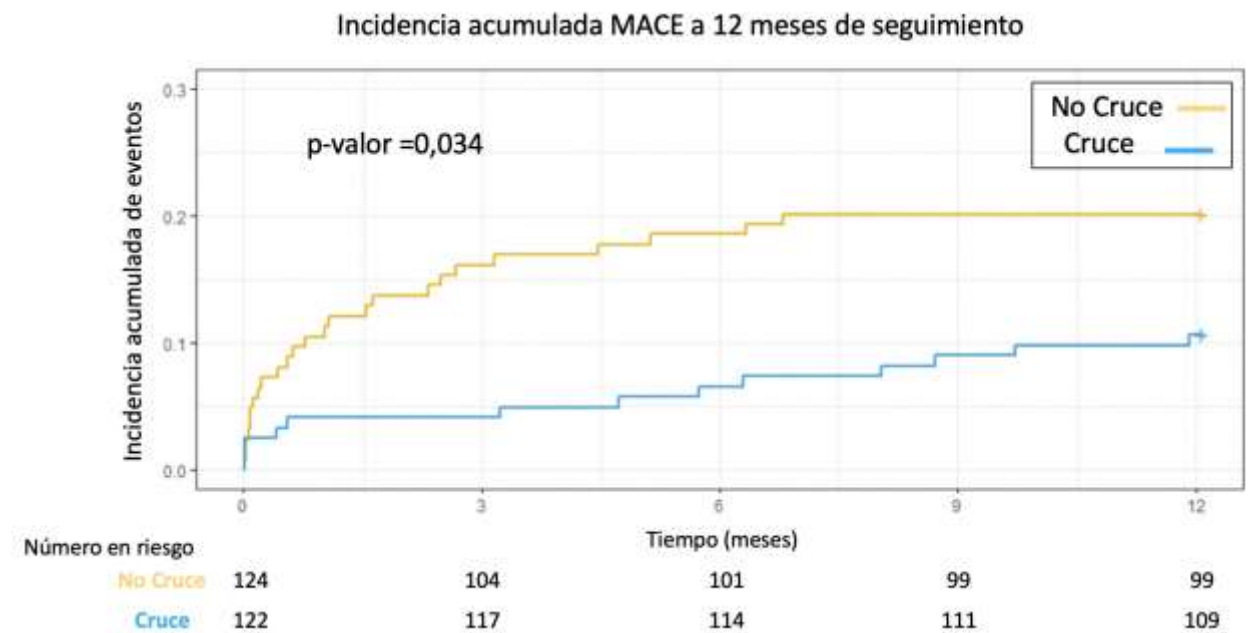


Ilustración 13. Incidencia acumulada de mortalidad en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

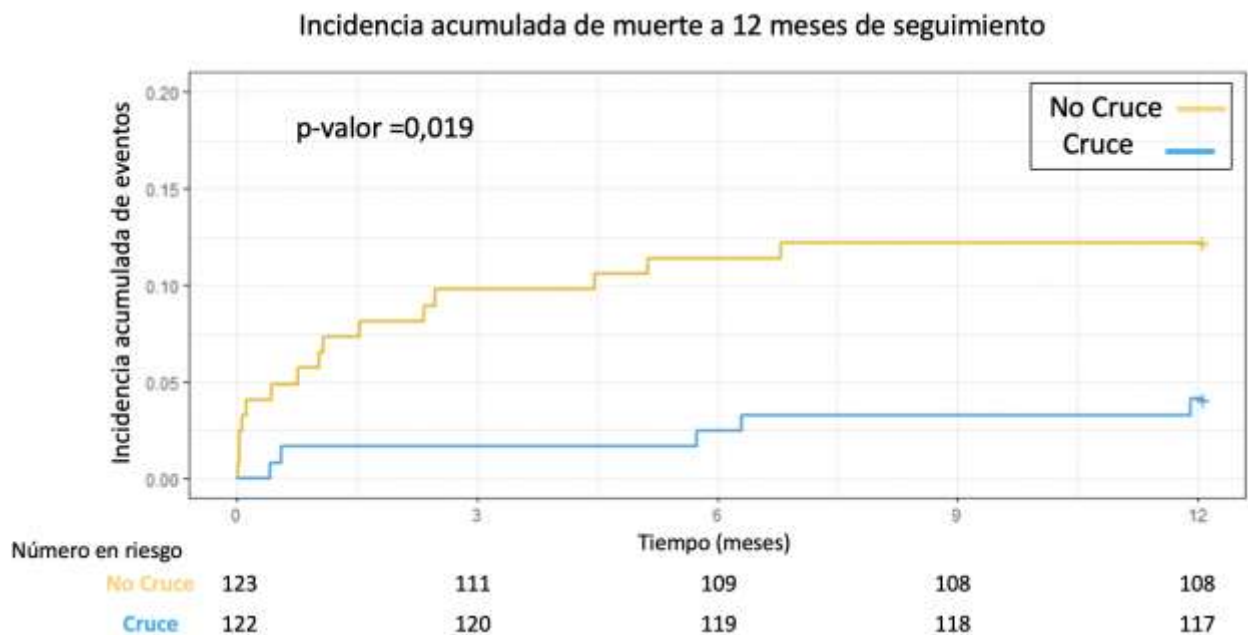


Ilustración 14. Incidencia acumulada del evento isquémico combinado en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

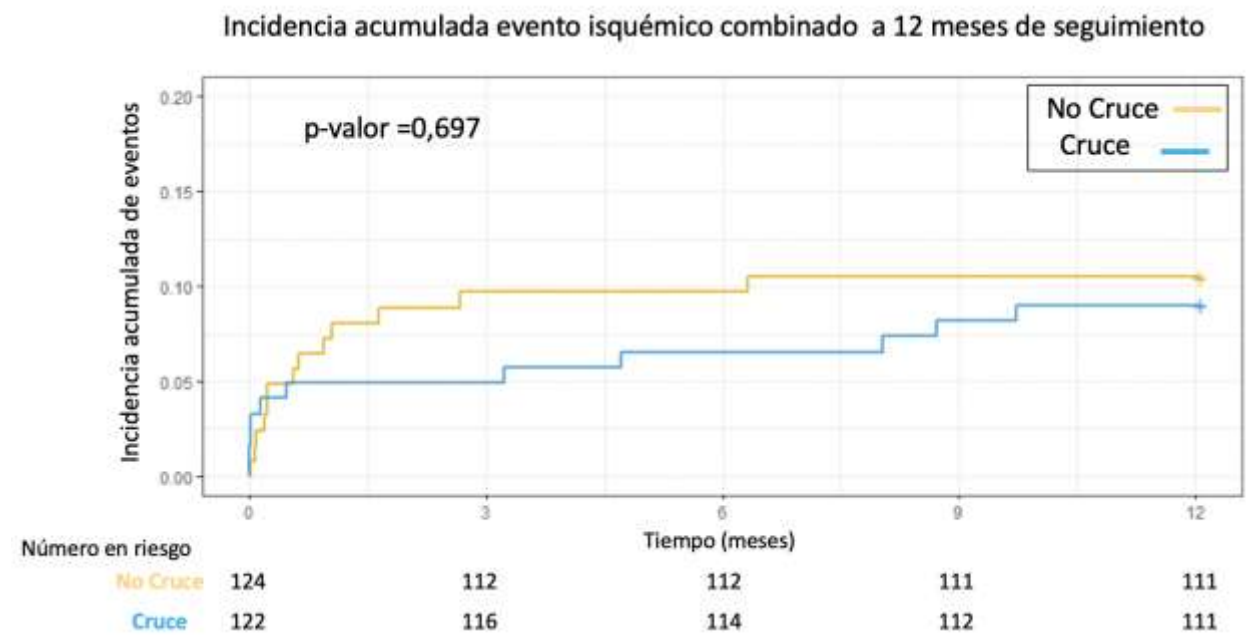


Ilustración 15. Incidencia acumulada de reinfarto en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

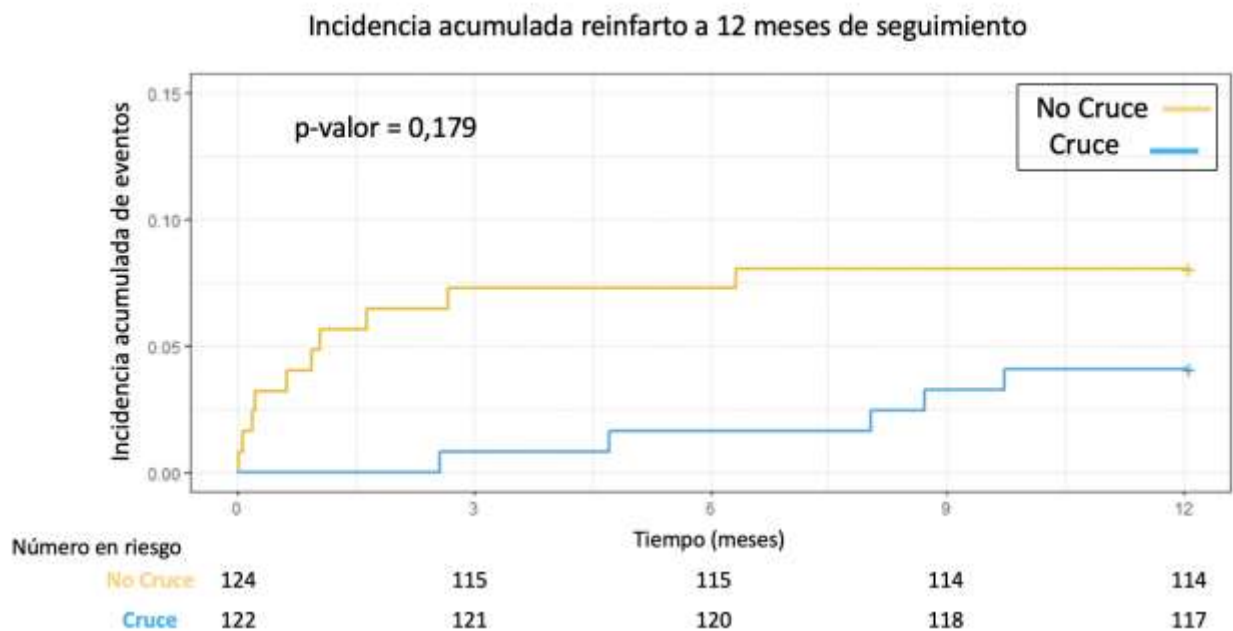


Ilustración 16. Incidencia acumulada de trombosis de stent en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

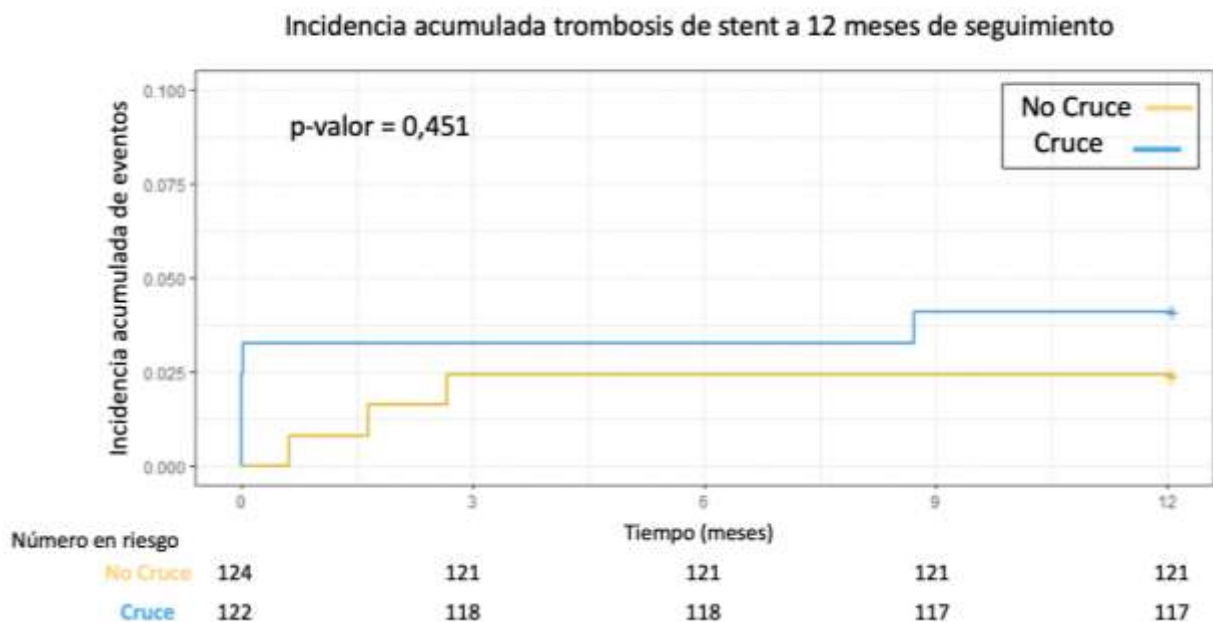


Ilustración 17. Incidencia acumulada de retratamiento del vaso culpable en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento



Ilustración 18. Incidencia acumulada de reestenosis de stent en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

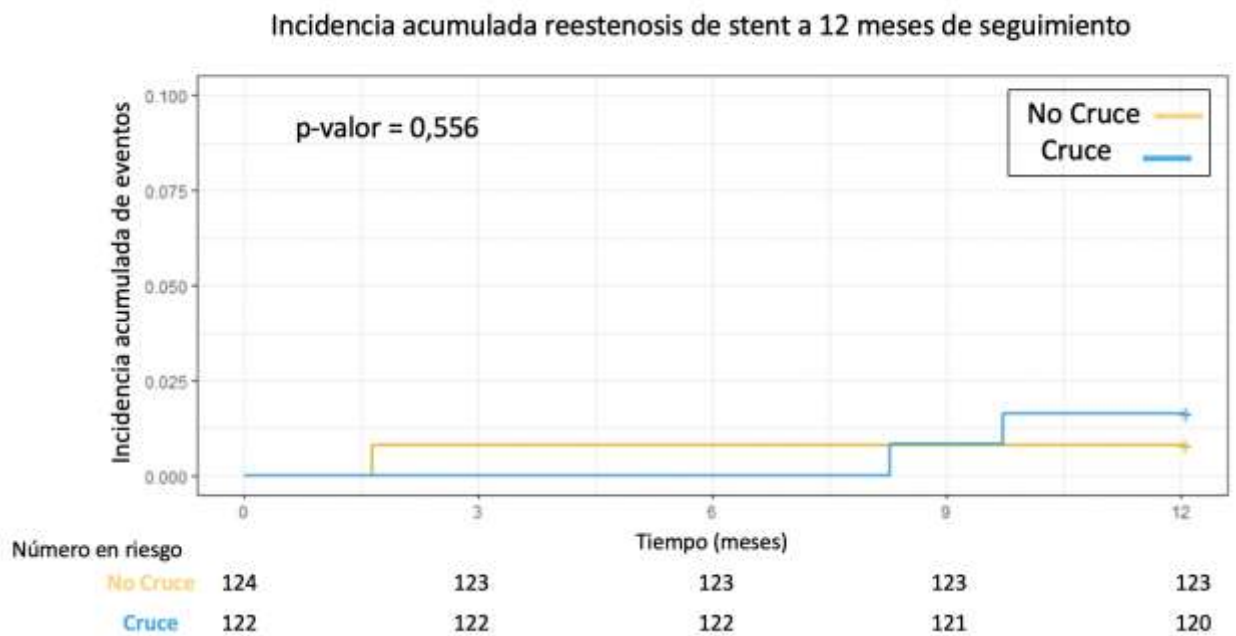


Ilustración 19. Incidencia acumulada de ictus en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

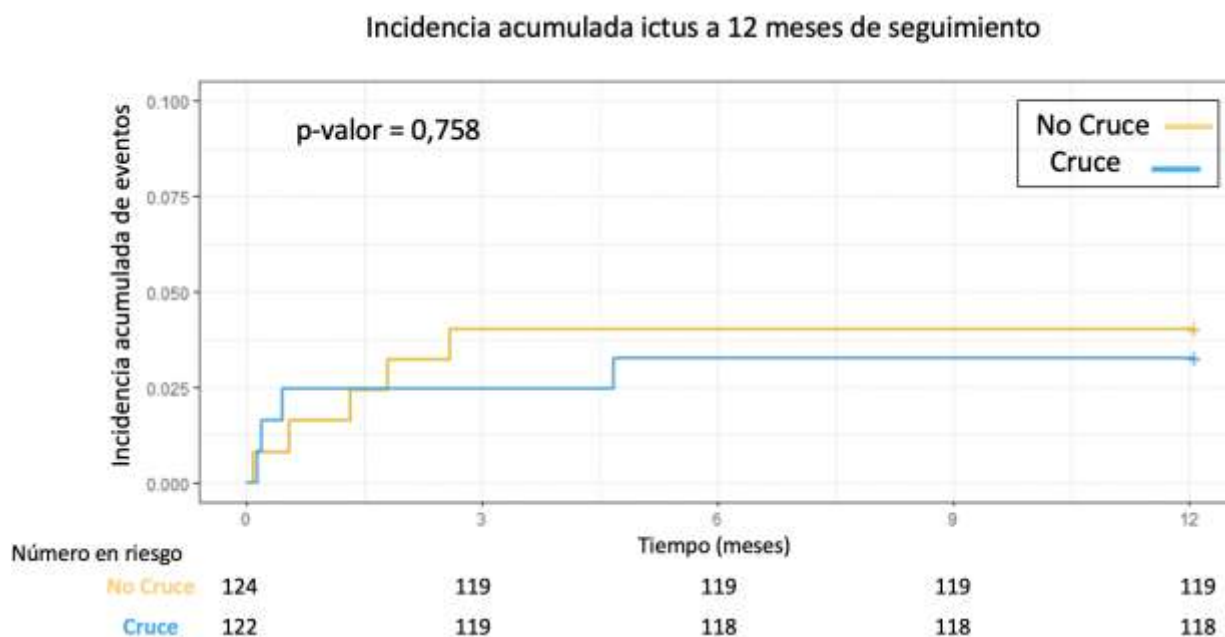


Ilustración 20. Incidencia acumulada de sangrados, independientemente de su severidad según la escala BARC, en el tiempo de seguimiento anual, presentada en meses, según grupo de tratamiento

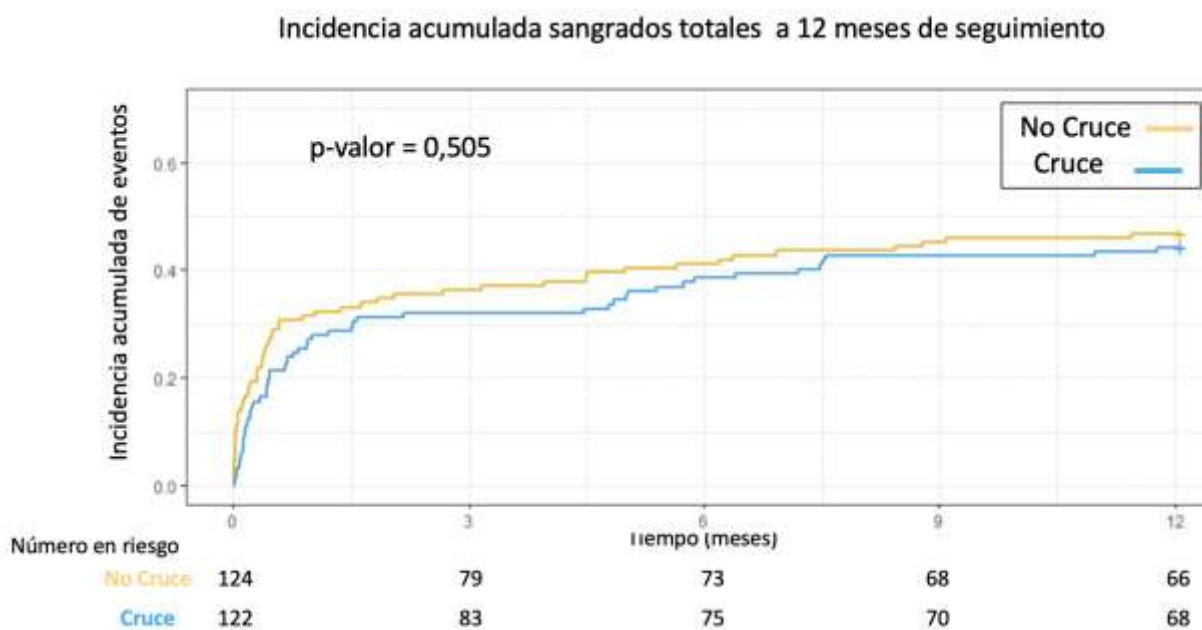


Ilustración 21. Incidencia acumulada de sangrado significativo (BARC \geq 2), presentada en meses, según grupo de tratamiento

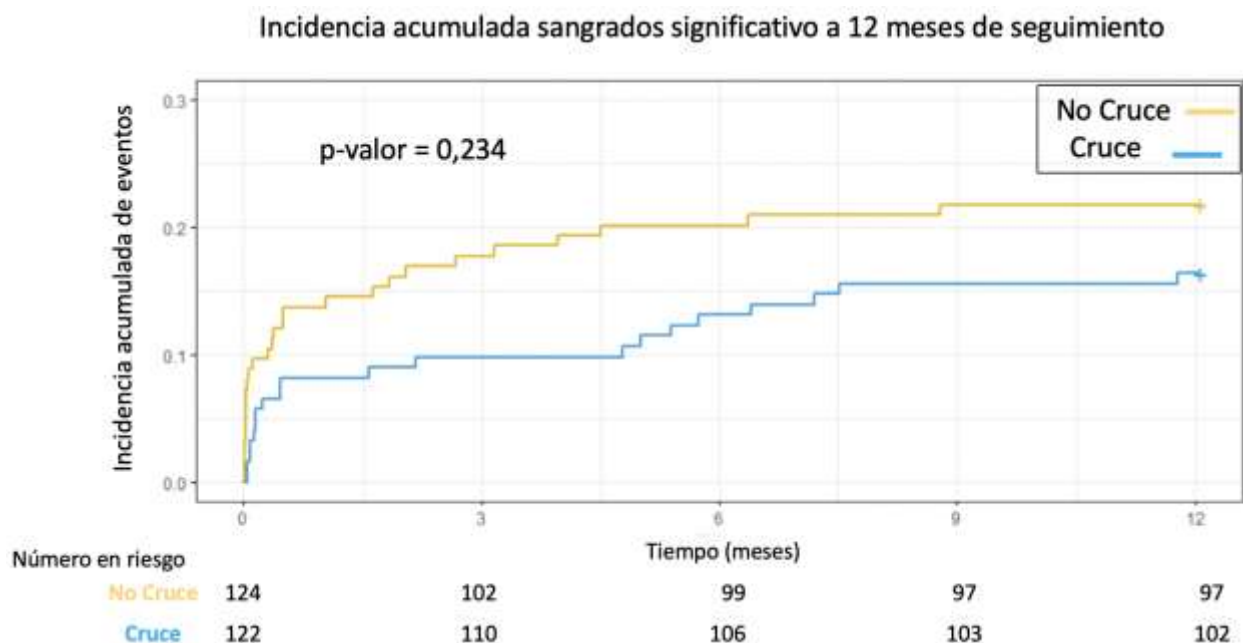
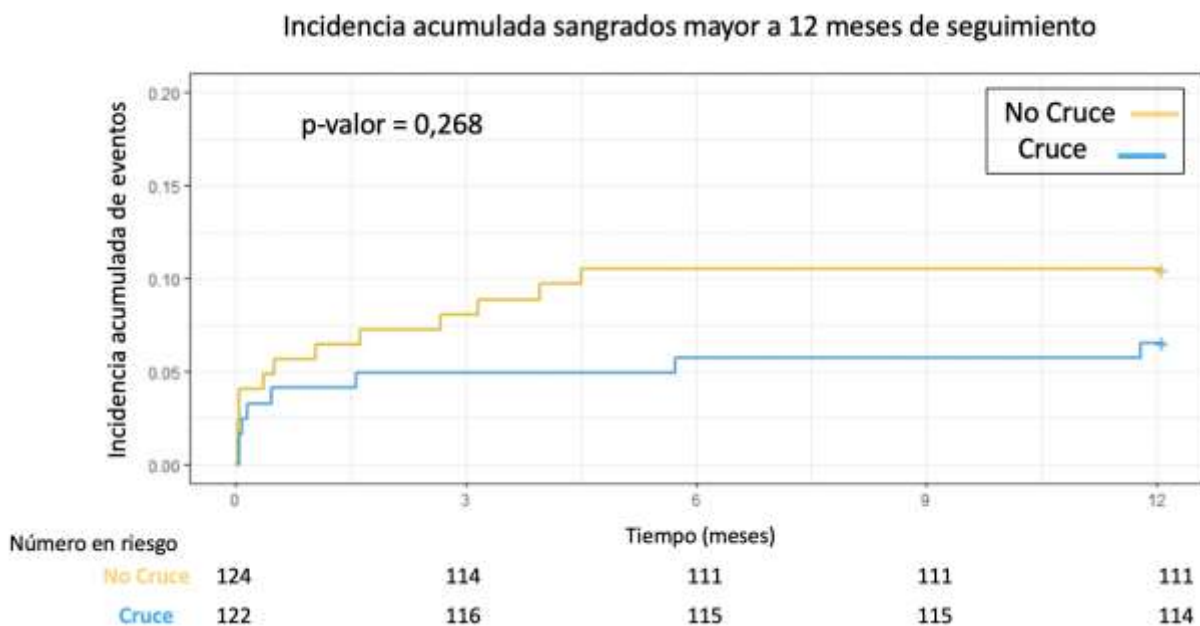


Ilustración 22. Incidencia acumulada de sangrado significativo (BARC \geq 3), presentada en meses, según grupo de tratamiento



5.) PREDICTORES DE CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES

5.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS HIPOTÉTICOS PREDICTORES DE TIEMPO HASTA EL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES EN CUALQUIER INSTANTE DEL SEGUIMIENTO.

En las *Tablas 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43* se describen los resultados del análisis para identificación de los hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento.

La edad se estableció como una posible predictor de tiempo hasta que se produce el cruce en el seguimiento total, de modo que, por cada año cumplido se reduce un 2% el riesgo de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes (*Tabla 35*). Los principales factores de riesgo cardiovascular no se establecieron como factores predictores de cruce en el seguimiento.

Tabla 35. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Características basales y FRCV.

Características basales y FRCV	HR	IC 95%	p
Edad	0,98	0,97 – 0,99	0,021
Sexo			
➤ Hombre	1		0,700
➤ Mujer	0,92	0,60 – 1,41	
Factores de riesgo cardiovascular			
Diabetes mellitus			
➤ No	1		0,959
➤ Diabetes mellitus	1,01	0,69 – 1,47	
Hipertensión			
➤ No	1		0,470
➤ Hipertensión	0,88	0,61 – 1,25	
Dislipemia			
➤ No	1		0,423
➤ Dislipemia	0,86	0,61 – 1,23	
Fumador			
➤ No fumador/Exfumador	1		0,234
➤ Fumador	1,24	0,87 – 1,77	
Índice de masa corporal categórica			0,513
Normopeso	1		
Sobrepeso	1,04	0,64 – 1,71	0,863
Obeso	0,82	0,48 – 1,41	0,481

Tabla 36. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Antecedentes personales y tratamiento previo.

Antecedentes Personales y tratamiento previo	HR	IC 95%	p
Antecedentes personales			
Cardiopatía isquémica crónica			
➤ No	1		0,423
➤ Cardiopatía isquémica	1,19	0,78 – 1,83	
Infarto de miocardio previo			
➤ No	1		0,650
➤ Infarto miocardio previo	1,12	0,69 – 1,83	
Cirugía cardiovascular			
➤ No	1		0,500
➤ Cirugía cardiovascular	0,62	0,15 – 2,50	
Insuficiencia cardiaca			
➤ No	1		0,973
➤ Insuficiencia cardiaca crónica	1,02	0,41 – 2,49	
Historia de sangrado			
➤ No	1		0,146
➤ Historia previa de sangrado	0,35	0,09 – 1,44	
Insuficiencia renal crónica			
➤ No	1		0,611
➤ Insuficiencia renal crónica	0,77	0,28 – 2,09	
Arteriopatía periférica			
➤ No	1		0,708
➤ Arteriopatía periférica	0,87	0,43 – 1,79	
Ictus			
➤ No	1		0,327
➤ Ictus	0,66	0,29 – 1,51	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
➤ No	1		0,921
➤ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0,97	0,52 – 1,80	
Tratamiento Previo			
Antiagregante			
➤ No	1		0,970
➤ Antiagregante	1,01	0,69 – 1,48	
Anticoagulante			
➤ No	1		0,134
➤ Anticoagulante	0,05	0,00 - 2,58	
Betabloqueante			
➤ No	1		0,477
➤ Betabloqueantes	1,17	0,76 – 1,81	
IECAS/ARA II			
➤ No	1		0,369
➤ IECAS/ARA II	0,85	0,59 – 1,21	
Estatinas			
➤ No	1		0,931
➤ Estatinas	0,98	0,67 – 1,44	
Diuréticos			
➤ No	1		0,096
➤ Diuréticos	0,68	0,43 – 1,07	

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

Tampoco se identificó ningún factor predictor entre los antecedentes personales de los pacientes ni en relación al tratamiento previo al ingreso que recibían los pacientes (*Tabla 36*).

La puntuación de riesgo hemorrágico CRUSADE se estableció como una variable de contraria a que tuviera lugar el cruce entre antiagregantes. Por cada punto que aumenta dicha puntuación, disminuye un 1% el riesgo de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento (*Tabla 37*).

Tabla 37. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Evaluación de riesgo.

Evaluación de riesgo	HR	IC 95%	p
Escala de riesgo TIMI	0,95	0,87 – 1,03	0,229
Escala de riesgo GRACE	1,00	0,99 – 1,00	0,159
Escala de riesgo CRUSADE	0,99	0,98 – 0,99	0,009

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction); GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events); CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines).

En la *Tabla 38* se describen los hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante de seguimiento en relación al primer contacto médico y el pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂. El primer contacto médico por el 061 o en el ámbito hospitalario, fueron variables protectora contrarias a la relación del cruce entre antiagregantes en comparación con la presentación en centros de atención primaria. La administración de prasugrel o ticagrelor como inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial también se establecieron como variables contrarias al tiempo hasta la realización del cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento.

Ninguna variable descriptiva de la forma de presentación clínica ni evolución se estableció como hipotético factor predictor de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en el seguimiento (*Tabla 39 y 40*).

Tabla 38. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Primer contacto médico y pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂.

Primer contacto médico y pretratamiento	HR	IC 95%	p
Primer contacto médico			0,016
• Atención primaria	1		
• Unidad de Críticos de At. Primaria	0,63	0,36 – 1,11	0,111
• 061	0,43	0,24 – 0,74	0,003
• Hospital	0,66	0,43 – 0,99	0,050
Tratamiento inicial con iP2Y₁₂			
Pretratamiento con iP2Y ₁₂			
➤ No	1		0,310
➤ Si	1,42	0,72 – 2,8	
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ inicial			0,000005
➤ Clopidogrel	1		
➤ Prasugrel	0,20	0,11 – 0,37	0,00005
➤ Ticagrelor	0,21	0,10 – 0,41	0,00005
Lugar de administración del iP2Y ₁₂ inicial			0,140
➤ Extrahospitalario	1		
➤ Intrahospitalario pre-ICP	0,73	0,50 – 1,06	0,093
➤ Intrahospitalario peri-ICP	0,13	0,28 – 1,18	0,579

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂; At. Primaria: Atención Primaria.

Tabla 39. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Forma de presentación.

Forma de presentación	HR	IC 95%	p
Tipo de SCA			
➤ SCACEST	1		0,849
➤ SCASEST	1,04	0,71 – 1,52	
Parada cardiorrespiratoria recuperada inicial			0,385
➤ No	1		
➤ Parada cardiorrespiratoria recuperada	1,37	0,67 – 2,82	
Insuficiencia cardíaca al ingreso			0,623
➤ No	1		
➤ Insuficiencia cardíaca aguda	0,89	0,57 – 1,40	
Shock cardiogénico al ingreso			0,947
➤ No	1		
➤ Shock cardiogénico	0,97	0,36 – 2,62	
Anemia al ingreso			0,995
➤ No	1		
➤ Anemia	1,00	0,66 – 1,53	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	1,00	1,00 – 1,01	0,081

SCA: Síndrome coronario agudo; SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Tabla 40. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Evolución clínica durante el ingreso.

Evolución clínica durante el ingreso	HR	IC 95%	p
Insuficiencia cardíaca	1		0,670
➤ No	1,09	0,74 – 1,58	
➤ Insuficiencia cardíaca			
Shock cardiogénico	1		0,851
➤ No	1,08	0,50 – 2,31	
➤ Shock cardiogénico			
Fármacos inotrópicos	1		0,739
➤ No	0,86	0,35 – 2,10	
➤ Inotrópicos			
Fármacos vasopresores	1		0,637
➤ No	1,19	0,58 – 2,44	
➤ Vasopresores			
Balón de contrapulsación	1		0,388
➤ No	1,48	0,61 – 3,63	
➤ Balón de contrapulsación			
Terapia renal sustitutiva	1		0,400
➤ No	0,43	0,06 – 3,07	
➤ Terapia renal sustitutiva			
Ventilación mecánica	1		0,329
➤ No	1,33	0,75 – 2,37	
➤ Ventilación mecánica			
Monitorización invasiva	1		0,968
➤ No	1,03	0,25 – 4,16	
➤ Monitorización invasiva			
Fibrilación auricular de novo	1		0,770
➤ No	1,11	0,56 – 2,18	
➤ Fibrilación auricular			

Tampoco se establecieron como hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes ninguna de las variables descriptoras de las estancia en UCC ni hospitalaria, FEVI, características de la coronariografía ni del tratamiento médico de perfil cardiovascular al alta hospitalaria (*Tablas 41, 42 y 43*).

Tabla 41. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: FEVI y duración del ingreso hospitalario.

Fracción de eyección VI y días de ingreso	HR	IC 95%	p
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (%)	1,00	0,99 – 1,02	0,769
Días de ingreso en Unidad de críticos (días)	0,99	0,96 – 1,02	0,456
Días de hospitalización (días)	0,99	0,97 – 1,01	0,343

Tabla 42. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Hallazgos de la coronariografía.

Coronariografía	HR	IC 95%	p
Enfermedad arterial coronaria			0,706
➤ 1 vaso (referencia)	1		
➤ 2 vasos	1,15	0,76 – 1,73	0,514
➤ 3 vasos	1,38	0,73 – 2,60	0,321
➤ Afectación de tronco principal izquierdo	0,90	0,41 – 1,96	0,789
Uso anti IIb/IIIa			0,111
➤ No	1		
➤ IIb/IIIa	0,67	0,41 – 1,10	
Tromboaspiración			0,929
➤ No	1		
➤ Tromboaspiración	1,02	0,67 – 1,55	
Acceso_vascular			0,589
➤ Radial	1		
➤ Femoral	1,22	0,59 – 2,50	
Intervencionismo coronario			0,371
➤ No intervencionismo coronario	1		
➤ Angioplastia con balón	0,61	0,10 – 3,68	0,593
➤ Stent convencional	0,62	0,15 – 2,69	0,528
➤ Stent Farmacoactivo	0,95	0,23 – 3,86	0,945

Tabla 43. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes: Medicación al alta.

Medicación al alta	HR	IC 95%	p
Aspirina			0,915
➤ No	1		
➤ Aspirina	1,06	0,34 – 3,35	
Betabloqueante			0,447
➤ No	1		
➤ Betabloqueante	0,82	0,50 – 1,36	
IECA/ARA II			0,775
➤ No	1		
➤ IECA/ARA II	0,90	0,44 – 1,85	
Estatina			0,541
➤ No	1		
➤ Estatina	1,29	0,57 – 2,94	
Anticoagulación			0,488
➤ No	1		
➤ Anticoagulación	0,61	0,15 – 2,47	

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

5.2. MODELO FINAL DE LOS PREDICTORES DE TIEMPO HASTA QUE SE PRODUCE EL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES EN CUALQUIER INSTANTE DEL SEGUIMIENTO.

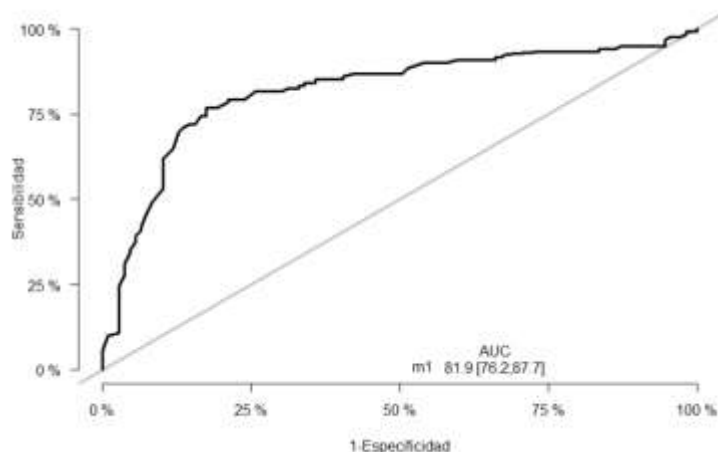
En la *Tabla 44* se muestra el modelo final de predictores de tiempo hasta que se produce el cruce. Ajustando por edad, la edad se asoció como factor contrario al tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento, al igual que la administración inicial de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes, tanto prasugrel como ticagrelor. Por cada año que aumenta la edad del paciente, se reduce en un 3% el riesgo del tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes en cualquier instante del seguimiento.

Tabla 44. Modelo final de predictores de tiempo hasta que se produce el cruce entre antiagregantes durante el seguimiento.

Modelo final	HR	IC 95%	p
Edad (año)	0,97	0,95 – 0,98	0,00005
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ inicial			0,00005
➤ Clopidogrel	1		
➤ Prasugrel	0,14	0,07 – 0,27	0,00005
➤ Ticagrelor	0,17	0,09 – 0,34	0,00005

El modelo ajustado discrimina de forma satisfactoria (Área bajo la curva [AUC] de la curva ROC=81,9; IC 95%: 76,2 – 87,7) aquellos pacientes con cruce de aquellos que no lo presentaron durante el seguimiento (*Ilustración 23*).

Ilustración 23. Curva ROC del modelo predictivo de cruce entre antiagregantes.



6.) DESCRIPCIÓN DE LOS SANGRADOS

6.1. DESCRIPTIVO DE LOS SANGRADOS TOTALES (ANUAL)

Durante el periodo de estudio, 112 pacientes (45,5%) experimentaron algún evento hemorrágico, de los que 47 pacientes (19,1%) fueron sangrados significativos y 21 pacientes (8,5%) se clasificaron como episodios de sangrado mayor. Tres pacientes fallecieron como consecuencia de un sangrado grave.

Un sangrado BARC 1 tuvo lugar en 65 pacientes (58,0%), un sangrado BARC 2 en 26 pacientes (23,2%), un sangrado BARC 3 en 18 pacientes (16,1%) y un sangrado BARC 5 en 3 paciente (2,7%). No se produjo ningún sangrado BARC 4.

La localización del sangrado fue el acceso vascular en 20 pacientes (17,9%), hemorragia intracraneal en 3 pacientes (2,7%), gastrointestinal en 18 pacientes (16,1%), pulmonar en 3 pacientes (2,7%), otorrinolaringológico en 24 pacientes (21,4%), urinaria en 13 pacientes (11,6%), pericárdico en 2 pacientes (1,8%), equimosis cutánea en 14 pacientes (12,5%), ginecológico en 5 pacientes (4,5%), cutánea-inyección heparina en 2 pacientes (1,8%), otras localizaciones en 8 pacientes (7,1%).

El sangrado gastrointestinal fue el sangrado mayor total más frecuente, presente en 6 de los 21 pacientes que presentaron un sangrado mayor (28,6%).

6.2. SANGRADOS INTRAHOSPITALARIOS

Se produjeron 48 sangrados (19,5%) durante el ingreso hospitalario: el 47,9 % BARC 1, el 31,2 % BARC 2, el 18,8 % BARC 3, el 0,0% BARC 4 y 2,1% BARC 5. Tuvo lugar un sangrado significativo en 25 pacientes (10,2%) y mayor en 10 pacientes (4,1%). Un total de 8 pacientes (16,7%) requirieron de transfusión de concentrados de hematíes por la repercusión del sangrado.

El sangrado en relación con el acceso vascular fue la localización más frecuente (39,6%). Otras localizaciones fueron el sangrado urinario (20,8%), equimosis/sangrado

cutáneo (12,5%), ginecológico (8,3%), gastrointestinal (4,2%), otorrinolaringológico (4,2%), pericárdico (4,2%), pulmonar (2,1%) y otras localizaciones (4,2%).

6.3. SANGRADOS AMBULATORIOS

Durante el seguimiento ambulatorio 75 pacientes (31,9%) presentaron un sangrado: 64,0% BARC 1, 18,7% BARC 2, 14,7% BARC 3, 0,0 % BARC 4 y 2,6% BARC 5. Tuvo lugar un sangrado significativo en 27 pacientes (11,5%) y mayor en 13 pacientes (5,5%). Un total de 10 pacientes (4,3% del total y 13,3% de los pacientes que sangran) requirieron de transfusión de concentrados de hematíes por la repercusión del sangrado.

El sangrado gastrointestinal fue el sangrado ambulatorio más frecuente (29,3%). Otras localizaciones del sangrado por orden decreciente de frecuencia fueron: otorrinolaringológico (28,0%), equimosis/sangrado cutáneo (17,3%), otras localizaciones (9,3%), urinario (6,7%), pulmonar (4,0%), hemorragia intracraneal (2,7%), acceso vascular (1,3%) y ginecológico (1,3%).

7.) PREDICTORES DE SANGRADO MAYOR

7.1. ANÁLISIS DE LOS HIPOTÉTICOS PREDICTORES DE TIEMPO HASTA QUE SE PRODUCE SANGRADO MAYOR EN CUALQUIER INSTANTE DEL SEGUIMIENTO.

En relación a las características basales de los pacientes se establecieron como predictores de tiempo hasta que se produce el sangrado mayor: la edad, el sexo femenino, la presencia de hipertensión arterial, el AP de enfermedad periférica y el AP de enfermedad renal crónica, el tratamiento farmacológico previo al ingreso con un fármaco antiagregante, anticoagulante, IECA/ARA II, estatina, antagonistas del calcio o diurético (*Tabla 45, 46 y 47*).

Las mujeres presentaron 3,3 veces más riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor en comparación con los hombres (*Tabla 45*).

En contraposición, el pretratamiento antes de la coronariografía con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ y ser fumador fueron variables protectoras de riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor (*Tabla 45 y 47*).

El aumento de las puntuaciones en las escalas de riesgo isquémico (TIMI/GRACE) y hemorrágico se establecieron como predictores de riesgo de tiempo hasta que se produce el sangrado mayor en el seguimiento (*Tabla 47*).

Tabla 45. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Características basales y factores de riesgo cardiovascular.

Características basales y FRCV	HR	IC 95%	p
Edad (años)	1,05	1,01 – 1,09	0,007
Sexo			
➤ Hombre	1		0,006
➤ Mujer	3,30	1,40 – 7,76	
*Factores de riesgo cardiovascular			
Diabetes mellitus			
➤ No	1		0,132
➤ Diabetes mellitus	1,93	0,82 – 4,55	
Hipertensión			
➤ No	1		0,047
➤ Hipertensión	3,02	1,01 – 8,96	
Dislipemia			
➤ No	1		0,740
➤ Dislipemia	1,16	0,49 – 2,72	
Tabaquismo			
➤ No fumador o exfumador	1		0,032
➤ Fumador	0,30	0,10 – 0,90	
Índice de masa corporal			
- Normopeso	1		0,868
- Sobrepeso	1,00	0,32 – 3,13	0,995
- Obeso	0,77	0,22 – 2,73	0,687

Tabla 46. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Antecedentes personales y tratamiento previo.

*Antecedentes personales y tratamiento previo	HR	IC 95%	p
Antecedentes personales			
Cardiopatía isquémica crónica			
➤ No	1		0,686
➤ Cardiopatía isquémica crónica	1,23	0,45 – 3,36	
Infarto de miocardio previo			
➤ No	1		0,534
➤ Infarto miocardio previo	1,41	0,48 – 4,20	
Insuficiencia cardiaca			
➤ No	1		0,877
➤ Insuficiencia cardiaca aguda	1,17	0,16 – 8,73	
Historia de sangrado			
➤ No	1		0,115
➤ Historia previa de sangrado	3,22	0,75 – 13,84	
Insuficiencia renal crónica			
➤ No	1		0,029
➤ Insuficiencia renal crónica	3,90	1,15 – 13,24	
Arteriopatía periférica			
➤ No	1		0,034
➤ Arteriopatía periférica	3,25	1,09 – 9,67	
Ictus			
➤ No	1		0,506
➤ Ictus	1,64	0,38 – 7,04	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
➤ No	1		0,107
➤ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,45	0,82 – 7,28	
Tratamiento previo			
Antiagregante			
➤ No	1		0,034
➤ Antiagregante	2,52	1,07 – 5,93	
Anticoagulación			
➤ No	1		0,006
➤ Anticoagulación	5,64	1,66 – 19,17	
Betabloqueante			
➤ No	1		0,579
➤ Betabloqueante	1,33	0,49 – 3,63	
IECAS/ARA II			
➤ No	1		0,009
➤ IECAS/ARA II	3,82	1,40 – 10,43	
Estatina			
➤ No	1		0,035
➤ Estatina	2,51	1,07 – 5,92	
Calcioantagonista			
➤ No	1		0,040
➤ Calcioantagonista	2,59	1,04 – 6,41	
Diurético			
➤ No	1		0,002
➤ Diurético	3,97	1,69 – 9,35	

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

Tabla 47 Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Primer contacto médico, tratamiento inicial con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ y evaluación de riesgo isquémico y hemorrágico.

Primer contacto médico y tratamiento inicial con iP2Y ₁₂	HR	IC 95%	p
Primer contacto médico			
Manejo Inicial			0,318
• Atención primaria	1		
• Unidad de Críticos de At. Primaria	1,25	0,30 – 5,24	0,759
• 061	0,59	0,11 – 3,04	0,527
• Hospital	2,01	0,70 – 5,77	0,197
Tratamiento inicial con iP2Y₁₂			
Pretratamiento con iP2Y ₁₂			0,00005
➤ No	1		
➤ Si	0,18	0,07 – 0,44	
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂ inicial			0,400
➤ Clopidogrel	1		
➤ Prasugrel	0,40	0,09 – 1,76	0,227
➤ Ticagrelor	1,22	0,44 – 3,38	0,705
Evaluación de riesgo			
Escala de riesgo TIMI	1,25	1,07 – 1,46	0,005
Escala de riesgo GRACE	1,02	1,01 – 1,02	0,001
Escala de riesgo CRUSADE	1,06	1,03 – 1,08	0,0005

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂; At. Primaria: Atención Primaria; TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction); GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events); CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines);

Cuando se analizan las variables que definen la forma de presentación clínica, la presentación clínica como SCASEST, en situación de parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria recuperada, la documentación de anemia al ingreso y la peor función renal medida con el aclaramiento de creatinina se establecieron como hipotéticas variables predictoras de tiempo hasta que se produce el sangrado mayor (Tabla 48).

Los pacientes que se presentaron como SCASEST tienen un riesgo aumentado de 2,79 veces con respecto a los pacientes que se presentan como SCACEST y los pacientes que se presentan con insuficiencia cardiaca aguda tienen un riesgo aumentado de 3,55 veces con respecto a los pacientes en Killip Kimball I.

Remarcar que el subgrupo de pacientes que se presentan inicialmente en forma de shock cardiogénico, el riesgo aumenta hasta en 5,19 veces con respecto a los pacientes que se presentan sin shock cardiogénico.

Tabla 48. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Forma de presentación clínica.

Forma de presentación	HR	IC 95%	p
Tipo de síndrome coronario agudo			
➤ SCACEST	1		0,019
➤ SCASEST	2,79	1,18 – 6,57	
Parada cardiorrespiratoria recuperada			
➤ No	1		0,038
➤ Parada cardiorrespiratoria	3,65	1,07 – 12,4	
Insuficiencia cardíaca al ingreso			
➤ No	1		0,004
➤ Insuficiencia cardíaca aguda	3,55	1,51 – 8,36	
Shock cardiogénico al ingreso			
➤ No	1		0,008
➤ Shock cardiogénico	5,19	1,53 – 17,62	
Anemia al ingreso			
➤ No	1		0,008
➤ Anemia	3,17	1,35 – 7,47	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	0,98	0,97 – 0,99	0,011
Fracción de eyección (%)	0,98	0,94 – 1,02	0,262

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

El desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda o shock cardiogénico, el uso de inotrópicos, la necesidad de terapia renal sustitutiva, ventilación mecánica o balón de contrapulsación intraaórtico durante el ingreso se establecieron como hipotéticos predictores de riesgo de tiempo hasta el sangrado mayor (Tabla 49).

En relación a las características del intervencionismo coronario, el acceso vascular femoral para la realización de la coronariografía se estableció como un factor de riesgo. Sin embargo, el implante de stent farmacoactivo se determinó como un factor protector de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor en cualquier instante de seguimiento (Tabla 50).

En base al tratamiento al alta, el tratamiento al alta con fármacos anticoagulantes también se estableció como un hipotético factor de riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor y el uso de antiagregantes potentes al alta hospitalaria como un factor protector (Tabla 51).

Tabla 49. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Evolución clínica durante el ingreso.

Evolución clínica durante el ingreso	HR	IC 95%	p
Insuficiencia cardiaca			
➤ No	1		0,016
➤ Insuficiencia cardiaca	2,91	1,22 – 6,90	
Shock cardiogénico			
➤ No	1		0,001
➤ Shock cardiogénico	5,41	1,98 – 14,78	
Fármacos inotrópicos			
➤ No	1		0,037
➤ Inotrópicos	3,69	1,09 – 12,52	
Fármacos vasopresores			
➤ No	1		0,109
➤ Vasopresores	2,71	0,80 – 9,22	
Balón de contrapulsación			
➤ No	1		0,047
➤ Balón de contrapulsación	4,37	1,02 – 18,77	
Terapia renal sustitutiva			
➤ No	1		0,007
➤ Terapia renal sustitutiva	7,54	1,75 – 32,54	
Ventilación mecánica			
➤ No	1		0,003
➤ Ventilación mecánica	4,28	1,66 – 11,04	
Monitorización invasiva			
➤ No	1		0,260
➤ Monitorización invasiva	3,18	0,43 – 23,68	
Fibrilación auricular de novo			
➤ No	1		0,195
➤ Fibrilación auricular	2,24	0,66 – 7,62	

Tabla 50. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Hallazgos de la coronariografía.

Coronariografía	HR	IC 95%	p
Enfermedad arterial coronaria			0,191
➤ 1 vaso (referencia)	1		
➤ 2 vasos	0,63	0,18 - 2,25	0,475
➤ 3 vasos	2,25	0,63 – 8,05	0,214
➤ Afectación de TCI	2,69	0,75 – 9,65	0,128
Uso anti IIb/IIIa			0,311
➤ No	1		
➤ IIb/IIIa	2,82	0,38 – 21,05	
Tromboaspiración			0,081
➤ No	1		
➤ Tromboaspiración	5,98	0,80 – 44,67	
Acceso vascular			0,044
➤ Radial	1		
➤ Femoral	3,53	1,03 – 12,04	
Intervencionismo coronario			0,029
• Stent convencional (referencia)	1		
• Stent farmacoactivo	0,25	0,10 – 0,64	0,004
• Angioplastia con balón	0,53	0,07 – 4,15	0,542
• No intervencionismo coronario	1,04	0,13 – 8,23	0,969

TCI: Tronco común izquierdo

Tabla 51. Análisis de hipotéticos factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor: Medicación al alta.

Medicación al alta	HR	IC 95%	p
Aspirina			0,414
➤ No	1		
➤ Aspirina	0,43	0,06 – 3,24	
Inhibidor del receptor del ADP P2Y ₁₂			0,00005
• Clopidogrel	1		
• Prasugrel	0,10	0,02 – 0,43	0,002
• Ticagrelor	0,12	0,04 – 0,43	0,001
Anticoagulación			0,019
➤ No	1		
➤ Anticoagulación	5,83	1,34 – 25,42	
Betabloqueante			0,669
➤ No	1		
➤ Betabloqueantes	0,76	0,22 – 2,64	
IECAS/ARA II			0,884
➤ No	1		
➤ IECAS/ARA II	1,16	0,15 – 8,74	

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II.

7.2. MODELO FINAL DE PREDICTORES DE TIEMPO HASTA QUE SE PRODUCE UN SANGRADO MAYOR EN CUALQUIER INSTANTE DEL SEGUIMIENTO.

El cruce entre antiagregantes no se estableció como predictor de tiempo hasta la presentación del sangrado mayor (*Tabla 52*). Los factores predictores del tiempo hasta el sangrado mayor fueron el aumento en la puntuación de riesgo hemorrágico medido mediante la escala CRUSADE (un 5% más de riesgo por cada punto de más en dicha escala) y la necesidad de anticoagulación al alta. Destacar que los pacientes que al alta se les pauto anticoagulación registraron un riesgo 5 veces superior a aquellos que recibieron el alta hospitalaria sin dicha medicación.

El pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ se comportó como un factor protector de tiempo hasta la presentación del sangrado mayor en cualquier instante del seguimiento anual.

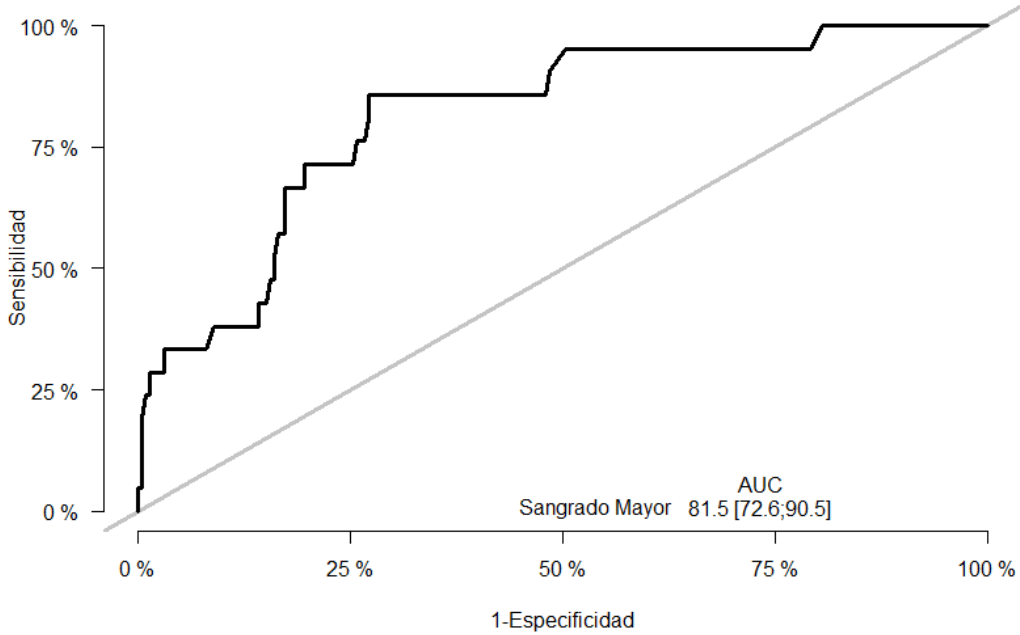
Tabla 52. Modelo final de factores predictores de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor en cualquier instante del seguimiento.

Análisis final	HR	IC 95%	p
Efecto Crudo			
Cruce entre antiagregantes			0,273
▪ No	1		
▪ Cruce	0,61	0,25 – 1,47	
Efecto Ajustado			
Cruce entre antiagregantes			0,978
▪ No	1		
▪ Cruce	1,01	0,40 – 2,58	
Pretratamiento con iP2Y ₁₂			0,019
▪ No	1		
▪ Pretratamiento con iP2Y ₁₂	0,32	0,13 – 0,83	
Puntuación escala CRUSADE (punto)	1,05	1,03 – 1,08	0,0005
Anticoagulación al alta			0,010
▪ No	1		
▪ Anticoagulación al alta	5,07	1,11 – 23,14	

iP2Y₁₂: Inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂; SCASEST: Síndrome coronario sin elevación del segmento ST.

El modelo ajustado discrimina de forma satisfactoria (AUC curva ROC=81,5; IC 95%: 72,6-90,5) aquellos pacientes con hemorragia mayor de aquellos que no (*Ilustración 24*).

Ilustración 24. Curva ROC Modelo predictivo de sangrado mayor.



VII. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

1.) LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Las principales limitaciones de este trabajo son inherentes a su diseño (observacional prospectivo monocéntrico). Si bien, nuestros datos reflejan una práctica clínica ampliamente extendida, la cohorte analizada es pequeña, lo que dificulta el establecimiento de conclusiones generalizadas. Un estudio con un tamaño muestral más grande y multicéntrico permitiría hacer una fotografía más completa del manejo de los fármacos antiagregantes e indentificaría con mayor precisión los factores que afectan el cambio de terapia antiplaquetaria, aumentando el poder de comparación entre los grupos de tratamiento (cruce vs no cruce). Además, la aleatorización de los pacientes permite equilibrar las características de la población entre ambos grupos de tratamiento y neutralizar el efecto de las características propias del centro y las habilidades de los médicos tratantes en la prescripción de antiagregantes.

Con objeto de conocer las características de la población a estudio, se realizó un análisis caracterizando la muestra por edad y sexo. Los resultados obtenidos merecen una reflexión sobre las características diferenciales por sexos en el marco del SCA.

Los estudios de vida real nos permiten ampliar la información que derivada de los ensayos clínicos, aportando reproducibilidad externa a los mismos. Desgraciadamente, el cruce entre antiagregantes no dispone de una evidencia científica sólida abalada por ensayos clínicos. La principal fortaleza de este trabajo reside en la calidad de los datos registrados, una recopilación de datos prospectivos de las características de la población, así como, de la terapia antitrombótica realizada a lo largo del tiempo. Especialmente se describe de forma pormenorizada la terapia antiagregante para su análisis.

Las modificaciones en el tiempo de la terapia antiagregante y su relación con la presentación eventos adversos en los distintos momentos de la evolución del SCA ha

sido evaluada. Al tratarse de un trabajo prospectivo y el periodo de estudio prolongado (un año), se ha podido recoger cuándo, cómo, dónde y porqué se realizan los cambios o cruces entre antiagregantes; explorando el cruce agudo (<24 horas), precoz (1-30 días) y tardío (> 30 días-1 año). El registro detallado de esta estrategia de manejo nos ha permitido poder describir con exactitud la terapia e identificar variables que pueden influir en la misma.

En los últimos años se ha producido un cambio de paradigma en el manejo de los antiagregantes potentes. Se han desarrollado protocolos locales para adecuar el tratamiento antitrombótico a la evidencia actual. Un entorno asistencial sensibilizado con la optimización de la terapia antitrombótica en el SCA como el nuestro, podría modificar las tasa de cambio o cruce de antiplaquetarios respecto a los datos reportados en la bibliografía, especialmente al tratarse de un estudio monocéntrico. Destacar, que el Plan de Actuación del Código Infarto de la provincia de Sevilla no ha sufrido modificaciones en relación al manejo antitrombótico durante el periodo de estudio hasta la actualidad y sus recomendaciones están en consonancia con la recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica (4,5).

En segundo lugar, con el objeto de homogeneizar la muestra, esta cohorte se limitó a los pacientes con diagnóstico confirmado de SCA ateroesclerótico o tipo 1, excluyéndose otros perfiles etiopatogénicos del SCA como la disección coronaria espontánea o la existencia de ectasia coronaria por su manejo trombotico diferencial. No se evaluó el efecto de la terapia antitrombótica inicial ni su cambio durante el seguimiento en paciente con IAM tipo 1 con revascularización coronaria quirúrgica durante el evento índice; ya que, se entendió que en estos pacientes, la presentación de eventos puede verse influenciada por características propias relacionadas con el acto quirúrgico (necesidad de suspensión de tratamiento antitrombótico, esternotomía, circulación extracorpórea y técnica quirúrgica).

Cabe destacar que el cruce entre antiagregantes tuvo lugar mayoritariamente en los primeros días de ingreso, por lo cual, no podemos descartar que exista un sesgo de selección de los pacientes. Por ejemplo, la situación de extrema gravedad o el fallecimiento del paciente en las primeras horas de ingreso ha podido condicionar la

decisión clínica de no realizar el cruce o que no se cumplieran los plazos predeterminados para realizar el mismo.

Además, para un análisis más preciso de estrategia antitrombótica sería planteable un análisis por riesgo competitivo, puesto que, la terapia antitrombótica se ve influenciada tanto por la inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial, las características individuales del paciente y la propia presentación de eventos en el seguimiento que pueden afectar tanto a favor como en contra de la modificación del inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicialmente seleccionado durante el seguimiento. De hecho, dado el tipo de análisis estadístico realizado, no se ha tenido en consideración la relación temporal entre la presentación de eventos adversos en el seguimiento y el cruce entre antiagregantes.

Existen otras características inherentes al centro que pueden haber influenciado en el tratamiento antitrombótico. La disponibilidad de sala de hemodinámica 24 horas, la priorización del manejo invasivo emergente en los pacientes con SCACEST respecto a la fibrinólisis y el manejo invasivo precoz en el SCASEST pueden haber influido en la estrategia antitrombótica. Además, aunque el estudio está predeterminado para incluir a todos los pacientes con diagnóstico de SCA, al tratarse de un estudio prospectivo con necesidad de datos intrahospitalarios, se incluyeron pacientes con ingreso en el servicio de Cardiología- Unidad de Críticos Cardiológico o Unidad Coronaria, con un consiguiente sesgo de selección de paciente, no pudiéndose descartar que pacientes con SCA sometidos a manejo conservador fueran ingresados en otros servicios clínicos del hospital como Medicina Interna y estén infrarepresentados en este trabajo.

Otro aspecto a tener en cuenta está en relación con la evaluación de riesgo isquémico/hemorrágico del paciente. La valoración del riesgo hemorrágico mediante la puntuación CRUSADE de los pacientes no es una información de uso clínico protocolarizado en la práctica clínica habitual de nuestro centro, siendo en ocasiones desconocido por el médico tratante, por lo que el asesoramiento del riesgo hemorrágico no siempre se llevó a cabo en base a la puntuación del mismo.

Se describe la vía de acceso para la realización de la coronariografía, así como, la extensión de la enfermedad, pero no se detalla pormenorizadamente las

características del intervencionismo coronario percutáneo como las dimensiones de los stents coronarios o la extensión de la revascularización (número de arterias tratadas, revascularización completa o incompleta). Las características angiográficas están relacionadas con el riesgo isquémico, y por lo tanto, podrían condicionar la selección de la terapia antiagregante (152).

De igual modo, no se detalla exhaustivamente la relación temporal entre la administración de las diferentes terapias anticoagulantes, la coronariografía y los eventos. Destacar que, los pacientes eran tratados exclusivamente con heparina sódica intraprocedimiento coronario y desconocemos la tasa de solapamiento con otras terapias anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular, acenocumarol o anticoagulantes orales de acción directa). Además, no se registró la tasa de recarga del inhibidor del receptor ADP P2Y₁₂ en el entorno del intervencionismo coronario percutáneo.

Este trabajo no analiza en profundidad el contexto de clínico que combina SCA y fibrilación auricular. En vista de las implicaciones de dicha asociación en relación a la terapia antitrombótica (en el momento de realización de este trabajo la pauta antitrombótica recomendada y más extendida era la triple terapia antitrombótica), se analizó la necesidad de anticoagulación crónica y la fibrilación auricular de nuevo diagnóstico (de novo) como predictores de riesgo de desarrollo de sangrado mayor en el seguimiento y de cruce entre antiagregante.

Es importante reseñar que durante el periodo temporal de un año se ha estudiado la presentación de eventos sin excluirse los eventos intrahospitalarios del análisis, con el objetivo de evaluar la presentación de eventos en base a la duración óptima de la terapia antitrombótica en el SCA (12 meses), considerando el evento coronario como un proceso clínico continuo que pasa por diferentes fases clínicas.

La clasificación de sangrado BARC es la clasificación recomendada por comunidad científica para la investigación en el área de conocimiento de la medicina cardiovascular contemporánea para facilitar la evaluación de las diferentes estrategias de tratamiento antitrombótico. Por dicho motivo, fue la escala utilizada para definición de los sangrados en este trabajo. No obstante, la selección de dos cortes de seguimiento, a 30 días y un año, pasando 11 meses entre ambos seguimientos clínicos, en lo que

refiere a los sangrados, puede llevar consigo una pérdida de información, y por tanto, un sesgo de recuerdo en el momento de realizar la entrevista de seguimiento. Especialmente podría ponerse de manifiesto en la tasa de presentación de eventos menores referida; como por ejemplo, los sangrados BARC 1 (hematomas no traumáticos, epistaxis leves, etc.) que por definición no requieren de asistencia médica.

La alta tasa de prescripción de clopidogrel al alta hospitalaria como terapia de mantenimiento puede deberse diversos motivos, entre los más frecuentes se encuentra la inercia terapéutica y la situación socioeconómica del paciente. Destacamos, que durante el trabajo nos encontrábamos inmersos en una grave crisis económica, durante la cual, el nivel socioeconómico de los pacientes (dato no registrado) podría haber influenciado la selección de clopidogrel como tratamiento de mantenimiento a largo plazo por su menor precio respecto a los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes. Para minimizar este sesgo, el criterio económico se incluye como motivo de cruce. Sin embargo, no se ha registrado como causa de mantenimiento de la terapia con clopidogrel (grupo no cruce).

Se realizó un cálculo del tamaño muestral asumiendo una tasa de sangrados mayores en base a lo reportado por la bibliografía disponible en el momento de la elaboración del diseño del estudio. Los resultados reflejan una tasa de sangrado mayor ligeramente superior a la tasa esperada (146).

Finalmente, no podemos descartar el sesgo residual debido a factores de confusión o ajuste excesivo no medidos. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos del estudio son de interés para la comunidad científica.

2.) PRINCIPALES HALLAZGOS

2.1. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO DURANTE EL EVENTO INICIAL

Pese a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, clopidogrel fue el inhibidor receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado inicialmente en el seno del SCA en la muestra analizada. En la mayoría de los casos se administró dosis de carga del inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial.

La mayoría de los pacientes recibieron pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ previo a la realización de la coronariografía. Las mujeres recibieron en menor proporción pretratamiento.

Sin embargo, en el seno del SCACEST hubo un mayor uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes, especialmente prasugrel, con respecto a los pacientes con SCASEST. Las diferencias observadas en la terapia antitrombótica según la forma de presentación del SCA, estarían justificadas por el peor perfil clínico de los pacientes con SCASEST estudiados, generalmente más añosos y con más comorbilidades.

En relación con la terapia antiagregante al alta hospitalaria, ticagrelor fue el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado en la cohorte global y en el subgrupo con SCASEST. Sin embargo, prasugrel fue el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más utilizado en la cohorte de pacientes con SCACEST.

2.2. EVALUACIÓN DEL CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES

2.2.1 Descripción del cruce

Casi la mitad de los pacientes analizados sufrieron un cambio de terapia con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ durante el periodo de estudio. Mayoritariamente, el cambio de terapia tuvo lugar durante el ingreso hospitalario por el evento índice; realizándose el cambio en las primeras 24 horas de ingreso en la mitad de ellos. Sin embargo, la tasa de cruce ambulatorio fue marcadamente inferior (7,2%).

El tipo de cruce entre antiagregantes más frecuente fue la escalada (global e intrahospitalario). Sin embargo durante el seguimiento ambulatorio, el cambio entre inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potente fue el cruce más frecuente.

Recibieron carga de inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ en el momento del cambio de terapia intrahospitalario 2 de cada 3 pacientes, superando el 70% cuando el tipo de cruce fue la escalada de tratamiento.

La adecuación al protocolo local fue la causa principal de cruce entre antiagregantes. Sin embargo, a nivel ambulatorio, la decisión médica fue la causa principal del cruce. El cruce entre antiagregante se debió a la presentación de un eventos hemorrágico o isquémico en 4 pacientes.

2.2.2. Principales características de los grupos de tratamiento

En relación a las características basales de ambos grupos de tratamiento destacamos que los pacientes con cruce entre antiagregantes fueron más jóvenes sin diferencias significativas en el resto de características basales, salvo mejor función renal. Además, presentaron menor proporción de antecedente previo de arritmias y anticoagulación previa.

Se observaron diferencias en la distribución del riesgo isquémico según la escala de evaluación utilizada. Cuando la evaluación de riesgo isquémico se realizó con la escala GRACE, los pacientes con cruce presentaron un menor riesgo isquémico en comparación con los pacientes sin cruce (ver *Tabla 24*). No se observaron diferencias en la distribución del riesgo hemorrágico por grupos de tratamiento.

No hubo diferencias en relación a donde tuvo lugar el primer contacto médico (intrahospitalario vs extrahospitalario) entre los grupos de tratamiento.

Tampoco se observaron diferencias en la forma de presentación clínica en relación al tipo de SCA y su estrategia de revascularización, salvo una mayor proporción de uso de la fibrinólisis en el seno del SCACEST en el grupo de cruce. Pese a que la evidencia que abala esta práctica es escasa, e incluso podría valorarse que esté contraindicada según las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales. En

este trabajo se realizó una escalada de tratamiento antiagregante pasadas 24 horas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas graves tras la administración del tratamiento fibrinolítico en 7 pacientes.

En lo referente a las características del intervencionismo coronario percutáneo, resaltar que en los pacientes con cruce se usó con mayor frecuencia stent farmacoactivo para la revascularización coronaria respecto a los pacientes sin cruce (ver *Tabla 30*).

Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la situación clínica al ingreso ni evolución clínica posterior.

Se observan marcadas diferencias en la proporción de los distintos inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ según el grupo de tratamiento, tanto inicial como al alta hospitalaria. Las diferencias observadas son inherentes a la estrategia analizada, suponiendo en sí mismo un riesgo competitivo no controlado. Es decir, observamos una mayor proporción de uso de clopidogrel en el grupo de cruce precisamente porque el propio hecho de la administración de clopidogrel favoreció, en ausencia de contraindicaciones, el cambio de terapia a otro inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ más potente (escalada de tratamiento). En el tratamiento al alta, destacamos un mayor uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes, especialmente ticagrelor, que en el grupo cruce alcanzó casi el 50% a expensas de una menor prescripción de clopidogrel. Sin embargo, en los pacientes sin cruce la proporción de prescripción de los 3 inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ fue similar.

En resumen, pese a tratarse de un estudio observacional (no controlado), los grupos de tratamiento (cruce/no cruce) fueron bastante similares en lo referente a sus características basales, perfil clínico y evolución clínica con diferencias previamente descritas.

2.2.3. Eventos adversos según el grupo de tratamiento

En relación a los eventos clínicos adversos totales, los pacientes con cruce presentaron una menor tasa de MACE y mortalidad, tanto bruta como ajustada, en

comparación con los pacientes sin cruce. Sin embargo, no se observaron diferencias en la tasa de evento adverso clínico neto o NACE ni en la tasa de sangrados.

En el análisis de los eventos intrahospitalarios, el grupo de no cruce presentó una mayor incidencia de NACE, mortalidad y reinfarto. En contraposición, se observó una mayor tasa de trombosis de stent y retratamiento de la lesión tratada en el grupo de cruce.

Si analizamos los 4 pacientes que presentaron una trombosis de stent y retratamiento de la lesión tratada, todos ellos fueron trombosis aguda de stent implantado, 3 de ellos bajo tratamiento con clopidogrel y 1 bajo tratamiento con ticagrelor; realizándose el cruce tras presentar el evento isquémico. Por lo tanto, nos encontramos nuevamente como un riesgo competitivo no controlado, que justificaría porque en el grupo cruce se evidenció mayor tasa de eventos trombóticos que serían realmente los condicionantes de la realización del mismo (escalada de tratamiento).

2.2.4. Predictores de cruce total entre antiagregantes

Se establecen como hipotéticos predictores de tiempo a favor de mantener la terapia con el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial (no cruce): la edad, la mayor puntuación en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE, el hecho que el primer contacto médico tuviera lugar por el 061 o en el entorno hospitalario y la administración de prasugrel o ticagrelor como inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial.

Tras un análisis ajustado, se establecen como predictores a favor de mantener la terapia con inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂, es decir, no cruce de antiagregantes, la edad (un 3% menos de riesgo de cruce por cada año más de edad) y la administración inicial de prasugrel o ticagrelor con respecto a la administración de clopidogrel.

2.3. SANGRADOS

Casi la mitad de los pacientes presentaron un sangrado en algún momento del seguimiento clínico. Se trató de un sangrado significativo en el 19,1% y un sangrado mayor en el 8,5%. Tres pacientes fallecieron como consecuencia de un sangrado grave.

El sangrado otorrinolaringológico fue el sangrado más frecuente a nivel global. Sin embargo, durante la estancia hospitalaria, donde se produjeron el 42,9% del total de sangrados, el sangrado asociado al acceso vascular fue el sangrado más común. El sangrado gastrointestinal es la localización más frecuente de los sangrados mayores y de los sangrados que tienen lugar en el seguimiento ambulatorio.

2.3.1. Predictores de tiempo hasta la presentación de sangrado mayor en cualquier instante del seguimiento anual

Múltiples características de la población estudiada se establecen como hipotéticos predictores de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor (ver *Tablas 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51*).

Tras el análisis ajustado por las características basales y de manejo del SCA, tres predictores se relacionaron con la presentación de un sangrado mayor en el seguimiento. La prescripción de anticoagulación al alta hospitalaria y la mayor puntuación en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE se establecen como predictores de riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor. En contraposición, el pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ se estableció con un factor protector.

El cruce entre antiagregantes no se estableció como un predictor de riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor.

2.4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Los hallazgos observados han de contextualizarse en base a las características propias de la muestra analizada. Destacar que las características basales y distribución de los principales factores de riesgo cardiovascular de nuestra población fue similar a la reportada en los estudio GRAPE y EYESHOT (102,153).

Debutaron como SCACEST dos de cada tres pacientes. La baja incidencia de angina inestable reportada, está en relación con las características de la población seleccionada para el estudio, es decir, pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y/o inestabilidad clínica con necesidad de ingreso en UCC, destacando

que un tercio de los pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca aguda durante el ingreso hospitalario.

En el momento del ingreso, algo más del 20% de los pacientes presentaban anemia y deterioro de la función renal, en su mayoría no registrada como antecedente personal (inadvertida). La anemia y la disfunción renal son variables relacionadas con la presentación de eventos adversos en el seno del SCA (154–156).

Desarrollaron fibrilación auricular de nuevo diagnóstico 18 pacientes (7,3%) durante el ingreso hospitalario por el evento índice. Remarcar que el desarrollo de la FA en el seno del SCA añade complejidad al manejo antitrombótico, siendo controvertida la indicación de anticoagulación crónica en la FA peri-isquémica o de nueva aparición en el curso de un evento agudo coronario (157).

El manejo invasivo fue la estrategia más usada en la mayoría de los pacientes, independientemente de su forma de presentación, priorizando el acceso radial y el intervencionismo coronario con implante de stent farmacoactivo, lo cual refleja la adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales.

Al año de seguimiento, la mitad de los pacientes habían presentado algún evento adverso clínico, siendo el sangrado el evento adverso más frecuentemente observado. La mortalidad total intrahospitalaria fue del 4,5% y la mortalidad anual del 8,6%.

2.4.1. Caracterización por sexos de la población a estudio

Del total de 246 pacientes analizados, un tercio fueron mujeres. Las principales características de la población femenina fueron mayor edad e incidencia de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la incidencia de tabaquismo era significativamente menor en las mujeres que presentaban un SCA en comparación con los hombres.

Los hombres se presentaron con mayor frecuencia como SCACEST, sin diferencias en la estrategia de revascularización del SCA. No obstante, las mujeres presentaban un peor perfil clínico.

Las diferencias observadas en las características del intervencionismo coronario en la mujer (menor acceso radial, tromboaspiración e implante de stent farmacoactivo)

podría explicarse por el peor perfil clínico de las mujeres, mayor dificultad del acceso radial en población femenina (tendencia al vasoespasma radial, tortuosidad, calibre vascular) y la mayor incidencia de SCASEST.

Al alta hospitalaria, en las mujeres se observó una mayor prescripción de clopidogrel, especialmente en decremento del uso de prasugrel, con una tasa similar de uso de ticagrelor. Características inherentes a la población femenina con SCA podría justificar las diferencias observadas, dado que la población femenina presenta una mayor edad de presentación clínica, menor peso, peor perfil de riesgo hemorrágico con mayor incidencia y severidad de sangrados. En concreto, el bajo peso (menor de 60 kg) y la edad mayor de 75 años son contraindicaciones para el uso de prasugrel a la dosis estándar de 10 mg, requiriendo ajuste de dosis de prasugrel. La necesidad de ajuste de dosis de prasugrel, infrautilizada en este trabajo, podría justificar el aumento del uso de clopidogrel en esta población con similares tasas de uso de ticagrelor que en hombres.

Se objetivó una mayor incidencia del evento clínico adverso neto (NACE) y sangrados en mujeres respecto a los hombres con una tendencia no significativa a mayor mortalidad global en las mujeres (ver *Tabla 18*).

3.) COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

3.1. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL SCA

La doble terapia antiplaquetaria asociando un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ y aspirina es uno de los pilares fundamentales en la prevención de eventos aterotrombóticos en el SCA (4,5). En la actualidad, están comercializados tres fármacos dentro del grupo de inhibidores del receptor del P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). Sin embargo, las guías de práctica clínica recomienda el uso preferencial de un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente (prasugrel o ticagrelor) sobre clopidogrel, en ausencia de contraindicaciones, por su beneficio clínico neto superior demostrado en los estudios pivotaes (4,5,57,61).

No obstante, pese a dichas recomendaciones, clopidogrel continua siendo el principal antagonista del receptor del ADP P2Y₁₂ inicialmente administrado en el seno del SCA (158). En estudios del “Mundo Real”, aproximadamente 2 de cada 3 pacientes recibieron clopidogrel como inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicial (159). Dicho hallazgo se confirma nuevamente en esta tesis.

Si analizamos la tendencia de uso de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en diferentes registros internacionales observamos que pese a que el uso se va extendiendo en la práctica clínica, continua siendo muy variable y oscila entre el 25,9%, según datos del registro SWEEDHEART y el 57% según el registro Sheffield (160,161). A nivel nacional, el uso de antiagregantes potentes se estima entre el 36,3% y el 45% según datos de dos registros ARCHILLES y ARIAM (68,162). En este trabajo se evalúa el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2015 a mayo de 2016 siendo la tasa de uso de los antiagregantes potentes del 73,6% (prasugrel 34,0% y 39,6% ticagrelor) al alta hospitalaria.

Destacar que la introducción de ticagrelor al arsenal terapéutico ha incrementado las posibilidades de tratamiento antitrombótico potente en pacientes con SCA, especialmente en pacientes con alto riesgo isquémico, con bajo peso, mayores de 75 años, antecedentes de AVC o manejo médico conservador, en los cuales, prasugrel está contraindicado o limitado (57).

Son varios y diversos los factores que pueden estar influyendo en el uso deficiente de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en la práctica clínica. En primer lugar, existen supuestos clínicos en los cuales no han sido suficientemente evaluados como la revascularización urgente con terapia trombolítica (fibrinólisis), en pacientes con necesidad de anticoagulación (triple terapia) o pacientes pretratados con clopidogrel. De hecho, en el estudio pivotal de prasugrel, el pretratamiento con clopidogrel constituía un criterio de exclusión del estudio (57). Sin embargo, en el estudio PLATO, el 50% de los pacientes randomizados a tratamiento con ticagrelor habían recibido pretratamiento con clopidogrel (61).

Otros factores descritos del uso deficiente de los antiagregantes potentes son la inercia terapéutica, la disponibilidad de acceso a dichos fármacos (especialmente en el

ámbito extrahospitalario y servicios de urgencias), el mayor coste económico de los antiagregantes potentes, el conocimiento sobre el uso de los inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes por los sanitarios y la familiarización con el cruce entre antiagregantes pueden estar influyendo en las tasas tan variables de uso de antiagregantes potentes y proporción de necesidad de cambio de terapia antiplaquetaria (102).

3.2. CRUCE ENTRE ANTIAGREGANTES: DESCRIPCIÓN Y PREDICTORES

El paso del tiempo y el aumento de la experiencia hacen esperar que aumente la incidencia de cambio de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ en el seno del SCA en la práctica clínica. En nuestra muestra, una aproximación pivotal de la experiencia en vida real sobre el manejo tratamiento antiagregante contemporáneo, podemos observar que el cruce entre antiagregantes es una práctica frecuente, que tuvo lugar en casi la mitad de los pacientes (95,1% durante el ingreso y el 4,9% durante el seguimiento ambulatorio).

Sin embargo, la tasa de cruce entre antiagregantes reportada en los registros es muy variable, según el tipo de población, periodo temporal y las características del cruce (tipo y momento de realización) definidas para cada estudio. Durante el ingreso hospitalario se estima una tasa de cruce que varía entre el 5-60%(163,164) con un promedio entorno al 19,1% en los primeros 30 días según datos de un reciente metaanálisis (158).

La evidencia que respalda el cruce de antiagregantes es débil, condicionando su indicación a la formación y habilidades terapéuticas de los médicos; justificando la existencia de diferencias significativas en la tasas de cruce según los centros sanitarios y localización geográfica incluso dentro de un mismo país (104).

Además, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas es el principal inconveniente para el análisis y comparación de los trabajos. Las poblaciones estudiadas incluyeron pacientes con cardiopatía isquémica aguda y crónica, con criterios de cruce diversos y particularidades locales en el acceso a los nuevos antiagregantes, dificultando

realizar comparaciones entre los estudios, profundizar en el conocimiento del cambio de terapia antiplaquetaria y extraer conclusiones para dar respuestas a los múltiples interrogantes sobre esta práctica clínica. No obstante, no todo son inconvenientes, los datos provenientes de registros de vida real, nos ayuda a hacer una fotografía más real de las poblaciones actuales con SCA, incluyendo a pacientes más añosos y con más comorbilidades que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, arrojando información muy valiosa para el manejo de los pacientes con SCA en todo su espectro clínico.

En el registro GRAPE, se observó una tasa de cruce a antiagregantes intrahospitalario del 35,5%, siendo escalada en el 90,4%, desescalada en el 5,3% y cambio en el 4,3% (102). El 46,4% de los pacientes con tratamiento inicial con clopidogrel presentaron un cambio de terapia antiplaquetaria durante el ingreso hospitalario por SCA. Destaca que la población del registro GRAPE es bastante similar a la población de este trabajo con una tasa menor de cruce intrahospitalario pese un mayor uso inicial de clopidogrel (69,1%). Además, la administración de dosis de carga del segundo inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ fue marcadamente inferior en el registro GRAPE en comparación con este trabajo (102).

Datos recientemente publicados de un registro español reflejan una tasa de cruce intrahospitalario del 25%, predominantemente escalada a antiagregantes potentes, con una tasa de cruce en el seguimiento del 2% (159). La tasa referida en el trabajo de Carrillo y el al.(159) es marcadamente inferior a la observada en este trabajo, pese coincidencia temporal y ámbito nacional de ambos trabajos.

Otro aspecto a tener en cuenta es que las guías de práctica clínica no definían cómo y cuándo realizar el cambio de terapia antiagregante. Durante años, el criterio médico con el apoyo de datos derivados de estudios (farmacodinámicos y registros) ha sido el criterio para realización del cruce entre antiagregantes hasta la elaboración del documento de consenso de expertos en 2017 y posteriormente su traslación a la guía de práctica clínica sobre doble antiagregación (69,90). En la actualidad, se recomienda la administración de dosis de carga del segundo inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ cuando se realiza cambio de terapia antiagregantes en fase aguda del SCA (69,90). Sin

embargo, dado que se trata de una recomendación reciente, las tasas descritas en la bibliografía son bajas, con la excepción de los datos del registro SCOPE, especialmente cuando el motivo del cambio es la desescalada a clopidogrel (99,104,165).

La administración de dosis de carga del segundo antiagregante en este trabajo fue alta (67,2%), sin alcanzar el 100% que recomendarían las guías actuales de práctica clínica, ya que no se contemplaba la administración de carga del segundo antiplaquetarios en determinados supuestos (*ver Ilustración 7*). Destacar, que siguiendo la tendencia observada en otros registros, cuando tuvo lugar la desescalada de terapia antitrombótica, la tasa de administración de dosis de carga bajó al 21,4%, probablemente influenciado por la necesidad de una menor antiagregación plaquetaria (alto riesgo hemorrágico, sangrados, necesidad de anticoagulación o procedimientos invasivos como principales causas de la desescalada).

En este trabajo no se describe la administración de dosis de carga del segundo inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ cuando el cruce tuvo lugar en el entorno ambulatorio. Las guías actuales solo recomiendan dosis de carga en los casos de desescalada de ticagrelor a clopidogrel en fase crónica (90).

Una amplia variedad de factores contribuyen a la decisión de cambiar el tratamiento antiagregante incluyendo el entorno clínico, las características del paciente, las terapias concomitantes (anticoagulación), los problemas socioeconómicos (costes de la terapia potente respecto a clopidogrel), el desarrollo de efectos secundarios, la adherencia a la medicación y la preferencia del paciente o médico tratante (66,69).

El motivo principal del cruce a antiagregantes en este trabajo fue por protocolo local, buscando aproximarse a las recomendaciones de las guías de práctica clínica de uso preferencial de antiagregantes potentes en el seno del SCA. En la literatura revisada, cuando el motivo del cruce fue reportado, la adecuación al protocolo institucional fue la causa más frecuente para el cambio de terapia (73). Si analizamos el cruce ambulatorio, la decisión médica cobra fuerza como causa principal del cambio de terapia (166). Destacar que solo en 5 pacientes el motivo del cambio de terapia fue consecuencia de la presentación de efectos secundarios.

El cruce entre antiagregantes tuvo lugar mayoritariamente durante el ingreso hospitalario, especialmente en los primeros días de evolución del paciente (mediana de 1,1 días; 0,3-3,4 días) tras la realización del ICP en la UCC. En la bibliografía, el cambio se produjo en el laboratorio de hemodinámica, justo en el momento o inmediatamente después de la ICP, poniendo de relevancia la importancia del conocimiento de la anatomía coronaria para la optimización del tratamiento antitrombótico (167).

3.2.1. Predictores de cruce total entre antiagregantes

Los predictores a favor y en contra del cruce entre antiagregantes están relacionados con características clínicas como la forma de presentación del SCA (SCACEST), características angiográficas de las lesiones coronarias, reinfarto intrahospitalario, sexo (hombres) y aspectos socioeconómicos como el tipo de centro sanitario (104,159,168).

En el registro FAST-MI de Schiele y et al. (104) se establece como predictores de cruce intrahospitalario la presentación clínica como IAMEST, la admisión en centros sin cardiología de guardia, la historia previa de ICP, menor cuartil de edad, el peso >60 kg, la ausencia de parada cardiorrespiratoria, la ausencia de AVC, anemia o disfunción renal. Remarcar que el estudio FAST-MI se realizó en el año 2010, cuando ticagrelor aún no se había incluido en el arsenal terapéutico y el tipo de cruce predominante fue la escalada de clopidogrel a prasugrel durante el ingreso.

Los principales predictores de escalada de tratamiento descritos en la literatura (tipo de cruce mayoritario en este trabajo) son la presentación clínica como IAM concretamente con elevación del segmento ST, ser hombre, el manejo invasivo y la enfermedad multivascular. De modo que, la edad, el bajo peso, el antecedente de sangrado, la historia previa de proceso maligno, el antecedente de AVC y la disfunción renal se establecieron en contra de la escalada de tratamiento (99,159,168).

Durante el seguimiento ambulatorio, Zettler y et al. (166) describen la disfunción renal junto al alto riesgo hemorrágico y la presencia de un sangrado intrahospitalario como predictores de la desescalada en el cruce ambulatorio. En contraposición, el alto

nivel educativo y el tratamiento previo con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ se establecen como predictores de escalada durante el seguimiento tras el alta hospitalaria.

Este trabajo es el primero que analiza los predictores de cruce de forma global, sin diferenciar por tipo de cruce (escalada, desescalada o cambio) ni el momento en el cual éste tiene lugar (intra-hospitalario o ambulatorio). La edad y el tratamiento inicial con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente, tanto con prasugrel como con ticagrelor, se establecieron como predictores de mantener el inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ inicialmente elegido, es decir, no cruce. La edad es un hallazgo persistente en la literatura, de modo que a más edad menor indicación de cruce entre antiagregantes y mayor prescripción de clopidogrel (168,169).

El hecho que la escalada de tratamiento sea el cruce más frecuente, justifica que el tratamiento inicial con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes se establezca como predictor contrario a la realización del cruce, por lo tanto, cuando el fármaco elegido inicialmente es un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente, es menos probable que dicho tratamiento se cambie en el tiempo.

3.3.2. Cruce entre antiagregantes y presentación de eventos

La información sobre el cruce entre antiagregantes y su relación con los eventos clínicos es escasa y deriva fundamentalmente de los datos de dos ensayos clínicos randomizados y varios metaanálisis realizados con los registros disponibles (61,73,78,170).

Si revisamos los datos que derivan de los 2 ensayos clínicos sobre poblaciones con SCA, el 46% de los pacientes del grupo ticagrelor del estudio PLATO y el 95,8% del grupo prasugrel del estudio TRILOGY ACS estaban pretratados con clopidogrel en el momento de la randomización. No se observaron diferencias significativas en las presentaciones de eventos adversos entre los grupos control y bajo tratamiento a estudio a pesar de haber recibido ambos pretratamiento con clopidogrel (escalada de tratamiento). No obstante, ninguno de los estudio estaba diseñado para evaluar dicho efecto (61,78).

En el ensayo randomizado de Bagai y et al. (171), la administración de dosis de carga de prasugrel en paciente pretratados con clopidogrel no aumentó el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves en pacientes con SCA sometidos a ICP, ni tampoco la tasa de MACE o NACE a los 30 días de seguimiento.

En el metaanálisis de Verdoia y et al. (170), se observó que la estrategia de cruce de clopidogrel a prasugrel comparada con la terapia estándar con clopidogrel o prasugrel, resultó ser eficaz para la prevención de los eventos isquémicos, a la vez que segura con una tasa similar de complicaciones hemorrágicas y una tendencia no significativa a menor mortalidad.

En la revisión publicada por Chandrasekhar et al. (73), el cambio de clopidogrel a un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ potente se asoció con una incidencia de MACE y mortalidad más bajas en comparación a los que se mantuvieron en tratamiento con clopidogrel. El descenso en la incidencia de MACE y mortalidad llevó acarreado un aumento en la tasa de sangrados, remarcando la importancia de balancear el riesgo isquémico y hemorrágico para obtener un beneficio clínico global.

Este trabajo está compuesto por una cohorte de pacientes con SCA con manejo invasivo preferencial. Sin embargo, en el estudio TRITON y PLATO los pacientes sometidos a ICP fueron el 99% y el 60% respectivamente (57,61).

Las primeras 24 horas de evolución se ha definido como un periodo especialmente vulnerable de presentación de eventos isquémicos en el seno del SCA. Varios estudios farmacodinámicos han demostrado un efecto favorable del uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en comparación con clopidogrel que respaldarían la escalada de la terapia con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ precoz post-ICP, en ausencia de contraindicaciones, especialmente en las primeras 24 horas (79,87,101).

Los pacientes con revascularización farmacológica o fibrinólisis constituyen un subgrupo de pacientes con un perfil clínico de alto riesgo de sangrado. Las guías no recomiendan el cambio de terapia a inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes en

este perfil de pacientes pese a datos preliminares que sugieren que podría ser segura (57,168,172,173).

De acuerdo con nuestros datos, no existe una preocupación de seguridad con respecto al cambio o cruce de antiagregantes, ya que proporciona una protección similar para la prevención los eventos isquémicos durante el seguimiento anual, sin un aumento significativo en el riesgo de hemorragias totales y mayores en comparación con el grupo no cruce. Destacar que se observa una marcada reducción de la mortalidad en el grupo de cruce, probablemente en relación con que el cruce predominante fue la escalada a antiagregantes potentes (73).

Estudios dirigidos a evaluar esta práctica clínica, concretamente estudios randomizados que controlen los condicionantes locales propios de los registros son necesarios para profundizar en el conocimiento de esta estrategia terapéutica frecuentemente utilizada en la práctica clínica habitual.

3.3. EVENTOS HEMORRÁGICOS EN EL SCA

El sangrado es una complicación frecuente en los pacientes con SCA, siendo la complicación no cardíaca más frecuente en pacientes con SCA, cuya severidad varía desde sangrados menores hasta fatales o mortales. La identificación de las características clínicas y particularidades derivadas del tratamiento antitrombótico que aumentan el riesgo de desarrollo de complicaciones hemorrágicas es fundamental para poder establecer medidas de prevención y disminuir su incidencia (116). No obstante, dado que la mortalidad global a 30 días es solo del 4% o 5% en el SCA, una tasa de muerte del 1% después de una hemorragia (especialmente si esta es potencialmente reversible o evitable) representa un riesgo sustancial a tener en consideración (111).

La presencia de sangrados acarrea un aumento de la morbimortalidad en los pacientes con SCA, constituyendo un indicador independiente de una evolución clínica adversa similar a la presencia de un reinfarto (110). El aumento de la morbimortalidad en los pacientes que presentan un sangrado es multifactorial; favorecido por el cese del tratamiento (antiagregante, betabloqueante, estatina, etc.) sumado al efecto deletéreo de

las transfusiones y de la propia anemia y potenciado por el aumento de las comorbilidades presentes en los pacientes que sangran. La variabilidad en la incidencia y severidad de sangrados depende de las características basales de los pacientes, la estrategia terapéutica utilizada, el momento de medición del evento y la definición utilizada (119).

Este trabajo describe los sangrados en el SCA en la era intervencionista, concretamente en una población con alta tasa de uso de antiagregantes potentes. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la incidencia observada de sangrado, independientemente de su severidad (según la clasificación BARC), durante un seguimiento de un año fue del 45,5%; donde el 19,1% presentaron un sangrado significativo ($\text{BARC} \geq 2$) y el 8,5% un sangrado mayor ($\text{BARC} \geq 3$). Ariza-Solé y et al. (174) describen una incidencia de sangrado intrahospitalario en una cohorte de SCA con ingreso en UCC del 7,8%, marcadamente inferior a la descrita en este trabajo (19,5%). Sin embargo, destacar que en este trabajo se evaluó una cohorte de 1718 paciente con SCA e ingreso en UCC pero con escaso uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes, lo que puede influir en la menor incidencia de sangrado y las diferencias observadas con este trabajo.

Los estudio randomizados muestra una incidencia de sangrado mayor que varia entre el 1-8% a 30 días (113).

El sangrado asociado al acceso vascular es la complicación hemorrágica más frecuente global y durante el ingreso hospitalario por SCA (17,9% y 39,6%, respectivamente); teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes se sometieron a una coronariografía preferentemente por acceso radial.

Cuando se excluye el sangrado asociado al intervencionismo, el sangrado otorrinolaringológico (epistaxis), el sangrado del tubo digestivo, equimosis/hematomas cutáneos no traumáticos y los sangrados urinarios son las localizaciones más frecuentes.

En el registro GRACE, el sangrado más frecuente fue el sangrado gastrointestinal (31,5%) seguido del sangrado asociado al acceso vascular (23,8%) (125). Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se realizó ICP, el sangrado más frecuente fue el

sangrado asociado al acceso vascular, especialmente en una cohorte con uso preferencial del acceso femoral previo a la estandarización del acceso transradial en la ICP y el uso de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes.

Nuevamente, en un estudio con un manejo contemporáneo (estudio PLATO), el sangrado gastrointestinal vuelve a ser el más frecuente pero con una tasa sorprendentemente baja de sangrado asociado al acceso vascular (61).

El cambio de paradigma en el manejo del SCA, pasando un ICP vía femoral al acceso radial ha contribuido a reducir las complicaciones hemorrágicas asociado al acceso vascular y su severidad, y en consecuencia la mortalidad del SCA (175).

Sin embargo, se desconoce cuáles de los determinantes (localización, severidad o manejo) del sangrado se relaciona con la mortalidad (119). Los sangrados BARC ≥ 2 tienen un impacto pronóstico negativo términos de mortalidad, especialmente en los 30 días primeros tras sufrir el sangrado (129). Destacar, que más de la mitad de los sangrados tienen lugar en los primeros 30 días en este trabajo.

3.4. PREDICTORES DE SANGRADO EN EL SCA

El impacto pronóstico del sangrado en el SCA se reduce con el tiempo, pero persiste al año de seguimiento y se correlaciona con la severidad del mismo (129).

En este trabajo se definen los predictores de sangrado en base a la definición del sangrado mayor (BARC ≥ 3) por sus implicaciones pronósticas (174). Existe una marcada heterogeneidad a la hora de definir y clasificar las hemorragias en el seno del SCA, dificultando definir el peso de cada uno de los factores en el pronóstico de estos pacientes, especialmente cuando la mayoría de los trabajos que han analizado este aspecto en profundidad han utilizado clasificaciones diferentes a la escala BARC y con un manejo del SCA marcadamente diferente al actual (119).

Los principales factores predictores del sangrado en los pacientes con SCA se pueden englobar en 3 grandes grupos: relacionados con el paciente (edad, sexo, comorbilidades, etc.), relacionados con los tratamientos farmacológicos (tratamiento

antitrombótico, anticoagulantes y antiagregantes) y relacionadas con procedimientos invasivos o mecánicos (accesos vasculares para ICP o balón de contrapulsación intraaórtico, etc.) (110).

En relación con las implicaciones pronósticas derivadas del sangrado en los pacientes con SCA, los predictores de sangrado los podemos clasificar en modificables o no modificables.

- ❖ Factores no modificables: este grupo se engloban principalmente las características basales inherentes al paciente. Las características de los pacientes que se asocian a complicaciones hemorrágicas son:
 - *Edad avanzada*, especialmente los mayores de 75 años. En el registro GRACE, la edad avanzada constituyó uno de los principales predictores de sangrado durante el ingreso, con un aumento del riesgo ajustado aproximadamente del 30% por cada década de la vida (116,125).
 - *Sexo femenino*, se ha asociado sistemáticamente con mayor riesgo de hemorragia entre los pacientes con SCA (176).
 - *Bajo peso corporal*. Se postula que bajo peso podría conllevar la sobreestimación de la función renal, menor filtrado glomerular pese que a cifras de creatinina normales y aumentaría el riesgo de sobredosificación farmacológica con el consiguiente aumento de riesgo de sangrados (132,174).
 - *Diabetes mellitus e hipertensión arterial*. Son de dos de los ocho predictores basales independientes de hemorragia mayor intrahospitalaria en el score CRUSADE (134).
 - *Enfermedad vascular previa* incluyendo la enfermedad vascular periférica y el ictus (111).
 - *Historia previa de sangrado*. En el registro GRACE, el antecedente previo de sangrado constituyó uno de los principales predictores de sangrado (125).

- *Fragilidad*. El perfil de fragilidad en pacientes ancianos es un predictor independiente de eventos adversos graves en el contexto de SCA incluyendo un aumento del riesgo de sangrados (177).
 - *Insuficiencia hepática y/o alcoholismo*.
 - *Otros: cambios electrocardiográficos en el segmento ST* (111), *factores genéticos* (116).
- ❖ *Factores potencialmente modificables:*
- *Función renal*. La disfunción renal puede ser interpretado como un factor potencialmente modificable, puesto que en ocasiones puede ser reversible total o parcialmente, estando influenciada tanto por la terapéutica como por la situación hemodinámica. La disfunción renal se estima que aumenta el riesgo de sangrado intrahospitalario en aproximadamente el 50%, siendo junto con la edad, uno de los principales predictores de sangrado (125).
 - *Niveles de hemoglobina basal*. Reducir las flebotomías o extracciones sanguíneas innecesarias, para minimizar el riesgo de caída de las cifras de hemoglobina. La anemia o bajas cifras de hemoglobina/hematocrito se ha descrito como factor independiente de sangrado, formando parte de diversas escalas de riesgo de predicción del riesgo de sangrado (134,178).
 - *Índice masa corporal (IMC)*. Estudios epidemiológicos han demostrado que un IMC más alto se asoció inversamente con un menor riesgo de mortalidad entre los pacientes con enfermedad arterial coronaria (paradoja de la obesidad) (179). Varios trabajos, incluido un metaanálisis, han descrito la relación entre el riesgo de hemorragia y el IMC tras la ICP, observándose que los pacientes obesos de clase I-II tienen un menor riesgo de hemorragias (180,181).
- ❖ *Factores modificables:*
- Relacionados con el *tratamiento antitrombótico*: la terapia antitrombótica estaría influenciada por las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los agentes antitrombóticos, cobrando especial relevancia la selección individualizada según su perfil de eficacia y seguridad más favorable al perfil del paciente a tratar.

- Selección del fármaco. Fondaparinux presenta eficacia similar a la enoxaparina para reducir las complicaciones trombóticas del SCA, con un riesgo inferior de hemorragia y necesidad de transfusión (182). En el registro GRACE, el uso de fibrinolíticos y la necesidad de uso de antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa se identificaron como predictores independientes de sangrado (125).
- Necesidad de tratamiento anticoagulante.
- Dosificación. En el registro CRUSADE el 42% de los pacientes con SCASEST recibieron una dosis excesiva de al menos uno de los fármacos antitrombóticos (183).
- Duración del tratamiento. En el metaanálisis de Savarese et al. (184) se observó un aumento del riesgo sangrado mayor del 69% en pacientes que reciben DAPT prolongada.
- Relacionados con el *procedimiento invasivo*:
 - Acceso vascular: localización (radial vs femoral), tamaño del introductor arterial, momento de retirada del interruptor (185,186).
 - Necesidad de uso de balón de contrapulsación intraaórtico (111,174).

Los predictores de sangrado clásicos incluidos en las principales escalas de evaluación (ACTION, Mehran y CRUSADE) de riesgo engloban el sexo femenino, la edad, el peso, la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la insuficiencia cardiaca, la diabetes mellitus, el antecedente personal de enfermedad vascular, uso de anticoagulantes y fármacos antitrombóticos, las alteraciones electrocardiográficas, la función renal, la anemia y el recuento de glóbulos blancos (132,134–136).

En este trabajo observamos como predictores de riesgo del tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor definido mediante la clasificación BARC ($BARC \geq 3$), la mayor puntuación en la escala de riesgo de sangrado CRUSADE y la prescripción de anticoagulación al alta. La puntuación elevada en la puntuación de riesgo CRUSADE refleja la comorbilidad del paciente y la situación hemodinámica inicial; de tal modo, que nos pone de manifiesto que paciente con más añosos y comórbidos, probablemente

mujeres y con peor perfil hemodinámico al ingreso, presentan un riesgo aumentado de sangrado.

La necesidad de anticoagulación al alta hospitalaria se describe como predictor de sangrado en el seguimiento ambulatorio en la literatura científica (178). La triple terapia antitrombótica con doble antiagregación (aspirina más un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂) era la terapia de elección en pacientes con SCA y necesidad de anticoagulación durante el periodo de estudio de este trabajo. No obstante, varios trabajos recientes han puesto de manifiesto que la triple terapia aumenta la incidencia de sangrado en comparación a la anticoagulación asociada a un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ en pacientes con fibrilación auricular y necesidad de intervencionismo coronario (187,188).

Destacar que, en nuestro modelo predictivo de sangrado mayor, la edad no fue un predictor de tiempo hasta que se produce un sangrado mayor.

Sin embargo, el pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ previo a la coronariografía fue un factor protector de sangrado mayor. Es complejo de determinar por qué el pretratamiento se estableció como un factor contrario (protector) a la presentación de sangrado mayor.

Una posible justificación a este hallazgo, puede ser que la administración del tratamiento antitrombótico, en concreto, el pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂, se puede contemporizar en los pacientes en los cuales existan dudas diagnósticas (IAM tipo 1 o tipo 2) y/o comorbilidades que condicionen el manejo antitrombótico a la realización de la coronariografía y la necesidad de intervencionismo coronario, especialmente en un centro alta accesibilidad a la realización de coronariografía. No descartándose que la no administración de pretratamiento se comporte como un indicador de comorbilidad (por ejemplo, su menor uso en mujeres).

El objetivo de DAPT es reducir el riesgo de eventos isquémicos, sobretudo el reinfarto y la trombosis de stent en los pacientes sometidos ICP. Por lo tanto, la administración temprana, especialmente previo a la relación de la coronariografía (pretratamiento) debería proporcionar un beneficio clínico. No obstante, los resultados

reportados por diferentes ensayos aleatorios, estudios observacionales y metaanálisis, son contradictorios sobre el impacto clínico del pretratamiento en el SCA (189).

Por ejemplo, en el trabajo de Almendro et al. (190) se evaluó el impacto clínico del pretratamiento en una cohorte de 9621 pacientes con SCA. En este estudio observacional, el pretratamiento con clopidogrel, concretamente en el subgrupo de pacientes con SCACEST, redujo los eventos isquémicos y la mortalidad hospitalaria, asociando un aumento del sangrado leve, sin aumento de la incidencia de sangrado mayor. Hallazgos similares se observaron en el metaanálisis realizado por Nairozz et al. (191).

En el seno del SCA, un bajo porcentaje de los pacientes sometidos a angiografía coronaria requerirán revascularización coronaria quirúrgica (191). Someter a una cirugía de revascularización coronaria urgente o preferente bajo el efecto de antiagregantes plaquetarios debe evitarse siempre que sea posible. En este trabajo, se excluyen del análisis los pacientes con revascularización quirúrgica, lo cual, puede haber influido en los resultados obtenidos y justificaría que en una muestra de pacientes con SCA bajo tratamiento antiagregante con inhibidores del receptor del ADA P2Y₁₂ con manejo invasivo preferencial y una tasa de pretratamiento próxima del 90%, el pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ se establezca como un factor protector de la presentación de sangrado mayor.

De modo que, con la administración del inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ precozmente, especialmente antes del intervencionismo coronario, se maximizan sus efectos antitrombóticos beneficios, se reduce la isquemia miocárdica aguda y sus efectos deletéreos, se aumenta la prevención de eventos isquémicos (especialmente el infarto periprocedimiento, reinfarto y la trombosis de stent) y se minimiza el riesgo de sangrado mayor, al excluirse los pacientes con necesidad de revascularización quirúrgica (subpoblación especialmente vulnerable).

A su vez resaltamos que el cruce entre antiagregantes no se estableció como predictor de sangrado. La información disponible en la bibliografía sobre la relación entre el cruce entre antiagregantes y el sangrado es contradictoria. Por una lado, en el trabajo presentado por Almendro y et al. (168), el cambio de terapia de clopidogrel a prasugrel

no se asoció la presentación de hemorragias. Hallazgos similares se observaron en varios trabajos incluido un metaanálisis y análisis del registro TRANSLATE (165,166,192). En contraposición, en el metaanálisis de Cerrato y et al. (158), el riesgo de sangrado aumentó significativamente en los pacientes con cruce de antiagregantes de forma global (OR: 1,60; [IC 95%: 1,22-2,10]; $p=0,0007$) y por subtipos, tanto para la escalada como para la desescalada de terapia antiagregante en pacientes con SCA a corto plazo. Hallazgos similares fueron observados en el metaanálisis de Chandrasekar (73).

Recientemente, se ha propuesto el primer score, el BleeMACS score, para evaluación de riesgo de sangrado en pacientes con SCA en el seguimiento ambulatorio tras el evento inicial. El BleedMACS score se compone de 7 predictores de sangrado que son: la edad, la hipertensión, la enfermedad vascular, el antecedente de sangrado, la enfermedad neoplásica, la función renal (niveles de creatinina) y la anemia (cifras de hemoglobina) (193).

3.5. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ESTUDIADA

La prevalencia de enfermedad coronaria se incrementa con la edad, en hombres como en mujeres. Se estima un aumento esperable a nivel nacional de la incidencia de SCA durante los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento de la población. La incidencia de SCA tenderá a estabilizarse entre los 25 a 74 años y se producirá un aumento significativo en la población mayor de 74 años (194).

Si valoramos la edad de nuestra población (63,0 años [53,0–73,0 años]) fue inferior a la registrada en otros trabajos, más cercana a los 70 años (153). Existe una relación entre la edad y la cardiopatía isquémica. La edad creciente no solo implica más años, sino también un cambio en las características de la población con SCA, mayor proporción de mujeres (mayor esperanza de vida) y más comorbilidades (a excepción del tabaquismo), lo que constituye una población con mayor morbimortalidad (195).

Las principales características diferenciales entre la población de este trabajo y otras cohortes radican en los criterios de selección de la muestra, especialmente en el criterio de ingreso en UCC. Además, cabe reseñar que, al tratarse de un estudio

monocéntrico, las particulares propias del centro dejan su impronta en la muestra estudiada. La inclusión de pacientes consecutivos con ingreso en UCC ha influenciado en cierta medida en la forma de presentación y la evolución clínica de los pacientes.

La forma de presentación más frecuente del SCA en la literatura científica es el SCASEST (67), incluso en trabajos limitados a paciente con ingreso en UCC (153). Sin embargo, la disponibilidad de camas en unidad de críticos es limitada, de modo que los pacientes que ingresan en UCC presentan un peor perfil clínico (inestabilidad clínica y/o una previsión de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares). Este hecho, puede explicar que en la muestra a estudio la forma de presentación predominante sea el SCACEST, los pacientes sean discretamente más jóvenes que en otras cohortes y aproximadamente un tercio de los pacientes (32,5%) presenten insuficiencia cardiaca aguda durante el ingreso (6,5% shock cardiogénico). Además, el manejo del SCA fue predominante invasivo, con tasas de coronariografía e ICP superiores a las reportadas en nuestro entorno (68).

Tras un evento coronario agudo, el riesgo de eventos cardiovasculares persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año (196). Avanzar en el conocimiento de los predictores de eventos adversos es fundamental para mejorar la calidad asistencial de los pacientes con SCA.

3.4.1. Características diferenciales por sexos en la población con SCA

Los datos más recientes siguen mostrando un contundente predominio masculino en el SCA en todos los grupos etarios (197). Existen diferencias en las características basales, fisiopatología y la presentación clínica del SCA por sexos. Las mujeres se presentan con un SCA aproximadamente 10 años más tarde que los hombres, existen diferencias en la forma de presentación, la expresión clínica de la isquémica miocárdica, la demanda de atención sanitaria y las comorbilidades existentes en el momento de aparición del SCA (176).

En la muestra analizada encontramos que las mujeres presentaron una edad media significativamente mayor que los hombres con un peor perfil clínico (más comorbilidades) y peor perfil de riesgo tanto isquémico como hemorrágico. Las mujeres

se presentaron clínicamente con mayor incidencia en forma de SCASEST, sin diferencias en las estrategias de revascularización del SCA por sexo. En varios registros poblacionales se describe un menor uso de la estrategia invasiva en las mujeres, pese a que las recomendaciones sobre la estrategia de revascularización son iguales para hombres y mujeres de las guías de práctica clínica (198,199). Sin embargo, en relación al intervencionismo coronario existieron marcadas diferencias por sexos, con un menor uso del acceso radial e implante de stent farmacoactivo en las mujeres.

En relación en la terapia antitrombótica, las mujeres tienen una tasa de prescripción de clopidogrel significativamente mayor, menor prescripción de prasugrel y sin diferencias significativas en la prescripción de ticagrelor en comparación con los hombres. No se observaron diferencias en las prescripciones de aspirina y anticoagulación por sexos. Hallazgos similares se observaron en el registro GRAPE (200). Subrayar que no existen diferencias por sexos en las recomendaciones en relación al manejo del SCA. Por lo tanto, las características basales diferenciales con mayor proporción de SCASEST, mayor edad y más comorbilidad, especialmente la disfunción renal, podrían justificar el menor uso de prasugrel en las mujeres y mayor uso de clopidogrel (90).

Hallazgos similares a los presentados en relación a la presentación de eventos adversos se refieren en la literatura. Destacar que, las mujeres no presentaron diferencias significativas en la incidencia MACE pero con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas (176).

Valero-Masa y et al. (201) evaluaron la relación del sexo femenino y la edad con el pronóstico del IAMEST. Tras realizar ajustes por edad, la mayoría de las diferencias entre hombres y mujeres desaparecieron y el sexo no fue un factor independiente de la mortalidad a largo plazo (HR: 1,0; IC 95%: 0,7-1,5). Por tanto, la asociación del sexo femenino con mal pronóstico se explicaría principalmente por la edad.

En resumen, las diferencias de sexo de los pacientes con SCA justifican nuevos enfoques para la selección de terapia antitrombótica individualizada equilibrando el beneficio clínico y el riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico de las mujeres,

teniendo en cuenta, que las mujeres suelen estar infrarrepresentadas en la mayoría de estudios (202).

4.) APLICABILIDAD

La doble antiagregación es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del SCA. Conocer la implementación de las recomendaciones de práctica clínica y la nueva evidencia científica a lo largo del tiempo, es necesario para identificar los aspectos a mejorar en la prescripción de los antiagregantes plaquetarios por los profesionales que intervienen en el proceso asistencial del SCA.

El cruce entre antiagregante es una estrategia terapéutica frecuente encaminada a la optimización e individualización de la terapia antitrombótica en el SCA según el perfil clínico del paciente, sustentada por una evidencia científica débil, basada en estudios farmacodinámicos y observacionales. Estudios randomizados y multicéntricos dirigidos a controlar las características locales y profundizar en el conocimiento del cruce entre antiagregantes son necesarios. Desde el grupo de investigación CREA-Ariam, se está trabajando en un estudio observacional multicéntrico que continúe explorando las características y predictores de cruce entre antiagregantes y su influencia sobre el desarrollo de eventos adversos en el seno del SCA.

Con este trabajo se ha realizado una fotografía de la situación de dicha estrategia en nuestro medio, con el objetivo de identificar los predictores que nos ayuden a mejorar el tratamiento de los pacientes. En futuros trabajos, habrá que evaluar si los resultados observados se reproducen cuando se amplía el espectro clínico del SCA a estudio, con la inclusión de pacientes con necesidad de revascularización quirúrgica y/o otros perfiles etiopatogénicos del SCA. Además, ampliar el análisis con análisis intermedios que evalúen los eventos en distintos periodos (hospitalario/ambulatorio) y teniendo en cuenta la relación temporal evento-cruce entre antiagregantes y evento-inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂.

Un hallazgo no esperado de este trabajo a explorar es la relación entre el pretratamiento con inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ y la presentación de un sangrado mayor. Un estudio específico que analice dicha asociación sería de gran interés científico para continuar avanzando en la prevención de los sangrados en el contexto del SCA.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. El cruce entre antiagregantes no se establece como un predictor de riesgo de presentación de un sangrado mayor durante el seguimiento anual en los pacientes que se presentan por un SCA en la población analizada.
2. La prescripción de anticoagulación al alta hospitalaria y una mayor puntuación en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE se establecieron como predictores de riesgo de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor en la población analizada. En contraposición, el pretratamiento con un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ es un factor protector de tiempo hasta la presentación de un sangrado mayor en la población analizada.
3. La edad y la administración inicial de inhibidores del receptor del ADP P2Y₁₂ potentes, se establecieron como predictores contrarios de tiempo hasta el cruce entre antiagregantes en la población analizada.
4. El cruce entre antiagregantes es una estrategia segura en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (MACE), con una menor tasa de mortalidad total y una tasa superponible de evento clínico adverso neto (NACE) y eventos hemorrágicos durante el seguimiento anual en la población analizada.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(10):917–38.
2. Borow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald Tratado de Cardiología. Vol 2. Novena edi. Barcelona: Elsevier; 2013.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–69.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
6. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2427–63.
7. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2017;63(1):223–35.
8. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481–8.
9. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2008;263(5):517–27.
10. Vilariñoa JO, Esperb R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Española Cardiol.* 2004;4(G):13–24.
11. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475–81.

12. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8.
13. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it?. *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl. 1):S72–81.
14. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller K-M. Acute and chronic tissue response to coronary stent Implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):157–63.
15. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420–5.
16. Claessen BE, Henriques JPS, Jaffer FA, Mehran R, Piek JJ, Dangas GD. Stent thrombosis: a clinical perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1081–92.
17. Morgan LT, Thomas CP, Kühn H, O'Donnell VB. Thrombin-activated human platelets acutely generate oxidized docosahexaenoic-acid-containing phospholipids via 12-lipoxygenase. *Biochem J*. 2010;431(1):141–8.
18. Mancuso ME, Santagostino E. Platelets: much more than bricks in a breached wall. *Br J Haematol*. 2017;178(2):209–19.
19. Kazmi R, Boyce S, Lwaleed B. Homeostasis of hemostasis: the role of endothelium. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(06):549–55.
20. Yiming Wang, Reid C, Gallant HN. Extracellular matrix proteins in the regulation of thrombus formation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):280–7.
21. K. Freynhofer M, Bruno V, Wojta J, Huber K. The role of platelets in athero-thrombotic events. *Curr Pharm Des*. 2012;18(33):5197–214.
22. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482–94.
23. Reinthaler M, Braune S, Lendlein A, Landmesser U, Jung F. Platelets and coronary artery disease: Interactions with the blood vessel wall and cardiovascular devices. *Biointerphases*. 2016;11(2):029702 1-8.
24. Tubaro M, Vranckx P, Price S. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular*

- Care. Second edi. New York: Oxford University Press; 2015.
25. Jin RC, Voetsch B, Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation*. 2005;12(3):247–58.
 26. Hemker HC, van Rijn JL, Rosing J, van Dieijen G, Bevers EM, Zwaal RF. Platelet membrane involvement in blood coagulation. *Blood Cells*. 1983;9(2):303–17.
 27. Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cosemans JMEM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):2–16.
 28. Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):166–79.
 29. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618–32.
 30. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):248–57.
 31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):C13–8.
 32. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angioscopy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(10):933–9.
 33. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183–98.
 34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43.
 35. Yusuf MZ, Raslan Z, Atkinson L, Aburima A, Thomas SG, Naseem KM, et al. Prostacyclin reverses platelet stress fibre formation causing platelet aggregate instability. *Sci Rep*. 2017;7(1):5582 1-11.
 36. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Circulation*. 2006;113(13):1708–14.
 37. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb*

- Haemost. 2008;99(03):466–72.
38. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Española Cardiol Supl.* 2013;13(B):8–15.
 39. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1327–38.
 40. Ferreiro J, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost.* 2009;102(07):07–14.
 41. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(2):126–42.
 42. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494–502.
 43. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607–21.
 44. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179–89.
 45. Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom J, Fox K, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930–42.
 46. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1157–64.
 47. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1505–16.
 48. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.*

2009;360(4):363–75.

49. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354–62.
50. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y₁₂ receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1005–14.
51. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim H-S, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1945–54.
52. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution?. *J Thromb Haemost*. 2012;10(3):327–36.
53. Beigel R, Fefer P, Rosenberg N, Novikov I, Elian D, Fink N, et al. Antiplatelet effect of thienopyridine (clopidogrel or prasugrel) pretreatment in patients undergoing primary percutaneous intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1551–6.
54. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 2010;122(4):394–403.
55. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2007;116(25):2923–32.
56. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. *Circulation*. 2009;119(19):2553–60.
57. 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;357(20):2001–15.
58. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723–31.
59. Rosa GM, Bianco D, Valbusa A, Massobrio L, Chiarella F, Brunelli C. Pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of ticagrelor in the treatment of cardiac ischemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1491–502.
60. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(23):2503–9.
 61. 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;361(11):1045–57.
 62. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569–619.
 63. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA.* 2011;306(11):1215–23.
 64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527–33.
 65. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163–70.
 66. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y₁₂-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(01):11–27.
 67. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2016;37(44):3335–42.
 68. Almendro-Delia M, García-Alcántara Á, de la Torre-Prados MV, Reina-Toral A, Arboleda-Sánchez JA, Butrón-Calderón M, et al. Seguridad y eficacia clínica con prasugrel y ticagrelor en síndrome coronario agudo. Resultados de un registro multicéntrico en el mundo real. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(11):952–9.
 69. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International

- expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–75.
70. Rollini F, Franchi F, Cho JR, Degroat C, Bhatti M, Muniz-Lozano A, et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2016;37(35):2722–30.
 71. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂ -inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762–71.
 72. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2261–73.
 73. Chandrasekhar J, Hibbert B, Froeschl M, So D, Mehran R, May M. The impact of switching P2Y₁₂ receptor inhibitor therapy during index hospitalization: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):83–91.
 74. Zeymer U, Hohlfeld T, vom Dahl J, Erbel R, Münzel T, Zahn R, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost*. 2017;117(3):625–35.
 75. Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, Vaitkus P, Lipkin F, Li W, et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: results of the SWAP-2 study (Switching Anti Platelet-2). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(15):1500–9.
 76. Franchi F, Faz GT, Rollini F, Park Y, Cho JR, Thanos E, et al. Pharmacodynamic effects of switching from prasugrel to ticagrelor: results of the prospective, randomized SWAP-3 study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):1089–98.
 77. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999–1010.

78. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297–309.
79. Angiolillo DJ, Saucedo JF, DeRaad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1017–23.
80. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Sollier CB dit, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):213–23.
81. Diodati JG, Saucedo JF, French JK, Fung AY, Cardillo TE, Hennes C, et al. Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):567–74.
82. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159–64.
83. Sardella G, Calcagno S, Mancone M, Palmirota R, Lucisano L, Canali E, et al. Pharmacodynamic effect of switching therapy in patients with high on-treatment platelet reactivity and genotype variation with high clopidogrel dose versus prasugrel. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):698–704.
84. Nührenberg TG, Trenk D, Leggewie S, Ristau I, Amann M, Stratz C, et al. Clopidogrel pretreatment of patients with ST-elevation myocardial infarction does not affect platelet reactivity after subsequent prasugrel-loading: Platelet reactivity in an observational study. *Platelets*. 2013;24(7):549–53.
85. Koul S, Andell P, Martinsson A, Smith JG, Scherstén F, Harnek J, et al. A pharmacodynamic comparison of 5 anti-platelet protocols in patients with ST-elevation

- myocardial infarction undergoing primary PCI. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1):189.
86. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation.* 2010;121(10):1188–99.
 87. Hibbert B, Maze R, Pourdjabbar A, Simard T, Ramirez FD, Moudgil R, et al. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study. *PLoS One.* 2014;9(3):e92078.
 88. Caiazzo G, De Rosa S, Torella D, Spaccarotella C, Mongiardo A, Giampà S, et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):104–12.
 89. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–619.
 90. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–60.
 91. Lhermusier T, Voisin S, Murat G, Mejean S, Garcia C, Bataille V, et al. Switching patients from clopidogrel to novel P2Y₁₂ receptor inhibitors in acute coronary syndrome: comparative effects of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):874–6.
 92. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3070–8.
 93. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing

- percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747–57.
94. Deharo P, Pons C, Pankert M, Bonnet G, Quilici J, Grosdidier C, et al. Effectiveness of switching “hyper responders” from prasugrel to clopidogrel after acute coronary syndrome: the POBA (Predictor of Bleeding with Antiplatelet drugs) SWITCH study. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):5004–5.
 95. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, Cayla G, O’Connor SA, Barthélémy O, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):158–65.
 96. Pourdjabbar A, Hibbert B, Chong A-Y, Le May MR, Labinaz M, Simard T, et al. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. The CAPITAL OPTI-CROSS study. *Thromb Haemost*. 2017;117(02):303–10.
 97. Rollini F, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Advances in platelet function testing assessing bleeding complications in patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2012;23(7):537–51.
 98. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919–33.
 99. De Luca L, D’Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. 2017;13(4):459–66.
 100. Angiolillo DJ, Rollini F. Switching from prasugrel to clopidogrel: navigating in unknown waters. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):166–8.
 101. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577–85.
 102. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-

- hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J.* 2014;167(1):68-76.e2.
103. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):585–93.
 104. Schiele F, Puymirat E, Bonello L, Meneveau N, Collet J-P, Motreff P, et al. Switching between thienopyridines in patients with acute myocardial infarction and quality of care. *Open Hear.* 2016;3(1):e000384.
 105. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Kassimis G, Theodoropoulos KC, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):193–9.
 106. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.
 107. Rao S V, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1200–6.
 108. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):654–64.
 109. Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao S V., et al. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2044–53.
 110. Erdem G, Flather M. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(1):4–6.

111. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774–82.
112. Kikkert WJ, Tijssen JGP, Piek JJ, Henriques JPS. Challenges in the adjudication of major bleeding events in acute coronary syndrome: a plea for a standardized approach and guidance to adjudication. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1104–12.
113. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–1462.
114. Amin AP, Wang TY, McCoy L, Bach RG, Effron MB, Peterson ED, et al. Impact of bleeding on quality of life in patients on DAPT: insights from TRANSLATE-ACS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):59–65.
115. Luca L De, Casella G, Lettino M, Fradella G, Toschi V, Conte MR, et al. Clinical implications and management of bleeding events in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med*. 2009;10(9):677–86.
116. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854–64.
117. Subherwal S, Peterson ED, Dai D, Thomas L, Messenger JC, Xian Y, et al. Temporal trends in and factors associated with bleeding complications among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(21):1861–9.
118. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1860–8.
119. 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.
120. Rao S V, Pieper KS, Granger CB, Kristin Newby L, Mahaffey KW, Moliterno DJ, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications

- among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):809–16.
121. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(1):1–11.
 122. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673–82.
 123. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
 124. Manoukian S V., Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1362–8.
 125. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815–23.
 126. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218–30.
 127. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289(7):853–63.
 128. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359(7):688–96.
 129. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann F-J, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424–31.
 130. Choi J-H, Seo J-M, Lee DH, Park K, Kim Y-D. Clinical utility of new bleeding criteria: a

- prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2015;65(4):324–9.
131. Vranckx P, Leonardi S, Tebaldi M, Biscaglia S, Parrinello G, Rao S V., et al. Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. *Eur Heart J.* 2014;35(37):2524–9.
 132. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol.* 2014;6(11):1140–8.
 133. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28(16):1936–45.
 134. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao S V., Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation.* 2009;119(14):1873–82.
 135. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2556–66.
 136. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1136–43.
 137. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum A, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95(11):888–94.
 138. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-González I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, González-Juanatey JR. Evaluating the performance of the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with

- non-ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121(22):2419–26.
139. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(3):222–31.
 140. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenchler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–22.
 141. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P, et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12):e002524.
 142. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735–49.
 143. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2224–34.
 144. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–34.
 145. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020–35.
 146. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Hamilos M, Sitafidis G, Kanakakis I, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the GReek AntiPlatElet (GRAPE) Registry. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1146–54.

147. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
148. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031–7.
149. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
150. Group TIMI study. TIMI Definitions for Commonly Used Terms in Clinical Trials [Internet]. [cited 2013 Jul 19]. Available from: http://www.timi.org/?page_id=76
151. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51.
152. Ruiz-Nodar JM, Abu-Assi E. Factores determinantes del riesgo isquémico del paciente tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Española Cardiol Supl*. 2017;17(2):9–15.
153. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(5):441–52.
154. Guedeney P, Sorrentino S, Claessen B, Mehran R. The link between anemia and adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(3):151–9.
155. Washam JB, Herzog CA, Beitelshees AL, Cohen MG, Henry TD, Kapur NK, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2015;131(12):1123–49.
156. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. 2015;101(22):1778–85.
157. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European

- consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–3.
158. Cerrato E, Bianco M, Bagai A, De Luca L, Biscaglia S, Luciano A, et al. Short term outcome following acute phase switch among P2Y12 inhibitors in patients presenting with acute coronary syndrome treated with PCI: A systematic review and meta-analysis including 22,500 patients from 14 studies. *IJC Hear Vasc*. 2019;22:39–45.
 159. Carrillo-Aleman L, Marín F, Rivera-Caravaca JM, Vicente-Ibarra N, Candela-Sanchez E, Esteve-Pastor MA, et al. Switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome: prevalence, predictors, and prognosis. *Clin Drug Investig*. 2019;39(3):275–83.
 160. Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, Janzon M, Albertsson P, Leosdottir M, et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(1):e007174.
 161. Gosling R, Yazdani M, Parviz Y, Hall IR, Grech ED, Gunn JP, et al. Comparison of P2Y 12 inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive ‘real-world’ patients. *Platelets*. 2017;28(8):767–73.
 162. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, Esteve-Pastor MA, Veliz-Martínez A, Orenes-Piñero E, et al. Low body weight and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients: results of the ACHILLES Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(8):696–703.
 163. Parodi G, De Luca G, Bellandi B, Comito V, Valenti R, Marcucci R, et al. Switching from

- clopidogrel to prasugrel in patients having coronary stent implantation. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(3):395–401.
164. De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M, Ceravolo R, Danzi GB, Piccaluga E, et al. ANMCO/SICI-GISE paper on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Eur Hear J Suppl*. 2014;16(suppl C):C2–28.
 165. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(6):499–508.
 166. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. 2017;183:62–8.
 167. De Luca L, Capranzano P, Patti G, Parodi G. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Review of the literature and practical considerations. *Am Heart J*. 2016;176:44–52.
 168. Almendro-Delia M, Blanco Ponce E, Gomez-Domínguez R, Gonzalez-Matos C, Lobo-Gonzalez M, Caballero-Garcia A, et al. Safety and efficacy of in-hospital clopidogrel-to-prasugrel switching in patients with acute coronary syndrome. An analysis from the “real world”. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(4):499–507.
 169. Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, Karayannis G, et al. In-hospital bleeding events in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of novel P2Y12 inhibitors: insights from the GReek AntiPlatelet rEgistry-GRAPe. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 1;174(1):160–2.
 170. Verdoia M, Barbieri L, Suryapranata H, De Luca G. Switching from clopidogrel to prasugrel in patients undergoing PCI: a meta-analytic overview. *Platelets*. 2016;27(2):93–104.
 171. De Luca G, Verdoia M, Schaffer A, Suryapranata H, Parodi G, Antoniucci D, et al. Switching from high-dose clopidogrel to prasugrel in ACS patients undergoing PCI: a single-center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Oct;38(3):388–94.

172. Lerman TT, Zahger D, Arad J, Gilutz H, Reitblat O, Shimony A. In-hospital switching from clopidogrel to prasugrel following thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction: a 3-year single center experience. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2016;5(3):271–6.
173. Berwanger O, Abdelhamid M, Alexander T, Alzubaidi A, Averkov O, Aylward P, et al. Use of ticagrelor alongside fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Practical perspectives based on data from the TREAT study. *Clin Cardiol*. 2018;41(10):1322–7.
174. Ariza-Solé A, Ferreiro JL, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Salazar-Mendiguchía J, Nato M, et al. Prediction of bleeding in patients with acute coronary syndromes: applying the new BARC definition. *Thromb Res*. 2014;133(5):952–4.
175. Andò G, Capodanno D. Radial access reduces mortality in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(7):660–70.
176. Wang WT, James SK, Wang TY. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(3):165–71.
177. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Pastor Pueyo P, Marco del Castillo A, et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):925–31.
178. Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036–45.
179. Lin GM, Li YH, Jaiteh LES, Han CL. The obesity paradox of mortality in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):597.
180. Lin GM, Li YH, Lin CL, Wang JH, Han CL. Relation of body mass index to bleeding events among patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4831–5.
181. Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, et al. Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2642–50.

182. Yusuf S, Mehta S, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger C, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464–76.
183. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294(24):3108–16.
184. Savarese G, Savonitto S, Lund LH, Paolillo S, Marciano C, DelleGrottaglie S, et al. Efficacy and safety of prolonged dual antiplatelet therapy: a meta-analysis of 15 randomized trials enrolling 85 265 patients. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):218–28.
185. Huff CM, Kapadia S, Rao S V. Mechanisms by which transradial approach may reduce mortality in ST-segment–elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):621–7.
186. Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z, Das P, Gulba DC, Glezer S, et al. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):73–83.
187. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–24.
188. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–24.
189. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent?. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1284–95.
190. Almendro-Delia M, Gonzalez-Torres L, Garcia-Alcantara Á, Reina-Toral A, Arboleda Sánchez JA, Rodríguez Yañez JC, et al. Prognostic impact of clopidogrel pretreatment in patients with acute coronary syndrome managed invasively. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1019–26.
191. Nairooz R, Valgimigli M, Rochlani Y, Pothineni NV, Raina S, Sardar P, et al. Meta-analysis of clopidogrel pretreatment in acute coronary syndrome patients undergoing invasive strategy. *Int J Cardiol*. 2017;229:82–9.

192. Patti G, Ricottini E, De Luca L, Cavallari I. Safety and efficacy of switching from clopidogrel to prasugrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A study-level meta-analysis from 15 studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(4):336–43.
193. Raposeiras-Roubín S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D’Ascenzo F, Saucedo J, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol*. 2018;254:10–5.
194. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Española Cardiol*. 2013;66(6):472–81.
195. Savonitto S, Morici N, De Servi S. El tratamiento de síndromes coronarios agudos de ancianos y pacientes con comorbilidades. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(7):564–73.
196. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguéz A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Española Cardiol*. 2016;69(1):11–8.
197. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(2):139–44.
198. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007123.
199. Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, Rahman MA. Gender differences in presentation, coronary intervention, and outcomes of 28,985 acute coronary syndrome patients in Victoria, Australia. *Women’s Heal Issues*. 2016;26(1):14–20.
200. Xanthopoulou I, Davlourous P, Deftereos S, Hamilos M, Sitafidis G, Kanakakis I, et al. Gender-related differences in antiplatelet treatment patterns and outcome: Insights from the GReekAntiPlatElet Registry. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(4):e12270.
201. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, et al. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age?. *Int*

J Cardiol. 2017;231:36–41.

202. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell T-Y, Geller RJ, et al. Participation of women in clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):1960–9.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1. RESOLUCIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



CONSEJERÍA DE SALUD
Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

Fecha: 31 de octubre de 2014
Protocolo: FPS-AAS-2014-01
Promotor: FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD
Asunto: Comunicación de Resolución definitiva de estudios postautorización (EPA-SP)

D^a. María del Mar Benjumea
FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD
Avda. Américo Vespuccio, 5 Bloque 2-2^a Izq
41092 - SEVILLA

Adjunto se remite Resolución de fecha 31 de octubre de 2014, del Presidente del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, del estudio titulado: "Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes", por la que se autoriza la realización de dicho estudio en los centros sanitarios de Andalucía, previa firma de contrato, o en su caso visto bueno de la Dirección Gerencia de cada centro.

EL SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR
DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DE ANDALUCÍA

Fdo.: Antonio Velázquez Martínez



RESOLUCIÓN

Visto el procedimiento de autorización administrativa para la realización del estudio posautorización con medicamentos código de protocolo FPS-AAS-2014-011 titulado: *“Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes”*, Protocolo versión 1.0 de 14 de julio de 2014, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1 de 14 de julio de 2014, se constata lo siguiente:

HECHOS

PRIMERO.- Con fecha 9 de septiembre de 2014, D^a. María del Mar Benjumea Vargas, en nombre y representación del promotor, solicita la autorización administrativa para la realización del estudio anteriormente mencionado, cuyo promotor es FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD.

SEGUNDO.- Que el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía en su reunión del 30 de septiembre de 2014, ha evaluado el mencionado estudio solicitando información adicional como aclaraciones menores al protocolo.

TERCERO.- Que el promotor remite las respuesta a dichas aclaraciones menores con fecha de 27 de octubre de 2014, valorándose las mismas por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, considerándolas adecuadas y emitiendo el correspondiente informe favorable,

FUNDAMENTOS JURÍDICOS

PRIMERO.- Este Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía es competente para la emisión de la presente Resolución en virtud de las competencias atribuidas en el artículo 7.3d) del Decreto 439/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía, BOJA núm. 251 de 27 de diciembre de 2012.

SEGUNDO.- De conformidad con lo establecido en el artículo 24 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, el estudio *“Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes”*, cumple con la finalidad de completar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización.



TERCERO.- Consta en el procedimiento tramitado al efecto que el estudio "*Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes*", respeta las directrices publicadas en la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009.

CUARTO.- Conforme a lo establecido en el artículo 8. de la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, el promotor deberá:

- Formalizar el correspondiente contrato con los centros antes de iniciar el estudio, previa valoración de la correspondiente pertinencia de la Dirección Gerencia de cada centro.
- Comunicar al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía la fecha efectiva del inicio del estudio en cada uno de los centros y, anualmente, deberá presentar un informe de seguimiento.
- Comunicar cualquier cambio metodológico o incidencia que afecte al estudio autorizado.
-

VISTOS la normativa citada y demás de general y pertinente aplicación,

RESUELVO

Primero.- AUTORIZAR la realización del estudio "*Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes*", Protocolo versión 1.0 de 14 de julio de 2014, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1 de 14 de julio de 2014, en los centros sanitarios de Andalucía, sometido a las condiciones enumeradas en el fundamento jurídico cuarto de la presente Resolución.

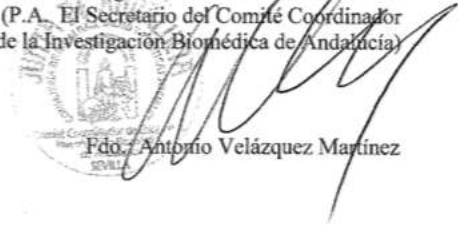


Contra la presente resolución, que no agota la vía administrativa, podrá interponerse recurso de alzada ante el Director General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a la notificación de la presente resolución, de acuerdo con el artículo 114 y 115 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en su redacción dada por la Ley 4/1999, de 13 de enero.

Sevilla, 31 de octubre de 2014

El Presidente del Comité Coordinador de Ética
de la Investigación Biomédica de Andalucía
(P.A. El Secretario del Comité Coordinador
de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía)

Fdo. Antonio Velázquez Martínez



DICTAMEN UNICO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ANDALUCIA

ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD, código de protocolo FPS-AAS-2014-011, para realizar el estudio posautorización observacional prospectivo con medicamentos titulado:

Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes.

Protocolo versión 1.0 de 14 de julio de 2014, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1 de 14 de julio de 2014

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía, que se relacionan:

Centro	Investigador Principal
Hosp. Univ. Virgen Macarena	Dra. Manuel Almendro Delia
Hosp. Regional Univ. de Málaga	Dr. Ángel García Alcántara
Hosp. Univ. Virgen de las Nieves	Dr. Antonio Reina Toral
Hosp. Univ. de Puerto Real	Dr. Juna Carlos Rodríguez Yañez

para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a treintuno de octubre de dos mil catorce



**ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ
COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA**

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el veintiocho de octubre de dos mil catorce (Acta 09/14), y a propuesta del Promotor FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD, código de protocolo FPS-AAS-2014-011, para realizar el estudio posautorización observacional prospectivo con medicamentos titulado:

Tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Seguridad y eficacia del cruce entre antiagregantes.

Protocolo versión 1.0 de 14 de julio de 2014, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1 de 14 de julio de 2014

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Sr. D. Demetrio Mariano Aguayo (Presidente. Medicina Interna, Hosp. Juan Ramón Jiménez. Huelva.)
Sr. D. Antonio Velázquez (Secretario. Med. Prev. y S.P. Consejería de I.S.yP.S. Sevilla)
Sr. D. Pedro Sánchez (Vocal. Oncología Médica. Hospital de Jaén)
Sra. Da María Victoria Casas (Vocal. Lcda. en Derecho. Consejería de I.S.y P.S. Sevilla)
Sra. Da Teresa Aldabó (Vocal. Medicina intensiva, Hosp. Univ. Virgen del Rocío)
Sr. D. Francisco Miguel Bombillar Sáenz. (Vocal. Dr. en Derecho. Universidad de Granada)
Sr. D. Jaime Torelló (Vocal. Farmacología Clínica. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla)
Sra. Da Isabel García (Vocal. Oncología Radioterápica. Hosp. Regional Univ. de Málaga)
Sr. D. Alberto Delgado (Vocal. Radiofarmacia. Hosp. Regional Univ. de Málaga)
Sra. Da Macarena Anchóriz (Vocal. Pediatría. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla)
Sr. D. Miguel Delgado (Vocal. Med. P.yS.P. Universidad de Jaén)
Sr. D. Daniel Palma (Vocal. Farmacéutico, Distrito Sanitario Sevilla)
Sra. Da Celia Castillo (Vocal. Lcda. en Derecho. Hosp. Torrecárdenas. Almería. ALMERÍA)
Sr. D. Enrique Raya (Vocal. Reumatología. Hosp. Univ. San Cecilio. Granada. GRANADA)
Sra. D^a. Matilde Vera Rodríguez. (Vocal. Lcda. en Derecho. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla)
Sr. D. José María Villagrán Moreno. (Vocal. Psiquiatría. Hosp. De Jerez. Cádiz)

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Sevilla a treintuno de octubre de dos mil catorce



ANEXO 2. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SWITCHING ENTRE ANTIAGREGANTES

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Vd. está ingresado por la sospecha de padecer un problema en las arterias coronarias concretamente un síndrome coronario agudo, provocado por la obstrucción total o parcial de dichas arterias, requiriendo en la mayoría de los casos la colocación de stent (vulgarmente conocidos como "muelles"). La doble terapia antiagregante constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento de esta enfermedad, que pretende evitar la reobstrucción de dichos stents y prevenir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio y el ictus. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antiagregantes (Ticagrelor y Prasugrel) aprobados para su uso en el síndrome coronario agudo por las autoridades sanitarias competentes, cuyo efecto antiagregante parece ser superior al tratamiento clásico aunque con un riesgo ligeramente mayor de aparición de sangrados. El objeto de nuestro estudio es conocer la incidencia de complicaciones así como la capacidad de prevenir nuevos eventos cardiovasculares del tratamiento antiagregante en los pacientes que ingresan en nuestro centro por un síndrome coronario agudo. Este estudio puede ayudar a mejorar el tratamiento de las personas que se presentan con su mismo problema en el futuro.

Importancia:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga beneficio directo. Sin embargo, la identificación de factores que influyen en la presentación de complicaciones o eventos durante el seguimiento, podría beneficiar en el futuro a otros pacientes y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de la enfermedad.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para investigación médica.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Vd. recibirá su tratamiento de acuerdo con los protocolos del Servicio de Cardiología (Unidad Coronaria). No va a notar nada diferente por el hecho de participar en el estudio. Tan sólo se recogerán sus datos personales y clínicos para su posterior estudio. La participación en este estudio no supone ningún riesgo para usted. Se obtendrán datos de su historia clínica en cuanto a edad, sexo, antecedentes personales, datos analíticos, diagnóstico y tratamientos aplicados, siendo el manejo de estos datos completamente confidencial. Se realizará un estudio de seguimiento mediante consulta de sus datos clínicos de su historia clínica informática o mediante una llamada telefónica a los 6 y 12 meses tras el evento que motivó su ingreso.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nosotros en el teléfono 955008122.

Investigadores:

Dra Emilia Blanco Ponce

Dr. Juan Carlos García Rubira

Dr. Manuel Almendro Delia

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Yo _____ (Nombre _____ y
Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SWITCHING ENTRE ANTIAGREGANTES.**
- He recibido suficiente información sobre este estudio. He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.
Si No
- Autorizo a que se consulte mi historia clínica informatizada o se realice una llamada telefónica para cumplimentar los datos clínicos necesarios para el seguimiento.
Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SWITCHING ENTRE ANTIAGREGANTES.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

