

# **UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**



## **UTILIZACIÓN DE LOS DIFERENTES ANTIAGREGANTES EN LA POBLACIÓN GENERAL CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Miriam Sandín Rollán

Directores:

Juan Miguel Ruiz Nodar

Francisco Marín Ortuño

**Alicante 2016**

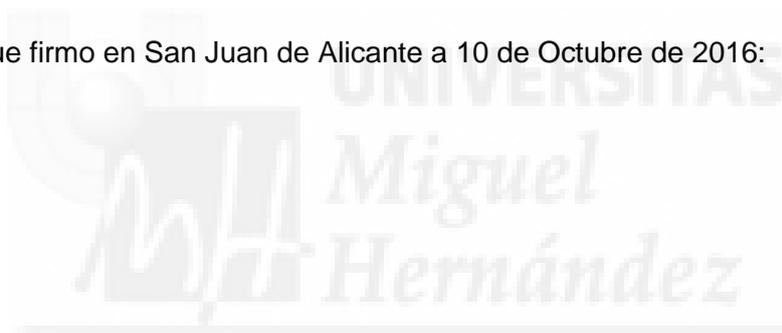


D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel  
Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Utilización de los diferentes antiagregantes en la población general con síndrome coronario agudo” presentado por Dña. Miriam Sandín Rollán bajo la dirección de los Dres D. Juan Miguel Ruiz Nodar y D. Francisco Marín Ortuño.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 10 de Octubre de 2016:



Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



D. Juan Miguel Ruiz Nodar y D. Francisco Marín Ortuño,  
como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “Utilización de los diferentes antiagregantes en la población general con síndrome coronario agudo” realizado por Dña. Miriam Sandín Rollán ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 10 de Octubre de 2016:

Fdo. Dr. D. Juan Miguel Ruiz Nodar

Director

Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Francisco Marín Ortuño

Director

Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es





*A Pablo, Alejandro y Marco*

*A mis padres*



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de la colaboración de muchas personas, sin las cuales su desarrollo no hubiera sido posible. Por este motivo quiero agradecer:

En primer lugar, al Dr. D. Juan Miguel Ruiz Nodar, por ser el verdadero artífice de este trabajo, por haber confiado siempre en el proyecto, por su motivación, su dedicación, su constancia, su infinita paciencia, su incondicional apoyo y su amistad. Pero sobre todo, por ser para mí el mejor ejemplo de excelencia profesional.

Al Dr. D. Francisco Marín Ortuño, por apoyar las ideas de este trabajo y aportar otras nuevas que han conducido a enriquecerlo, por su confianza, su apoyo y su amistad. Además, por compartir conmigo sus conocimientos y los principios fundamentales de la cardiología desde el inicio de mi residencia, por lo que resulta imposible darle las gracias por todo lo que profesionalmente me ha aportado.

Al Dr. D. Francisco Sogorb Garri, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General de Alicante, por haber hecho de nuestro servicio un ejemplo, cuya esencia única hace que sea un lugar feliz donde trabajar.

Al Dr. Fernando García de Burgos, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General de Elche, por permitirme avanzar profesionalmente, al apoyar mis proyectos y mis ilusiones. Asimismo, a todos mis compañeros cardiólogos del Hospital General de Elche.

Al Dr. D. Vicente Arrarte Esteban, por confiar en mí personal y profesionalmente para un millón de proyectos, traerme de vuelta a casa y, principalmente por su apoyo y amistad.

A Luna, Elena, María Elena, Manu, Álvaro, Tere, Mari Asun, Andrea, Miriam, Esteban, José Miguel y Antonio, por su enorme contribución en este proyecto. Pero especialmente quiero agradecer este trabajo a Nuria por ponerle tanta ilusión, tanto esfuerzo y tanta dedicación como yo, y por sus horas de trabajo infinito invertidas en él; y a Vicente, por su fe incondicional en este propósito desde el principio, su enorme esfuerzo y su gran trabajo. Gracias a los dos por ser un verdadero ejemplo de residente excelente.

A Pablo, por el apoyo en todos los momentos, por sustituirme tantas veces cuantas haya hecho falta en el día a día para poder llevar a cabo éste y otros proyectos profesionales y, sobre todo por elegirme para formar una familia. A mis hijos Alejandro y Marco, por las horas que no he compartido con ellos para dedicarlas a este proyecto.

A mis padres, por sus sabios consejos, su apoyo incondicional y por haberme enseñado a conseguir todo lo que tengo de forma honesta, con su ejemplo. A mis hermanos, por entender mi forma de vida, tan diferente a la suya y a la de la mayoría de la gente.

A mis compañeros de residencia, muchos de ellos de trabajo después y grandes amigos hoy, por compartir el espíritu que nos une y darme fuerzas para seguir adelante con esto y con nuestro duro trabajo a diario.

A los pacientes, sin los cuales no podríamos seguir avanzando y pacientemente nos ayudan en el trabajo y la investigación.

Y a todas las demás personas, demasiadas para ser nombradas, que, de alguna forma, han colaborado y han hecho posible este trabajo.





*“Una cosa es suponer que uno está en el camino cierto;  
otra es suponer que ese camino es el único”*

Paulo Coelho



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTADO DE TABLAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTADO DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) .....</b>	<b>14</b>
1.1.1. CONCEPTO Y RELEVANCIA CLÍNICA DEL SCA .....	14
1.1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SCA.....	18
<b>1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4. VALORACIÓN DEL RIESGO .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5. TRATAMIENTO .....</b>	<b>27</b>
1.5.1. TRATAMIENTO DEL SCACEST .....	27
1.5.1.1. TRATAMIENTO PRE-HOSPITALARIO .....	27
1.5.1.2. TERAPIA DE REPERFUSIÓN .....	28
A. ANGIOPLASTIA PRIMARIA.....	29
B. FIBRINOLISIS.....	34
C. ANGIOGRAFÍA DESPUÉS DE LA FIBRINOLISIS .....	36
D. REVASCULARIZACIÓN EN ENFERMEDAD MULTIVASO.....	37
E. PACIENTES NO SUSCEPTIBLES DE REVASCULARIZACIÓN .....	38
1.5.1.3. ATENCIÓN HOSPITALARIA .....	38
A. EVALUACIÓN DEL RIESGO .....	39
B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SCACEST .....	40
1.5.2 TRATAMIENTO DEL SCASEST .....	44
A. EVALUACIÓN DEL RIESGO .....	44
B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SCASEST .....	46
<b>1.6 ANTIAGREGACIÓN.....</b>	<b>51</b>
1.6.1. CLOPIDOGREL .....	52
1.6.2. NUEVOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ADP P2Y <sub>12</sub> .....	54
1.6.2.1. PRASUGREL.....	54
A. FARMACOCINÉTICA .....	54
B. EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	55
C. INDICACIONES.....	57
1.6.2.2. TICAGRELOR .....	57
A. FARMACOCINÉTICA .....	57
B. EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	58
C. INDICACIONES.....	61
1.6.2.3. INDICACIONES ACTUALES DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES .....	62
A. INDICACIONES EN SCACEST .....	62
B. INDICACIONES EN SCASEST.....	64
1.6.2.4. INTERCAMBIO ENTRE ANTIAGREGANTES O SWITCH .....	66

<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>71</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1. OBJETIVOS GENERALES.....</b>	<b>75</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>75</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>79</b>
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>79</b>
<b>4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>79</b>
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	80
4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	80
<b>4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>80</b>
<b>4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>81</b>
<b>4.5. VARIABLES EN ESTUDIO .....</b>	<b>82</b>
4.5.1. VARIABLES PRINCIPALES .....	83
4.5.1.1. SELECCIÓN DE ANTIAGREGANTE .....	83
4.5.1.2. SUSPENSIÓN DE ANTIAGREGANTE .....	83
4.5.1.3. REALIZACIÓN DE SWITCH .....	83
4.5.2. VARIABLES SECUNDARIAS.....	83
4.5.2.1. SOCIODEMOGRÁFICAS .....	83
4.5.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	83
4.5.2.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	84
4.5.2.4. MOTIVO DE INGRESO .....	85
4.5.2.5. INGRESO .....	85
4.5.2.6. ALTA.....	93
4.5.3. RECOGIDA DE VARIABLES .....	94
<b>4.6. PROCESO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>95</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
<b>5.0. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>99</b>
5.0.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN .....	99
5.0.2. DIAGNÓSTICO AL ALTA .....	101
5.0.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA .....	101
5.0.3.1. MANEJO CONSERVADOR.....	105
5.0.3.2. CORONARIOGRAFÍA.....	106
5.0.4. TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO .....	106
5.0.4.1. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DURANTE EL INGRESO .....	106
5.0.4.2. TRATAMIENTO MÉDICO DURANTE EL INGRESO .....	107
5.0.5. TRATAMIENTO AL ALTA .....	108
5.0.5.1. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA .....	108
5.0.5.2. TRATAMIENTO MÉDICO AL ALTA .....	109
5.0.6. DIFERENCIAS ENTRE LA POBLACIÓN TRATADA CON CLOPIDOGREL Y CON LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES .....	109
5.0.6.1. DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	109
5.0.6.2. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE Y ANTICOAGULANTE PREVIO ....	111
A. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PREVIO AL INGRESO .....	112

B. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PREVIO AL INGRESO .....	112
<b>5.1. INFLUENCIA DEL RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO EN LA SELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE .....</b>	<b>113</b>
5.1.1. ESCALA DE RIESGO ISQUÉMICO: ESCALA GRACE .....	113
5.1.2. ESCALA DE RIESGO HEMORRÁGICO: ESCALA CRUSADE .....	113
5.1.3. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SELECCIONADO EN FUNCIÓN DEL SCA.....	114
5.1.4. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SELECCIONADO CON ANTICOAGULACIÓN PERMANENTE.....	115
<b>5.2. INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL USO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.....</b>	<b>115</b>
5.2.1. TRATAMIENTO PREVIO ANTIAGREGANTE Y ANTICOAGULANTE SELECCIONADO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD .....	116
5.2.2. MOTIVO DE INGRESO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD .....	116
5.2.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA SELECCIONADA EN FUNCIÓN DE LA EDAD .....	117
5.2.4. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DURANTE EL INGRESO SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA EDAD.....	118
5.2.5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA EDAD.....	119
<b>5.3. INFLUENCIA DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA Y DEL TIPO DE REVASCULARIZACIÓN EN LA SELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE.....</b>	<b>120</b>
5.3.1. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN .....	120
5.3.2. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE SI LA REVASCULARIZACIÓN ES COMPLETA O INCOMPLETA .....	120
5.3.3. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE STENT IMPLANTADO, NÚMERO DE STENTS Y LONGITUD TOTAL .....	121
<b>5.4. INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE .....</b>	<b>122</b>
5.4.1. PREVALENCIA Y GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL.....	122
5.4.2. IADP SELECCIONADO DURANTE EL INGRESO EN FUNCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL.....	123
5.4.3. IADP SELECCIONADO AL ALTA EN FUNCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL .....	124
<b>5.5. REALIZACIÓN DE SWITCH EN EL TRATAMIENTO .....</b>	<b>125</b>
5.5.1. CARACTERÍSTICAS DEL SWITCH .....	125
5.5.1.1. POBLACIÓN EN LA QUE SE REALIZA EL SWITCH .....	125
5.5.1.2. ESPECIALISTAS QUE REALIZAN EL SWITCH .....	129
5.5.2. DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH .....	129
5.5.2.1. POBLACIÓN QUE RECIBE DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH.....	129
5.5.2.2. ESPECIALISTAS QUE ADMINISTRAN DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH .....	132
5.5.3. DOSIS CARGA EN EL SWITCH EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO CON AAS .....	132
5.5.4. SEGUNDO SWITCH.....	133
<b>5.6. FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE .....</b>	<b>134</b>
<b>5.7. FACTORES ASOCIADOS A LA REALIZACIÓN DEL SWITCH .....</b>	<b>137</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>143</b>
<b>6.0. PRINCIPALES HALLAZGOS DEL PRESENTE REGISTRO.....</b>	<b>143</b>
6.0.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	144
6.0.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRATADA CON CLOPIDOGREL .....	148
6.0.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRATADA CON NAG .....	151
6.0.2. TIPO DE SCA .....	151

6.0.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA .....	153
6.0.4. DIFERENCIAS EN TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO Y AL ALTA .....	156
6.0.5. FACTORES ASOCIADOS CON LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE .....	157
<b>6.1. VALOR DE LAS ESCALAS DE RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO EN LA SELECCIÓN DELTRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.....</b>	<b>160</b>
6.1.1. ESCALA GRACE .....	160
6.1.2. ESCALA CRUSADE.....	162
<b>6.2. INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA SELECCIÓN DELTRATAMIENTO ANTIAGREGANTE ....</b>	<b>164</b>
<b>6.3. INFLUENCIA DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA SELECCIÓN DELTRATAMIENTO ANTIAGREGANTE .....</b>	<b>166</b>
<b>6.4. INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA SELECCIÓN DELTRATAMIENTO ANTIAGREGANTE .....</b>	<b>168</b>
<b>6.5. SWITCH EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO .....</b>	<b>171</b>
6.5.1. INDICIDENCIA DEL SWITCH.....	172
6.5.2. FACTORES ASOCIADOS AL SWITCH.....	174
6.5.3. DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH .....	176
<b>7. LIMITACIONES .....</b>	<b>185</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>189</b>
8.1. OBJETIVOS GENERALES.....	189
8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	189
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>193</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>217</b>

## ABREVIATURAS

---

AAS – Ácido acetilsalicílico

AAC– American College of Cardiology/Colegio Americano de Cardiología

ACTP – Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea

ACV – Accidente Cerebro Vascular

ADP – Adenosina fosfato

AHA - American Heart Association/Sociedad Americana del Corazón

AI – Angina inestable

AIT – Accidente Isquémico Transitorio

BRI – Bloqueo de Rama Izquierda

CK – Creatin Kinasa

DLP – Dislipidemia

DM – Diabetes Mellitus

ECV – Enfermedad Cerebro Vascular

ECG – Electrocardiograma

ESC – European Society of Cardiology/Sociedad Europea de Cardiología

FA – Fibrilación Auricular

FEVI – Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FRCV – Factor de Riesgo CardioVascular

HBPM – Heparina de Bajo Peso Molecular

HDL – Lipoproteínas de alta densidad

HFN – Heparina No Fraccionada

HTA – Hipertensión arterial

IADP – Inhibidor de Antiagregante Plaquetario

IAM – Infarto Agudo de Miocardio

IC – Insuficiencia Cardíaca

IECA – Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IMC – Índice de Masa Corporal

IRC – Insuficiencia Renal Crónica

LDL – Lipoproteínas de baja densidad

SCA – Síndrome Coronario Agudo

SCACEST – Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST

SCASEST – Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST

TCl – Tronco de la arteria Coronaria Izquierda

TFG – Tasa de Filtrado Glomerular

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

TXA<sub>2</sub> – Trombosano A<sub>2</sub>



## LISTADO DE TABLAS

---

		Página
Tabla 1	Escala de riesgo GRACE	24
Tabla 2	Escala de riesgo TIMI para SCACEST	25
Tabla 3	Escala de riesgo TIMI para SCASEST	25
Tabla 4	Escala de riesgo CRUSADE	26
Tabla 5	Recomendaciones específicas del manejo agudo y crónico en las Guías ESC 2012 en pacientes con SCACEST	41
Tabla 6	Recomendaciones específicas sobre la medicación antitrombótica antes de la angioplastia primaria en la Guía ESC 2012 en pacientes con SCACEST	63
Tabla 7	Recomendaciones específicas sobre la inhibición en la Guía ESC 2015 en pacientes con SCASEST	65
Tabla 8	Características basales de la población	100
Tabla 9	Estrategia seleccionada en cada hospital en los diferentes hospitales	103
Tabla 10	Características basales de la población en los diferentes grupos de antiagregantes	111
Tabla 11	Tratamiento con antiagregación previa al ingreso	112
Tabla 12	Tratamiento con anticoagulación previa al ingreso	112
Tabla 13	Antiagregante seleccionado en pacientes con necesidad de anticoagulación permanente	115
Tabla 14	Tratamiento con un IADP en el ingreso según los grupos de edad	118
Tabla 15	Prescripción del IADP al alta según los grupos de edad	119
Tabla 16	Análisis multivariable de las variables asociadas a la selección de clopidogrel	134
Tabla 17	Análisis multivariable de las variables asociadas a la realización de switch	137



## LISTADO DE FIGURAS

---

		Página
Figura 1	Proceso de la aterogénesis y SCA	20
Figura 2	Dianas de los fármacos antitrombóticos	31
Figura 3	Biotransformación y modo de actuación del clopidogrel, prasugrel y ticagrelor	54
Figura 4	Escala GRACE	87
Figura 5	Escala CRUSADE	89
Figura 6	Diagnóstico al alta	101
Figura 7	Estrategia de tratamiento	102
Figura 8	Resultado de la coronariografía	104
Figura 9	Relación entre los hallazgos en la coronariografía y la estrategia terapéutica	105
Figura 10	Motivos para no realizar la coronariografía	105
Figura 11	Tratamiento médico durante el ingreso	108
Figura 12	Fármacos antigregantes en la población dada de alta con SCA	108
Figura 13	Tratamiento médico al alta	109
Figura 14	Distribución de los fármacos antiagregantes según el sexo de los pacientes	110
Figura 15	Escala GRACE	113
Figura 16	Escala CRUSADE	114
Figura 17	Porcentaje de pacientes que Clopidogrel o uno de los nuevos antiagregantes al alta en función el diagnóstico	114
Figura 18	Pacientes pretratados con AAS en los 7 días previos al ingreso, con clopidogrel y con antivitamina K	116

Figura 19	Selección de IADP en función de si la revascularización es completa o incompleta	121
Figura 20	Selección de IADP en función del tipo de stent	121
Figura 21	Distribución de pacientes en función de los grados de insuficiencia renal	122
Figura 22	Administración de IADP durante el ingreso en función de los grados de insuficiencia renal	124
Figura 23	Administración de IADP al alta en función de los grados de insuficiencia renal	124
Figura 24	Switch realizado en nuestra población de estudio	125
Figura 25	Switch realizado en nuestra población de estudio según los grupos de edad	127
Figura 26	Switch realizado según el motivo de ingreso	128
Figura 27	Switch realizado según la estrategia terapéutica	128
Figura 28	Especialistas que realizan el switch	129
Figura 29	Dosis de carga total o parcial en el switch en función del sexo	129
Figura 30	Dosis de carga total o parcial en el switch en función del diagnóstico al alta	130
Figura 31	Dosis de carga total o parcial en el switch en función de la estrategia terapéutica	131
Figuras 32-33	Dosis de carga total o parcial en el switch en las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE	131
Figura 34	Dosis de carga total o parcial en el switch administrada por los diferentes especialistas	132
Figura 35	Pacientes en los que se realizó un segundo switch	133
Figura 36	Manejo antitrombótico en pacientes con FA y SCA/ACTP	158



## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La terapia antiagregante es uno de los tratamientos fundamentales de la cardiopatía isquémica. La doble inhibición de la agregación plaquetaria combinando ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> ha resultado de la máxima eficacia en pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo (SCA) o tras una intervención coronaria percutánea.

Durante más de 10 años la doble antiagregación ha consistido en la asociación de AAS más clopidogrel, pero en los últimos años la presencia de los nuevos antiagregantes (ciertamente, ya no tan nuevos), el prasugrel y el ticagrelor, ha modificado de manera sustancial las opciones terapéuticas en cuanto al tratamiento antiagregante. Estas nuevas opciones de tratamiento con fármacos antiagregantes más potentes, eficaces y seguros, son capaces de producir mayor inhibición de las plaquetas que el clopidogrel, además de hacerlo de manera más rápida.

No obstante, a pesar de la gran cantidad de estudios que demuestran la superioridad de estos fármacos frente al clopidogrel, y de que las recomendaciones de las guías de práctica clínica los sitúan en una primera línea en el tratamiento en el SCA frente al clopidogrel, su uso está siendo menor al recomendado y con grandes diferencias en el territorio español. Los motivos por los cuales los nuevos antiagregantes están siendo infrautilizados son muchos y variados, pero sin duda una de las razones principales es el mayor coste económico del prasugrel y del ticagrelor comparados con el clopidogrel. La necesidad de autorización por un inspector médico, debiendo rellenar un visado en cada prescripción, contribuye a que por desconocimiento del proceso o por cierta dejadez del médico prescriptor se tienda más a prescribir clopidogrel como opción terapéutica, que aunque también implica visado médico el proceso es mucho más rápido y sencillo. A la infrautilización del prasugrel y el ticagrelor también contribuye la inercia terapéutica que los médicos suelen tener a la

hora de tratar a los pacientes, que favorece que de manera inconsciente se utilicen aquellos fármacos con los que se está más familiarizado.

La incorporación de estos nuevos antiagregantes en el tratamiento del SCA está siendo progresiva y desigual en las diferentes comunidades autónomas, con diferentes obstáculos administrativos y con diferente legislación sanitaria.

El presente proyecto de investigación se basa en un registro que muestra de manera específica el manejo en el tratamiento antiagregante en una población no sesgada por los criterios de inclusión de un ensayo clínico, procedente de tres hospitales del levante español que ha presentado un SCA.

## **1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA)**

### **1.1.1. CONCEPTO Y RELEVANCIA CLÍNICA DEL SCA**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial (1) siendo responsables del 31,5% de la mortalidad entre las mujeres y del 26,8% entre los hombres, y se prevé un aumento de su importancia al menos hasta 2020 (2).

En España, según publicó el 30 de Marzo del presente año el Instituto Nacional de Estadística, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de mortalidad, suponiendo un 29,7% del total, siendo más frecuente entre los hombres la cardiopatía isquémica y entre las mujeres la enfermedad cerebrovascular. Por grupos de edad, la primera causa de mortalidad entre los menores de 80 años son los tumores por encima de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a partir de los 80 años se invierte esta relación y pasa a ser más frecuente la mortalidad cardiovascular. El aumento en la esperanza de vida de nuestra población ha hecho que aumente también la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

En Estados Unidos, tanto las enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria tienen una elevada prevalencia, siendo de un 36,2% la primera y de un 7% la segunda entre los adultos mayores de 20 años, con una mortalidad de 262 y 135 por cada 100000 habitantes respectivamente. Como es de suponer, la prevalencia de ambas enfermedades también aumenta con la edad de forma significativa (3–5).

La evolución de la mortalidad ha mostrado un cambio en la tendencia de 1900 a 2007, con un descenso progresivo de la mortalidad por causa cardiovascular desde 1970, más acentuado en las últimas décadas. Los registros cifran la disminución de la mortalidad de causa cardiovascular y la de origen coronario entre 1999 y 2007 en un 22,6% y 27,7% respectivamente. La disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular se acompaña de una disminución en el número de infartos fatales, y de un aumento de la prevalencia de angina estable e inestable, con una menor severidad de los infartos, que además son de menor extensión (6). A pesar de ello, la enfermedad coronaria continúa siendo la principal causa de muerte en el 50% de las personas mayores de 80 años (7).

Este hecho es la razón fundamental del cambio de perfil en los pacientes hospitalizados por cardiopatía isquémica en las unidades de cardiología. Los pacientes mayores presentan menos SCA Con Elevación del segmento ST (SCACEST) e Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con onda Q, con una mayor frecuencia SCASEST y Síndrome Coronario Agudo (SCA) con patrón eléctrico indeterminado, que se asocia con un peor pronóstico (8). El aumento del SCASEST, como forma de presentación inicial de la enfermedad cardiovascular, ha generado un interés creciente en el manejo de esta patología desde hace más de dos décadas, como ponen de manifiesto las sucesivas guías de actuación en la práctica clínica publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) desde el año 2000 hasta la última actualización en el año 2015 (9–12), y las publicadas por la Sociedad Americana de Cardiología

(ACC/AHA, *American College of Cardiology/American Heart Association*), con una primera publicación también en el año 2000 y con la actualización más reciente en el año 2014 (13–17).

El estudio del manejo del SCA, con y sin elevación del ST, se ha llevado a cabo frecuentemente en forma de registros que muestran la práctica clínica habitual, la prevalencia de los factores de riesgo y la presentación clínica, tratamiento y evolución de estos pacientes. Ejemplos de estos registros los encontramos en el registro NRMI, de 2005 (*National Registry of Myocardial Infarction*, EEUU) (18), el registro CRUSADE de 2005 (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*) (19) y el registro GRACE de 2001 (*Global Registry of Acute Coronary Events*) (20). A nivel nacional se han realizado el registro DESCARTES en el año 2005 (DEscripción del estado de los SCA en un Registro Temporal Español) (21), el registro MÁSCARA en el año 2008 (Manejo del SCA, Registro Actualizado) (22) el registro DIOCLES (SCA en España en 2012) (23) y se llevó a cabo una revisión de la epidemiología de la Cardiopatía isquémica en España entre 1997 y 2005 (24). Además, en la práctica clínica diaria existen también otras variables derivadas de limitaciones logísticas o estructurales en hospitales que influyen de manera involuntaria en el manejo clínico de los pacientes. El registro GYSCA (*Guías y SCA*) es un registro multicéntrico español publicado en el año 2010 y realizado en 15 hospitales de nuestro territorio nacional que analizó la aplicación de las guías en pacientes con SCASEST en función de las diferentes características del hospital (con o sin sala de hemodinámica) (25).

Los datos que se extraen de dichos registros muestran que en los últimos años se ha producido un cambio en los antecedentes, la forma de presentación, el tipo de evento y el manejo que se realiza de los pacientes con SCA. Respecto al manejo en el tratamiento, se ha observado que es diferente en los distintos grupos de edad, observando diferencias importantes en función de si los pacientes pertenecieran a un

grupo de edad más o menos joven. Así, el *Euro Heart Survey* de eventos coronarios agudos publicado en 2006 (6) reveló que los pacientes más jóvenes eran con mayor frecuencia obesos, fumadores, con historia familiar de cardiopatía isquémica y en mayor medida acudían con un SCACEST, mientras las personas más mayores tenían con mayor frecuencia hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad cardiovascular previa, clínica de presentación atípica, más episodios de insuficiencia cardíaca (IC), patrones electrocardiográficos descritos como normales y en ellos se realizaban menos coronariografías, aunque cuando se realizaban la presencia de lesiones coronarias era más frecuente. También en el tratamiento al alta se observaron diferencias en función de la edad de los pacientes, ya que los ancianos recibieron más frecuentemente Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) y menos frecuentemente otros tratamientos también incluidos en las guías de práctica clínica (6,7).

Otro importante registro que recoge las características basales del paciente y la evolución de los mismos en el SCA es el registro GRACE, cuyo análisis de la influencia de la edad de los pacientes en relación con la presencia de factores de riesgo, presentación clínica, tratamiento recibido y pronóstico reveló que los pacientes mayores de 65 años presentaban con mayor frecuencia historia de angina, infarto, revascularización coronaria, enfermedad cerebro vascular (ECV), fibrilación auricular (FA), IC e HTA. En cuanto a la forma de presentación clínica mostraban con mayor frecuencia SCASEST, se acompañaban de un retraso en el primer contacto de atención sanitaria, recibían con menor frecuencia fármacos de primera línea de tratamiento como aspirina, beta-bloqueantes y estatinas. Además, en este grupo de pacientes tanto la fibrinólisis como el tratamiento médico invasivo eran seleccionados en menos ocasiones, optando en mayor medida por el tratamiento médico conservador como primera opción terapéutica. Los únicos fármacos que eran más utilizados con respecto al grupo de pacientes más jóvenes eran los IECA (21).

### 1.1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL SCA

La fisiopatología de la aterosclerosis engloba un amplio intervalo de tiempo desde el inicio de la formación de la placa de ateroma, mediada por factores linfoproliferativos e inmunoinflamatorios multifocales, hasta el episodio agudo.

En la presentación del SCA, la causa desencadenante suele ser la formación de un trombo o un vasoespasmio sobre una placa de ateroma, o bien suele estar producida por rotura o erosión de ésta. Con frecuencia se acompaña de vasoconstricción concomitante y produce una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo, provocando la clínica típica de dolor torácico de características anginosas. La isquemia aguda que ocasiona el dolor torácico puede deberse a un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio (taquicardia, crisis hipertensiva, fiebre, estrés) o a una reducción del aporte del mismo (reducción de la luz por trombo, vasoespasmio arterial, hipotensión...). En muy pocas ocasiones, el SCA puede deberse a una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, cocaína o como complicación de una coronariografía (1).

Para que se produzca un SCA deben producirse varias situaciones simultáneas (figura 1):

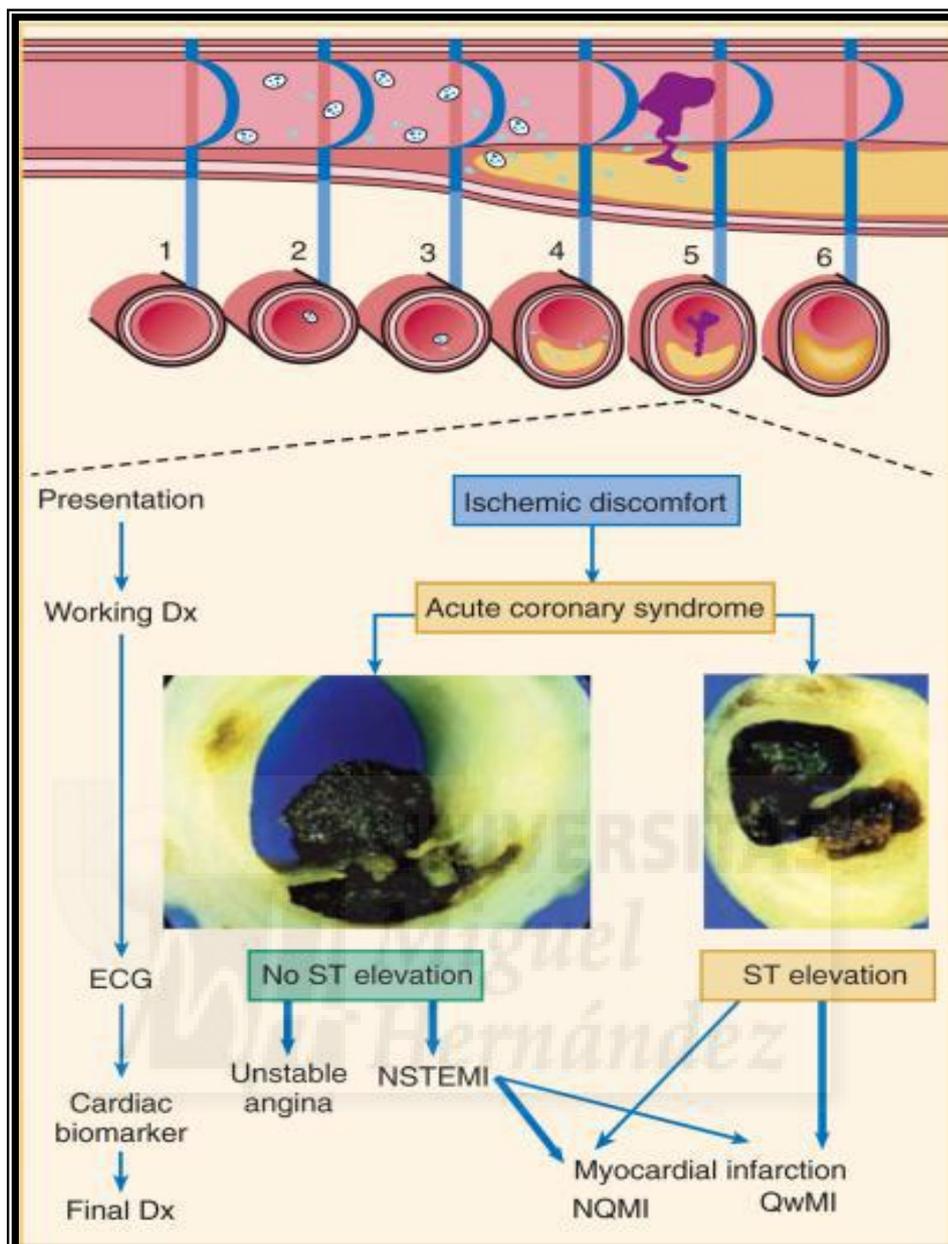
- **Placa vulnerable:** las placas ateromatosas son más inestables, y por ello propensas a la ruptura, cuando tienen un núcleo con alto contenido lipídico y una delgada cápsula fibrosa rodeando a dicho núcleo lipídico. Además influyen el estrés circunferencial, la localización y tamaño de la placa y la dirección del flujo contra su superficie.
- **Trombosis coronaria:** tiene lugar en la placa vulnerable que se rompe, exponiendo el núcleo lipídico, altamente trombogénico. En el caso de los SCASEST se forma un trombo rico en plaquetas que no es oclusivo pero que puede fragmentarse en partículas más pequeñas, que sí ocluyen

pequeñas arteriolas y capilares dependientes del vaso principal, generando áreas de necrosis y liberación de marcadores cardíacos.

• **Paciente vulnerable:** documentada al observar múltiples potenciales sitios de rotura en varias placas arterioscleróticas, con concentraciones elevadas de marcadores de inflamación y trombosis, junto con activación del sistema de coagulación. La dislipemia, el tabaquismo y el aumento de la concentración de fibrinógeno contribuyen a la inestabilidad de estos pacientes, y así a sus complicaciones trombóticas.

• **Disfunción endotelial:** el endotelio es un órgano cuya integridad es fundamental para su correcto funcionamiento. Por ello, el vasoespasmo ocurre principalmente a nivel de las placas ateroscleróticas, donde las plaquetas y trombos intracoronarios liberan sustancias vasoconstrictoras.

• **Aterosclerosis acelerada:** el daño severo del endotelio es el episodio crítico inicial que causa proliferación de las células musculares lisas y aterosclerosis acelerada, que provoca una intensa activación plaquetaria y la formación de un trombo de progresión rápida (11).



**Figura 1.** Proceso de la aterogénesis y SCA. Dx: diagnóstico. NQMI: IAM no Q. QwMI: IAM con onda Q. *Reproducido de Braunwald, Tratado de Cardiología 8º*

## 1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Es bien conocida la presencia de ciertos factores de riesgo que se asocian a la aparición de cardiopatía isquémica. Hay más, pero los más importantes son, sin duda, la HTA, la DM, la dislipemia, el tabaquismo y la edad. Aunque estos cinco factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son los más relevantes por la asociación que presentan con la cardiopatía isquémica, no todos ellos influyen de igual medida, como demuestra

el hecho de que la DM sea de entre todos ellos el FRCV que confiere un peor pronóstico a los pacientes ingresados por SCA (26). Además estos FRCV presentan sinergia entre ellos aumentando el riesgo que generan al confluir dos o más factores en un mismo paciente.

El estudio multinacional INTERHEART, un estudio de tipo casos-contróles, con una muestra de casi 12500 pacientes y publicado en 2006 observó que la enfermedad coronaria se presenta unos 10 años antes en los hombres que en las mujeres, e identifica nueve factores de riesgo modificables (tabaco, HTA, DM, obesidad abdominal, AboB/ApoA1, consumo de fruta y vegetales en la dieta, consumo de alcohol, estrés psicosocial y ejercicio) a los que se podrían atribuir el 90% de los infartos registrados. Cinco de estos nueve factores de riesgo (tabaco, dislipemia, HTA, DM y obesidad abdominal) son, según los resultados de este estudio, capaces de predecir hasta el 80% de los eventos coronarios. De este estudio también se deduce que, el tabaquismo y la dislipemia son los FRCV más potentes a la hora de predecir eventos cardiovasculares. Además, se ha demostrado la existencia de una mayor relación entre éstos FRCV y aparición de eventos isquémicos coronarios en pacientes jóvenes con respecto a los pacientes de mayor edad (27).

### **1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La forma de presentación clínica del SCA abarca una gran variedad de síntomas, pero la presentación más frecuente (80% de los casos) consiste en un dolor típico anginoso, descrito como malestar opresivo, profundo, mal localizado en el pecho y/o antebrazo, irradiado a brazo y/o mandíbula, prolongado de más de 20 minutos de duración y de aparición en reposo. Típicamente es la forma de presentación del SCACEST, aunque también puede darse como forma de presentación inicial en el SCASEST.

Otras formas de presentación, menos frecuentes son la angina de nueva aparición en el último mes, la angina estable con modificación de sus características recientes, siendo progresivamente más frecuente, prolongada e intensa que los episodios de anginas previas, angina post-infarto, el IAM silente, la muerte súbita y la IC como equivalente anginoso. Y formas de presentación mucho más atípicas en la población general, pero frecuentes en pacientes ancianos, mujeres, pacientes diabéticos, con insuficiencia renal crónica (IRC) o demencia son: molestias epigástricas y el dolor torácico punzante, de características pleuríticas.

Para establecer el diagnóstico de infarto es necesario hacerlo según la nueva definición de IAM, recomendada en el documento de consenso del año 2012 (28) que refleja que debe utilizarse el término de IAM solo cuando haya evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda. Según este consenso, se puede hablar de IAM cuando existe aumento y/o disminución de los biomarcadores cardiacos (preferiblemente Troponina), con al menos un valor por encima del percentil 99 para el límite de referencia del laboratorio y además, al menos una de las siguientes alteraciones:

- Síntomas de isquemia.
- Cambios del segmento ST o de la onda T nuevos o presumiblemente nuevos o nuevo bloqueo de rama izquierda.
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
- Evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida de miocardio viable no conocida o de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria.
- Identificación de la existencia de trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia (28).

Según datos del registro estadounidense NRMI de IAM realizado en el año 2007, la mayoría de los pacientes mayores de 85 años (un 60%) no presentaban el

dolor torácico como síntoma principal en la presentación inicial del cuadro coronario agudo, mientras era poco frecuente en los menores de 65 años (23%). Sólo el 40% de los pacientes mayores de 85 años presentaban dolor torácico, frente al 77% de los menores de 65 años. En los pacientes mayores era más frecuente la disnea, la sudoración, las náuseas, los vómitos o el síncope como síntoma principal de presentación (4,29). También en el registro GRACE se confirman estos datos, ya que la edad media de los pacientes que presentaban síntomas atípicos era de 72,9 años, mientras que la edad de aquellos que referían síntomas típicos era de 65,8 años.

La presentación atípica, con clínica inespecífica es la principal responsable del retraso en el tratamiento, y los infartos no identificados, y por tanto tratados en un primer momento, causan al menos la misma mortalidad total, IC e ictus que los identificados (30).

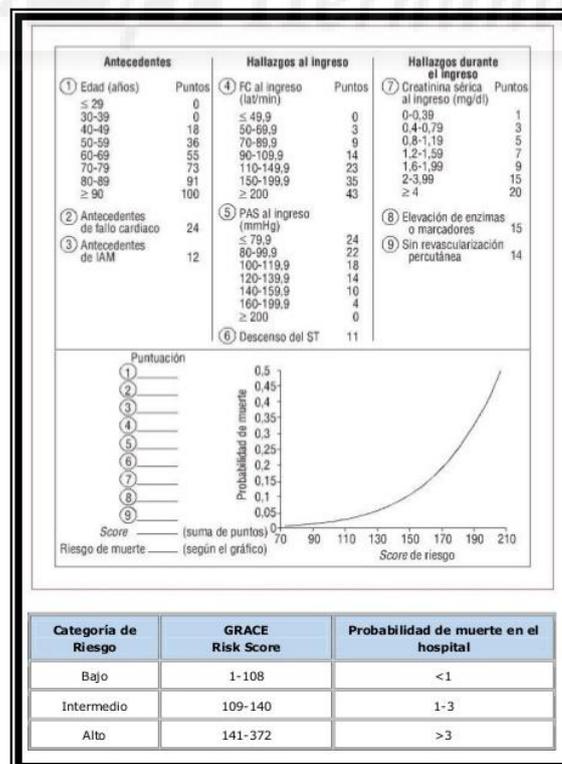
#### **1.4. VALORACIÓN DEL RIESGO**

La estratificación del riesgo de forma precoz de los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA es imprescindible a la hora de decidir el mejor tratamiento en función del riesgo estimado. Para valorar el riesgo se pueden utilizar datos clínicos claramente establecidos de peor pronóstico como la inestabilidad clínica, y además la elevación de Troponinas (31,32) y/o la presencia de cambios en el ECG (33). Sin embargo, según lo publicado en las guías de práctica clínica, la evaluación cuantitativa del riesgo en el momento del ingreso es mucho más útil en la ayuda de la toma de decisiones clínicas. Por ello se recomiendan con clase I y nivel de evidencia B, el uso de las clasificaciones de riesgo establecidas para el pronóstico en relación a la aparición de nuevos eventos o posibilidad de muerte de origen cardíaco, así como para estimar el riesgo de sangrado.

Existen numerosas escalas de riesgo para pacientes con SCA, pero las que han demostrado mayor capacidad predictiva y mayor utilidad a la hora de estimar el

riesgo isquémico son la escala GRACE (tabla 1) (1) y la escala TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (tabla 2 para SCACEST y tabla 3 para SCASEST) (34). Las dos establecen el riesgo de los pacientes en tres categorías diferentes, pero mientras la escala GRACE cuantifica la probabilidad de muerte y muerte o IAM al ingreso y al alta (35), la escala TIMI establece el riesgo de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio o isquemia severa recurrente (36). La escala GRACE ha demostrado ser más precisa en la valoración del riesgo que la TIMI, tanto al ingreso como al alta, pero necesita de soporte informático para su cálculo, cosa que no sucede con la escala TIMI (37). Además de la capacidad de estas escalas para predecir eventos futuros, se ha observado que existe una correlación entre los valores de alto riesgo en las escalas con la severidad de las lesiones encontradas posteriormente en la coronariografía (38).

Además de ayudar en la selección del tratamiento óptimo en cada paciente, la valoración mediante escalas de riesgo puede ser útil para seleccionar, según el riesgo estimado, la unidad en la que debe ingresar el paciente.



**Tabla 1.** Escala de riesgo GRACE. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):640-8.

Score de Riesgo TIMI para SCACEST	
<i>Antecedentes</i>	
Edad 65-74	2 puntos
>= 75	3 puntos
DM/HTA o Angina	1 punto
<i>Examen</i>	
PAS menor de 100	3 puntos
FC > 100	2 puntos
Killip II-IV	2 puntos
Peso < 67 kg	1 punto
<i>Presentación</i>	
Elevación ST anterior o BRI	1 punto
Tiempo de trat > 4 hrs	1 punto
Score de Riesgo = Total	(0-14)
<b>Score de Riesgo</b>	<b>Probabilidad de muerte por 30 d*</b>
0	0.1 (0.1-0.2)
1	0.3 (0.2-0.3)
2	0.4 (0.3-0.5)
3	0.7 (0.6-0.9)
4	1.2 (1.0-1.5)
5	2.2 (1.9-2.6)
6	3.0 (2.5-3.6)
7	4.8 (3.8-6.1)
8	5.8 (4.2-7.8)
>8	8.8 (6.3-12)

\* Referenciado al promedio de mortalidad (95% intervalo de confianza)

**Tabla 2.** Escala de riesgo TIMI para SCACEST.

[www.cardioapuntes.blogspot.com](http://www.cardioapuntes.blogspot.com).

Tabla 3. Escala de riesgo TIMI SCA sin elevación del segmento ST
1. Edad mayor o igual a 65 años
2. Tres o más factores de riesgo cardiovascular tradicionales
3. Uso de ASA en los siete días previos
4. Antecedente de estenosis coronaria mayor o igual a 50%
5. Desviación del segmento ST en el electrocardiograma inicial
6. Dos o más episodios de angina en las 24 horas previas al ingreso
7. Elevación de biomarcadores

**Tabla 3.** Escala de riesgo TIMI para SCACEST.

[www.scielo.org](http://www.scielo.org).

El sangrado es la complicación no isquémica más frecuente tras un SCA, constituyendo un importante factor pronóstico adverso para los pacientes con SCA (39–41). Según los diferentes registros publicados (39,42), las tasas de hemorragia mayor en los primeros 30 días tras un SCA oscilan entre el 2,3% y el 9,6%, dependiendo del perfil clínico de los pacientes incluidos en los estudios, los tratamientos administrados y la definición de sangrado empleada. Se ha descrito que los pacientes con SCA que sufren una hemorragia mayor tienen un riesgo de hasta un 20% de muerte, IAM o ictus durante los primeros 30 días, comparado con el 5% en los que no, y este riesgo se extiende más allá del periodo periprocedimiento y aunque la gravedad de la hemorragia no suponga un peligro para la vida (40).

La mayoría de los pacientes presentan el sangrado en una única localización (39) y en general, el sangrado más frecuente es el gastrointestinal, seguido del relacionado con la punción femoral cuando la coronariografía se realiza mediante ese

acceso, el retroperitoneal y el genitourinario. Debido al desarrollo de la técnica por vía radial, actualmente el sangrado gastrointestinal es el tipo más frecuente, no solo en los grupos de pacientes con SCA sino también en los grupos sometidos a intervencionismo y de hecho, el uso del acceso radial se asocia de forma independiente con la supervivencia (43).

De ahí la necesidad a la hora de iniciar tratamiento antiagregante, no solo de aplicar escalas de riesgo isquémico, sino también escalas que estimen el riesgo de sangrado. La escala CRUSADE es la recomendada en las guías de práctica clínica para estimar el riesgo de sangrado en pacientes con SCA que van a recibir tratamiento con fármacos antiagregantes (42) (tabla 4).

ESCALA CRUSADE Estratificación del RIESGOHEMORRÁGICO	
Parámetro	Puntos
<b>Hematocrito basal</b>	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	
≤70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5
<b>Aclaramiento de Creatinina (ml/min)</b>	
<15	39
15-30	35
30-60	28
60-90	17
90-120	7
>120	0
<b>Sexo</b>	
Varón	0
Mujer	8
<b>Diabetes</b>	
No	0
Sí	8
<b>Insuficiencia cardíaca al ingreso</b>	
No	0
Sí	7
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	
No	0
Sí	7
<b>CATEGORÍA DE RIESGO CRUSADE</b>	
Muy bajo	≤20
Bajo	21-30
Moderado	31-40
Alto	41-50
Muy alto	>50

Tabla 4. Escala de riesgo CRUSADE. [www.cardioparamap.wordpress.com](http://www.cardioparamap.wordpress.com).

## **1.5. TRATAMIENTO**

Las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia integral de tratamiento de todos los pacientes con SCA basada en fármacos antiplaquetarios, antiagregantes y anticoagulantes, revascularización coronaria (44) y prevención secundaria (1,16).

### **1.5.1. TRATAMIENTO DEL SCACEST**

#### **1.5.1.1. TRATAMIENTO PRE-HOSPITALARIO**

Tanto en las recomendaciones de las últimas guías europeas del SCACEST publicadas en año 2012 (45), como en las americanas publicadas en el año 2013 (46) se enfatiza, en primer lugar, en qué evitar los retrasos en iniciar el tratamiento es fundamental por dos razones. En primer lugar, porque el periodo de tiempo más crítico en un IAM es la fase temprana, durante la cual el paciente se encuentra a menudo sintomático, con dolor severo y susceptible de sufrir un paro cardíaco secundario a una arritmia. En segundo lugar, porque comenzar el tratamiento cuanto antes, particularmente la terapia de reperfusión, es fundamental para obtener un mayor beneficio, al reducir la zona necrótica (47).

La reperfusión mediante ACTP primaria es la estrategia de reperfusión recomendada para el tratamiento del SCACEST, siempre que se pueda realizar en unos tiempos adecuados desde el primer contacto médico y por equipos experimentados y con independencia del hospital al que acude el paciente (48). Si la terapia de reperfusión elegida es la ACTP primaria, el objetivo debe ser un retraso menor de 90 minutos desde el primer contacto médico hasta sondar la arteria culpable del episodio agudo (49). Y en los casos de alto riesgo como infarto anterior extenso y presentación en las primeras 2 horas, debería ser incluso inferior a 60 minutos (50). Si la terapia de reperfusión es la fibrinólisis, el objetivo es reducir este retraso entre el FMC hasta el “tiempo de aguja” a menos de 30 minutos. Es importante tener presente

que el tiempo que transcurre entre la aparición de los síntomas y la terapia de reperfusión (ya sea a partir de la fibrinólisis o mediante ACTP primaria en el vaso causante) es posiblemente la variable más importante, ya que refleja el tiempo de isquemia total, y debería ser reducida tanto como sea posible.

Se ha determinado que existen ciertas variables que se asocian a que se produzca un mayor retraso en la terapia de reperfusión, e incluso pueden ser responsables de que se decida no realizar la reperfusión. En las guías americanas se menciona que los mayores retrasos son más frecuentes en mujeres, pacientes de raza negra y en ancianos (46).

#### **1.5.1.2. TERAPIA DE REPERFUSIÓN**

Todos los pacientes con presentación clínica de SCACEST y con elevación del segmento ST persistente o aparición de nuevo BRI, deben ser reperfundidos (mecánicamente con ACTP o con fibrinólisis) dentro de las primeras 12 horas si fuese posible.

Existe un acuerdo general en que la terapia de reperfusión debe ser considerada si hay evidencia clínica y electrocardiográfica de isquemia en curso, incluso en el caso en que los síntomas hubiesen comenzado hace más de 12 h antes (dado que el inicio exacto de los síntomas es a menudo incierto) y aunque el dolor y los cambios en el ECG no sean muy evidentes. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a si la ACTP es también beneficiosa en pacientes en los que hayan transcurrido más de 12 horas desde el inicio de los síntomas, en ausencia de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia en curso; y los estudios que hay al respecto son contradictorios (51–56).

En las situaciones donde la ACTP primaria no se pueda realizar dentro de los 120 minutos desde el primer contacto con el servicio de urgencias por un equipo experimentado, la fibrinólisis debería tenerse en cuenta, sobre todo si se puede

administrar de manera prehospitalaria, por ejemplo, en la ambulancia (57–59) y dentro de los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas (49,60) y posteriormente debería ser considerada la ACTP de rescate o la angioplastia de rutina. Valorar en qué medida realizar una ACTP primaria más allá del tiempo recomendado es mejor con respecto a la fibrinólisis ha sido objeto de muchos análisis y debates, pero no hay ningún estudio diseñado específicamente para abordar este tema, aunque hay varios ensayos en los que un análisis posterior de sus datos intentan determinar esta cuestión. Se deriva de sus conclusiones, que puesto que la selección de la estrategia inicial de reperfusión no solo es diferente en función del centro al que acuda inicialmente el paciente, sino que también es diferente en función de la edad, el sexo y de otras características basales del paciente, habría que realizar una selección de la estrategia individualizada en lugar de un enfoque uniforme, para que la selección de la reperfusión sea la más óptima posible para cada paciente en particular.

En este sentido, el comité de redacción de las guías americanas reitera una idea que ya plasmó en las guías publicadas por la ACC/AHA en el año 2004, acerca de que el uso adecuado y oportuno de alguna forma de estrategia de reperfusión es probablemente más importante que la elección de la terapia que se realice en sí (61), enfatizando así que lo más importante es que se restablezca el flujo coronario cuanto antes.

## **A. ANGIOPLASTIA PRIMARIA**

### **- SELECCIÓN DEL STENT ADECUADO**

El uso de fármacos antiagregantes se acompaña a su vez de un aumento en el riesgo de sangrado. De ahí que sea de vital importancia el tipo de stent seleccionado en la angioplastia primaria, igual que también lo es en una angioplastia de rutina. Los stents farmacoactivos reducen el riesgo de necesidad de nueva revascularización comparados con los stents metálicos, aunque se ha sugerido un mayor riesgo de

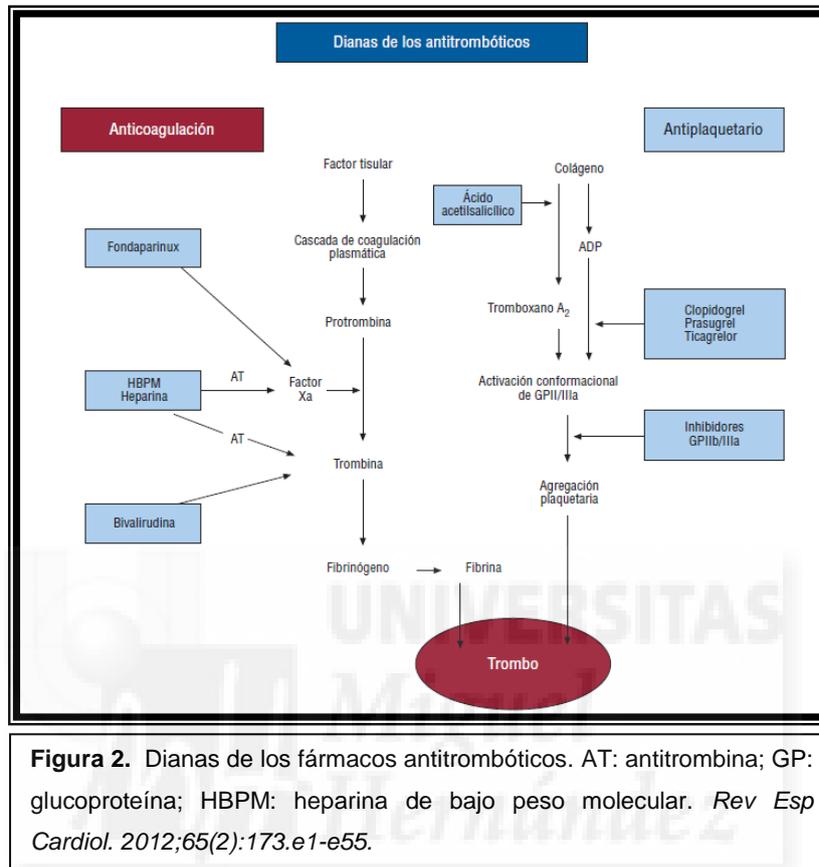
trombosis muy tardía del stent y de reinfarto con los stents farmacoativos en comparación con los metálicos (62). Un problema relacionado con el uso rutinario de stents farmacoativos es que implican la necesidad de doble antiagregación prolongada, y suele ser difícil determinar a priori, de forma fiable, que pacientes van a cumplir o van a tolerar de forma adecuada el uso prolongado de la terapia antiagregante. Las nuevas generaciones de stents farmacoativos no solo proporcionan mejores resultados clínicos en comparación con la generación previa de stents farmacoativos o con stents metálicos, sino que además permiten acortar el tiempo de la doble antiagregación (63–65). En las guías europeas no existen indicaciones claras sobre qué tipo de stent utilizar en cada ocasión, mientras que en las guías americanas se sientan unas indicaciones más claras para la selección de cada tipo de stent en cada caso:

- **Recomendación IC:** Los stents metálicos deben utilizarse en pacientes con alto riesgo de hemorragia, incapacidad para cumplir un año de doble terapia antiplaquetaria, o procedimientos invasivos o quirúrgicos previstos en el próximo año.
- **Recomendación Clase IIIB:** Los stents farmacoativos no se deben utilizar en la ACTP primaria en pacientes con infarto que son incapaces de tolerar o cumplir con un tiempo prolongado de doble antiagregación debido al aumento del riesgo de trombosis del stent por la interrupción prematura de uno o ambos agentes (66–72).

Es importante señalar que tanto la selección del tamaño del stent apropiado como el número de stents que se implanten son de suma importancia. La presencia de trombo puede llevar a elegir un stent más pequeño del apropiado, y es una causa frecuente de reestenosis o trombosis del stent posteriormente.

## - MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA DURANTE LA ANGIOPLASTIA

En la figura 2 se resumen los diferentes fármacos antitrombóticos y su acción sobre el sistema hemostático:



## FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Aunque este tema se abordará más extensamente en la sección dedicada a los antiagregantes, es importante señalar que todos aquellos pacientes sometidos a angioplastia primaria deberían recibir la combinación de dos antiagregantes con aspirina y un inhibidor del receptor de la adenosina fosfato (ADP) tan pronto como sea posible, en función de los datos farmacocinéticos de los agentes antitrombóticos orales que sugieren que una administración precoz es necesaria para lograr una inhibición temprana.

La aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) se debe administrar preferiblemente por vía oral (es recomendable una dosis de 150-300 mg según las guías europeas y

162-325 mg según las guías americanas) para asegurar la inhibición completa de agregación plaquetaria dependiente del tromboxano A2 (TXA2), pero también puede administrarse vía intravenosa en pacientes que no pueden tragar en un rango de dosis variable, puesto que hay pocos datos clínicos sobre la dosis intravenosa óptima.

Disponemos actualmente de tres inhibidores del receptor de la adenosina fosfato (ADP) para el uso en la práctica clínica: el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor.

La eficacia del clopidogrel en pacientes con SCA se ha demostrado en ensayos clínicos, y durante más de una década ha constituido la piedra angular indiscutible del tratamiento antiagregante en la cardiopatía isquémica aguda. No obstante, la llegada de dos antiagregantes, más novedosos, mucho más selectivos y potentes ha hecho que en las guías europeas los inhibidores del receptor de la ADP preferidos sean el prasugrel (con una dosis de carga de 60 mg y una dosis de mantenimiento de 10 mg por vía oral) y el ticagrelor (con una dosis de carga de 180 mg y una dosis de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas por vía oral) a los que se les confiere una indicación IB. En las guías americanas, por el contrario, tanto el clopidogrel como el prasugrel y el ticagrelor son considerados iguales en cuanto a indicación, y no se muestra una clara preferencia por ninguno de los tres, de modo que todos ellos mantienen un nivel de indicación IB.

El prasugrel y el ticagrelor tienen un inicio de acción más rápido y una mayor potencia que el clopidogrel, y han demostrado ser superiores al clopidogrel (73,74), como se expondrá más adelante. Cuando ninguno de estos dos agentes está disponible o están contraindicados, se debe administrar el clopidogrel (75).

Aunque la dosis óptima de clopidogrel no ha sido evaluada en el contexto de la ACTP primaria, parece que una dosis de 600 mg de carga con una dosis de mantenimiento de 150 mg al día por vía oral es superior a la administración de 300 mg

de carga con una dosis de mantenimiento de 75 mg al día por vía oral ya que la administración de una dosis alta de clopidogrel logra una inhibición más rápida del receptor de la ADP (45,75). Esto es consistente con la farmacocinética de clopidogrel, ya que en realidad se trata de un profármaco con una compleja vía de metabolismo para ser activado y que por tanto se debe administrar en dosis más altas y tan pronto como sea posible para que pueda ejercer su acción temprana en una situación de emergencia como es la ACTP primaria.

El uso conjunto de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el momento de la angioplastia puede considerarse de manera individual (y en eso coinciden ambas guías) según el caso, cuando hay gran cantidad de trombo o se ha realizado una inadecuada antiagregación plaquetaria al no administrar correctamente la dosis de carga del antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub> (76–82). Varios ensayos realizados sobre el uso del abciximab antes del uso rutinario de la doble antiagregación documentaron beneficios clínicos de su uso durante la angioplastia primaria en algunas ocasiones (83), pero no en todos los casos, ya que potencialmente aumenta el riesgo de hemorragia. Este hecho reafirma la idea de que no debe administrarse de forma rutinaria antes de la coronariografía. Actualmente no existe una posición clara sobre beneficio clínico de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en la ACTP primaria cuando la doble antiagregación está más que establecida (fundamentalmente con el uso de prasugrel o ticagrelor) pero, desde luego, lo que no parece que tenga ninguna base sólida es el valor de comenzar este tratamiento antes del procedimiento.

## FÁRMACOS ANTIACOAGULANTES

En cuanto al tratamiento anticoagulante, las recomendaciones son muy similares en las dos guías y ambas coinciden en qué se pueden administrar igualmente heparina no fraccionada (HNF), enoxaparina y bivalirudina con un nivel de evidencia I aunque con recomendaciones menos consistentes y, que el fondaparinux

no se recomienda en el contexto de la angioplastia primaria (84). La enoxaparina, se recomienda en las guías europeas con un nivel de evidencia IIb y recomendación B, pero no se menciona recomendación alguna en las guías americanas.

## **B. FIBRINOLISIS**

La fibrinólisis es una estrategia de reperfusión que tiene particular importancia en aquellos sitios donde la ACTP primaria no es accesible en los tiempos recomendados que se establecen en las guías. El beneficio de la fibrinólisis está bien establecido si se compara con placebo, ya que es capaz de evitar 30 muertes tempranas por cada 1000 pacientes tratados en las primeras 6 horas tras la aparición de los síntomas, sobre todo en los pacientes de alto riesgo y en los ancianos (85,86).

El tratamiento fibrinolítico se recomienda dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas si la ACTP primaria no se puede realizar dentro de los primeros 90-120 minutos del primer contacto con los servicios médicos. Cuando exista personal médico capacitado para analizar in situ el ECG, la terapia fibrinolítica debe iniciarse antes de llegar al hospital, con el objetivo de comenzar el tratamiento en los primeros 30 minutos. En los pacientes que llegan directamente al hospital por su propio pie, la fibrinólisis también debería realizarse en los primeros 30 minutos. No se menciona nada en las guías europeas al respecto, pero en las guías americanas se señala que en ausencia de contraindicaciones y cuando la ACTP primaria no está disponible, la fibrinólisis es razonable y por consenso puede administrarse en pacientes con infarto si hay evidencia clínica o electrocardiográfica entre las 12 y las 24 horas del inicio de los síntomas, con una gran área de miocardio en riesgo o inestabilidad hemodinámica aunque los beneficios en estos casos no están claramente establecidos (61,85,87–90).

## - MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA EN LA FIBRINOLISIS

### FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Existe evidencia suficiente de la eficacia de la aspirina cuando se ha realizado previamente fibrinólisis, como se demostró en el estudio ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*), donde se observaron beneficios aditivos al asociar aspirina y estreptoquinasa (91). En el estudio CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 28*), el clopidogrel añadido a la aspirina también redujo el riesgo eventos cardiovasculares en pacientes menores de 75 años que habían recibido fibrinólisis (92,93). En las guías europeas no se menciona cuanto tiempo debe continuarse este tratamiento, pero las guías americanas señalan que el tratamiento con aspirina debe continuarse de forma indefinida mientras que el tratamiento con clopidogrel debe ser mantenido al menos entre 14 días y un año tras el episodio (92). Prasugrel y ticagrelor no se han estudiado como terapia coadyuvante a la fibrinólisis y por tanto no deben ser administrados, aunque las guías americanas, en base a un subanálisis del estudio TRITON-TIMI 38 confieren una indicación IIa con nivel de evidencia B al prasugrel y en consecuencia, se podría utilizar como alternativa al clopidogrel en algunos casos (94).

El papel de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en la fibrinólisis no está claramente establecido (95).

### FÁRMACOS ANTIACOAGULANTES

La anticoagulación parenteral se ha usado ampliamente durante y después de la fibrinólisis, y se debe administrar un mínimo de 48 horas y preferiblemente durante el tiempo que dure la hospitalización sin exceder los 8 días. A pesar de un aumento del riesgo de hemorragia grave, los recientes estudios parecen indicar que se prefiere el uso de enoxaparina sobre la heparina no fraccionada en pacientes sometidos a fibrinólisis (96), aunque con dosis ajustada en aquellos pacientes de más de 75 años y con deterioro de la función renal para disminuir el

riesgo de hemorragias intracraneales. Por último, el fondaparinux demostró ser superior frente a placebo y HNF en prevención de muerte y reinfarto en pacientes que recibieron estreptoquinasa (84,97) pero solo en las guías americanas se menciona que el aclaramiento estimado de la creatinina debe ser  $>30$  ml/min (84). La bivalirudina no se ha estudiado con agentes específicos para la fibrinólisis, por lo tanto no hay evidencia de su utilización como complemento de la fibrinólisis.

### **C. ANGIOGRAFÍA DESPUÉS DE LA FIBRINOLISIS**

Tras la fibrinólisis, los pacientes deben ser trasladados a un centro con angioplastia primaria. En los casos en que la fibrinólisis haya fallado, o si hay evidencia de reoclusión o reinfarto con recurrencia de la elevación del segmentos ST, el paciente debe someterse a una angiografía inmediata de rescate (98), ya que la administración de una segunda fibrinólisis no ha demostrado ser beneficiosa. Incluso aunque la fibrinólisis tenga éxito (con resolución de más del 50% del segmento ST, presencia de arritmias de reperfusión o desaparición del dolor torácico), se recomienda la angiografía precoz de rutina si no hay contraindicaciones. Son varios los estudios que han demostrado que una angiografía de rutina post-fibrinólisis reduce las tasas de reinfarto e isquemia recurrente, en comparación con realizar la revascularización percutánea solamente en aquellos pacientes con isquemia severa espontánea o inducida y disfunción del ventrículo izquierdo (98–104). Un tema crucial es el tiempo que se debe retrasar la angiografía tras la fibrinólisis. Aunque hay una gran variación de este tiempo en los diferentes ensayos, parece que los beneficios se observaron cuando la angiografía de rutina era precoz tras la trombolisis (98–100), idealmente dentro de las primeras 24 horas, pero no en las primeras 2-3 horas después de la administración del tratamiento fibrinolítico (98–101,105,106).

Cuando la intervención coronaria percutánea va a hacerse diferida varias horas o días después de la fibrinólisis, debe administrarse doble antiagregación plaquetaria, en las mismas dosis que las utilizadas para la angioplastia primaria.

**D. REVASCULARIZACIÓN EN ENFERMEDAD MULTIVASO**

No se recomienda realizar angioplastia de los vasos no responsables del infarto en la fase aguda excepto en pacientes con shock cardiogénico o en pacientes con isquemia continua después de abrir la supuesta lesión culpable (45,107). Pero cuál es la mejor estrategia para estos pacientes todavía no está bien establecida. Entre las posibles estrategias, las dos que más se utilizan son el manejo conservador inicial del resto de lesiones una vez tratada la arteria culpable del infarto, y solo la revascularización de las otras arterias cuando hay síntomas o evidencia de isquemia en las pruebas de detección de isquemia, o bien la revascularización por etapas, mediante angioplastia o cirugía de derivación coronaria de las arterias no tratadas inicialmente varios días o semanas después de la ACTP primaria. En estos pacientes es muy importante el tiempo de duración de la doble antiagregación.

El número de pacientes que requieren cirugía de bypass coronario en la fase aguda del SCACEST es pequeño, pero puede estar indicada en pacientes con anatomía inadecuada para la angioplastia pero que tienen una arteria permeable susceptible de ser revascularizada, en pacientes en shock cardiogénico si la anatomía coronaria no es susceptible de angioplastia o en el caso de que aparezcan complicaciones mecánicas como consecuencia del infarto, o quizás más frecuentemente en los pacientes que se descubre de forma asociada una afectación del tronco distal o enfermedad multivaso. El tratamiento con doble antiagregación después de la cirugía tras un SCA debe reiniciarse tan pronto como sea posible, con AAS y prasugrel o ticagrelor preferibles al clopidogrel (Clase IIa, nivel de evidencia B) (108). Debe considerarse el riesgo de sangrado en relación con el riesgo isquémico, y en los pacientes de muy alto riesgo isquémico en los que la suspensión de la terapia antiagregante antes de la cirugía presentase un alto riesgo (por ejemplo, dentro de las primeras semanas después del implante de un stent), se ha sugerido cambiar antes de la cirugía a un antiagregante plaquetario reversible de vida media corta, pero no hay

ninguna evidencia clínica para apoyar este enfoque más allá de los estudios farmacohemodinámicos (109).

### **E. PACIENTES NO SUSCEPTIBLES DE REVASCULARIZACIÓN**

Los pacientes que se diagnostican en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas que no han sido revascularizados o los pacientes que se diagnostican más allá de 12 horas, deben recibir triple terapia con aspirina, clopidogrel y un anticoagulante (HNF, enoxaparina o fondaparinux) lo antes posible (92,110). Aunque ninguno de estos fármacos ha sido estudiado en este tipo particular de pacientes, el clopidogrel ha demostrado un beneficio consistente frente a placebo en pacientes con SCA independientemente de la estrategia de revascularización realizada (111). Como novedad, cabe señalar que el ticagrelor demostró ser superior al clopidogrel en pacientes con SCA que fueron asignados al azar para una estrategia no invasiva precoz, con una tendencia similar también en los que no fueron revascularizados durante el ingreso hospitalario.

#### **1.5.1.3. ATENCIÓN HOSPITALARIA**

Los pacientes con SCACEST deben ser ingresados preferentemente en una unidad coronaria con cuidados intensivos cardiacos o en una unidad equivalente supervisada tras el tratamiento de reperfusión. La organización deseable, la estructura y los criterios de la unidad de cuidados coronarios se describieron por la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2005 (112) y recientemente la Sociedad Española de Cardiología ha redactado su posicionamiento en este sentido (113).

La situación médica de cada paciente y las características de cada hospital determinan la duración de la estancia del mismo en la unidad coronaria, pero con los años ha habido una reducción progresiva de los días de ingreso en estas unidades tras un IAM, sobre todo después de la revascularización y en la era de la angioplastia primaria, sin que haya habido un aumento de la mortalidad (114,115). De hecho, el

alta temprana en los pacientes de bajo riesgo (dentro de 72 h) es factible y segura en pacientes con SCACEST no complicado y con ACTP con buenos resultados (115–117). Sin embargo, una corta estancia hospitalaria implica menor tiempo disponible para una adecuada educación del paciente y para la prescripción y titulación adecuada de los fármacos indicados en prevención secundaria, como pueden ser los antiagregantes.

### **A. EVALUACIÓN DEL RIESGO**

La evaluación del riesgo debe realizarse de manera temprana. Con el creciente uso de la ACTP primaria, la evaluación del riesgo de isquemia antes del alta se ha vuelto menos importante, ya que se supone que la lesión coronaria relacionada con el infarto ha sido tratada y estabilizada, y la presencia o ausencia de otras lesiones significativas en otras arterias ya se ha evaluado.

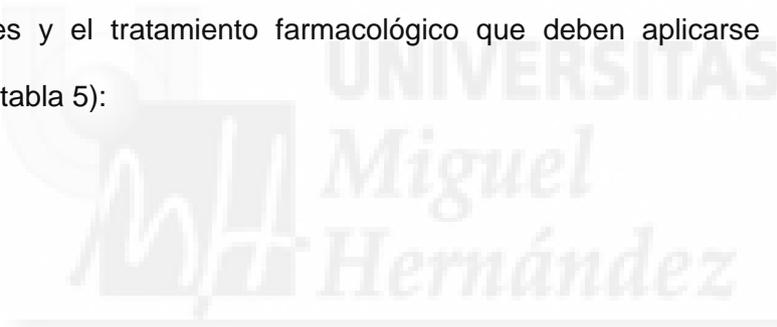
Se han desarrollado varias escalas de riesgo basadas en parámetros fácilmente identificables en el momento agudo, justo antes de la reperfusión (118–120). Aunque ya se ha mencionado antes, es importante recordar que los indicadores clínicos de alto riesgo en la fase aguda del infarto son la edad avanzada, la frecuencia cardíaca elevada, la hipotensión, la clase funcional según la escala de Killip-Kimbal > 1, el infarto de localización anterior, antecedentes de infarto previo, disfunción renal estimada por la elevación de la creatinina sérica y antecedentes de insuficiencia cardíaca. La presencia de arritmias malignas, el dolor torácico persistente o la angina de mínimos esfuerzos de aparición temprana también se asocian a peores resultados.

Antes del alta, deben determinarse todos los marcadores de riesgo metabólico basalmente y en ayunas, incluyendo el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL), los triglicéridos, la glucosa y la función renal. Dado que los niveles de LDL tienden a disminuir durante los primeros

días después de un infarto se recomienda que se midan tan pronto como sea posible durante el ingreso.

### **B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SCACEST**

La enfermedad coronaria es una enfermedad crónica y los pacientes que se han recuperado de un infarto están en riesgo de presentar nuevos eventos cardiacos además de muerte prematura. A pesar de que el tratamiento integral de estos pacientes es responsabilidad de los médicos de atención primaria, estas intervenciones tendrán una mayor probabilidad de ser implementadas si se inician durante la estancia hospitalaria. Es recomendable explicar la necesidad de un cambio en el estilo de vida y de tomar adecuadamente toda la medicación prescrita. En la siguiente tabla se resumen tanto los cambios en el estilo de vida como las intervenciones y el tratamiento farmacológico que deben aplicarse antes del alta hospitalaria (tabla 5):



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Active smokers with STEMI must receive counselling and be referred to a smoking cessation programme.	I	B	225
Each hospital participating in the care of STEMI patients must have a smoking cessation protocol.	I	C	-
Exercise-based rehabilitation is recommended.	I	B	232, 233
Antiplatelet therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.	I	A	237
In patients who are intolerant to aspirin, clopidogrel is indicated as an alternative to aspirin.	I	B	243
DAPT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCI.	I	A	109, 110
DAPT with aspirin and an oral ADP receptor antagonist must be continued for up to 12 months after STEMI, with a strict minimum of:	I	C	245–247, 283
• 1 month for patients receiving BMS	I	C	
• 6 months for patients receiving DES	IIb	B	
In patients with left ventricular thrombus, anticoagulation should be instituted for a minimum of 3 months.	IIa	B	344–346
In patients with a clear indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score ≥2 or mechanical valve prosthesis), oral anticoagulation must be implemented in addition to antiplatelet therapy.	I	C	-
If patients require triple antithrombotic therapy combining DAPT and OAC, e.g. because of stent placement and an obligatory indication for OAC, the duration of dual antiplatelet therapy should be minimized to reduce bleeding risk.	I	C	-
In selected patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered if the patient is at low bleeding risk.	IIb	B	262
DAPT should be used up to 1 year in patients with STEMI who did not receive a stent.	IIa	C	-
Gastric protection with a proton pump inhibitor should be considered for the duration of DAPT therapy in patients at high risk of bleeding.	IIa	C	256
Oral treatment with beta-blockers should be considered during hospital stay and continued thereafter in all STEMI patients without contraindications.	IIa	B	1, 266
Oral treatment with beta-blockers is indicated in patients with heart failure or LV dysfunction.	I	A	284–288
Intravenous beta-blockers must be avoided in patients with hypotension or heart failure.	III	B	266
Intravenous beta-blockers should be considered at the time of presentation in patients without contraindications, with high blood pressure, tachycardia and no signs of heart failure.	IIa	B	266
A fasting lipid profile must be obtained in all STEMI patients, as soon as possible after presentation.	I	C	-
It is recommended to initiate or continue high dose statins early after admission in all STEMI patients without contraindication or history of intolerance, regardless of initial cholesterol values.	I	A	267
Reassessment of LDL-cholesterol should be considered after 4–6 weeks to ensure that a target value of ≤1.8 mmol/L (70 mg/dL) has been reached.	IIa	C	270
Verapamil may be considered for secondary prevention in patients with absolute contraindications to beta-blockers and no heart failure.	IIb	B	276
ACE inhibitors are indicated starting within the first 24 h of STEMI in patients with evidence of heart failure, LV systolic dysfunction, diabetes or an anterior infarct.	I	A	279
An ARB, preferably valsartan, is an alternative to ACE inhibitors in patients with heart failure or LV systolic dysfunction, particularly those who are intolerant to ACE inhibitors.	I	B	280, 281
ACE inhibitors should be considered in all patients in the absence of contraindications.	IIa	A	289, 290
Aldosterone antagonists, e.g. eplerenone, are indicated in patients with an ejection fraction ≤40% and heart failure or diabetes, provided no renal failure or hyperkalaemia.	I	B	282

**Tabla 5.** Recomendaciones específicas del manejo agudo y crónico en las guías ESC 2012 en pacientes con SCACEST. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619.

## TERAPIA ANTIAGREGANTE

Aunque este tema se abordará más extensamente en la sección dedicada a los antiagregantes, es necesario mencionar que todos los pacientes que hayan presentado un SCACEST deberían recibir la combinación de aspirina con un inhibidor del receptor de la adenosina fosfato (ADP) tan pronto como sea posible. La aspirina debe utilizarse de forma indefinida, y las dosis recomendadas son las mismas que se han mencionado previamente.

## TERAPIA ANTICOAGULANTE

El papel de los anticoagulantes en prevención secundaria del SCACEST sigue siendo objeto de debate. La adición de un fármaco anticoagulante oral a la terapia estándar en pacientes con SCACEST con el objetivo de disminuir los eventos cardiovasculares se ha estudiado ampliamente en varios ensayos clínicos sin que ninguno haya demostrado un claro beneficio clínico sin presentar también un aumento de sangrado.

## BETABLOQUEANTES

El beneficio del tratamiento a largo plazo con betabloqueantes después de un infarto está bien establecido, aunque la mayoría de los ensayos son antiguos y fueron realizados antes de la era del tratamiento con angioplastia primaria. Aunque el uso temprano puede asociarse con un beneficio modesto en los pacientes estables hemodinámicamente, en la mayoría de los pacientes, sin embargo, es prudente esperar a que el paciente se estabilice antes de iniciar el tratamiento. En los ensayos actuales, en los que está bien establecida la realización de la ACTP primaria, el efecto beneficioso de la administración temprana de betabloqueantes antes de la reperfusión no está del todo claro (121,122).

## HIPOLIPEMIANTES

Los beneficios de las estatinas en prevención secundaria han sido ampliamente demostrados (123) y varios ensayos diseñados específicamente para ello han demostrado que existe más beneficio cuando se inicia el tratamiento con estatinas de manera precoz e intensiva (124,125).

El objetivo del tratamiento es una concentración de LDL inferior a 70 mg/dL. En función de los resultados derivados de los estudios más consistentes disponibles hasta ahora, se recomienda en las guías el uso de estatinas a dosis altas desde el inicio del

tratamiento, con atorvastatina a una dosis de 80 mg al día o con dosis de rosuvastatina de 20 mg al día (excepto que el paciente previamente las tolerase mal) (126). En los pacientes que se sospecha o se confirma la intolerancia a cualquier dosis de estatina, debe considerarse el tratamiento con ezetimiba.

### NITRATOS

El uso de nitratos en el infarto agudo de miocardio no se ha demostrado y por lo tanto no se recomienda su utilización de rutina, sin embargo, en la fase estable los nitratos pueden utilizarse para controlar los síntomas de angina.

### ANTAGONISTAS DEL CALCIO

No existe justificación para el uso de antagonistas del calcio en la fase aguda del infarto. En la fase crónica, el verapamilo puede ser útil para prevenir el reinfarto y la muerte, por lo que en aquellos pacientes en los que exista firme contraindicación a los betabloqueantes, los antagonistas del calcio son una opción razonable aunque deben usarse con precaución en pacientes con función ventricular izquierda reducida.

### IECAS

Está bien establecido que los IECA se deben administrar a los pacientes con una fracción de eyección por debajo del 40% o que han presentado insuficiencia cardíaca en las fases iniciales del infarto, preferiblemente durante las primeras 24 horas. Se sigue discutiendo si se deben dar los IECA a todos los pacientes o solo a los pacientes de alto riesgo.

Los pacientes que no toleran un IECA pueden ser tratados con un inhibidor del receptor de angiotensina II (ARA II) (127). Dos ensayos han evaluado los ARA II en el contexto de un SCACEST como alternativas a los IECA y en ninguno de los dos se demostró superioridad frente a éstos (128,129).

## ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

El bloqueo de los receptores de aldosterona, clásicamente con espironolactona, además de la terapia estándar, reduce sustancialmente el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (130).

El estudio EPHEBUS (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*) evaluó el tratamiento con eplerenona (un bloqueante selectivo del receptor de la aldosterona más moderno) en pacientes que habían presentado un infarto y tenían una fracción de eyección <40% y, o bien IC o bien DM y, tras una media de seguimiento de 16 meses, se observó una reducción relativa del 15% en la mortalidad total y una reducción del 13% en el compuesto de muerte y hospitalización por eventos cardiovasculares. Los resultados sugieren que el tratamiento con eplerenona puede ser considerado como alternativa a la espironolactona en este tipo de pacientes siempre que la función renal sea normal (131).

### **1.5.2 TRATAMIENTO DEL SCASEST**

En cuanto al tratamiento del SCASEST nos centraremos solo en la revascularización y el tratamiento médico hospitalario crónico, puesto que muchos de los puntos anteriores son similares en ambos síndromes.

#### **A. EVALUACIÓN DEL RIESGO**

La estratificación del riesgo debe realizarse lo antes posible para identificar rápidamente a los sujetos de alto riesgo y reducir el retraso en la realización de una estrategia invasiva precoz. No obstante, los pacientes con SCASEST constituyen una población muy heterogénea en cuanto al riesgo y el pronóstico, que va desde pacientes de bajo riesgo que se benefician de un tratamiento conservador postponiendo el abordaje invasivo selectivo para más adelante hasta pacientes de alto riesgo de muerte y episodios cardiovasculares a los que se debe derivar precozmente

para la realización de coronariografía con fines de revascularización. Las escalas de riesgo que se utilizan son las mismas que las utilizadas en el SCACEST.

La revascularización coronaria en los SCACEST alivia los síntomas, acorta el ingreso hospitalario y mejora el pronóstico. Las indicaciones y el momento para realizar la revascularización miocárdica y la elección del manejo más adecuado (angioplastia o cirugía) dependen de muchos factores, como el estado del paciente, la presencia de características que aumenten el riesgo, presencia de comorbilidades y la extensión y la gravedad de las lesiones identificadas por angiografía coronaria. El momento óptimo de la revascularización en los SCACEST se ha estudiado exhaustivamente. Debido a la heterogeneidad en los perfiles de riesgo, definir cuál es el mejor momento para realizar la estrategia invasiva puede variar en las diferentes cohortes de riesgo. Cada vez hay más evidencia del beneficio de la estrategia invasiva antes de 24 horas en pacientes con un perfil de riesgo elevado, y en las recientes guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2015 se resalta la superioridad del abordaje invasivo en el manejo del SCACEST, y se indica que el beneficio de esta estrategia en los ensayos efectuados en el pasado está subestimado, pues la generalización de la vía radial como vía de acceso arterial, los nuevos stents farmacoactivos y los nuevos antiagregantes podrían conllevar todavía mejores resultados. Se especifican claramente en una tabla los criterios considerados de riesgo muy alto, alto, intermedio y bajo. Además, a diferencia de las últimas guías europeas de revascularización miocárdica (132), la DM, la IR, la angina postinfarto y la revascularización previa se consideran criterios de riesgo intermedio, y no criterios secundarios de alto riesgo. Coincidiendo con la guía previa, hay recomendaciones detalladas para el abordaje invasivo en el SCACEST con cuatro posibles alternativas en función de los criterios de riesgo del paciente: inmediata (< 2 h), precoz (< 24 h), diferida (< 72 h) y selectiva (según el resultado de las pruebas no invasivas).

Habrán enfermedad multivascular en un 50% de los casos y en estos casos, la decisión de revascularizar de forma percutánea, mediante cirugía de derivación aorto-coronaria o revascularización combinada, debe basarse en el estado clínico y en la gravedad y la distribución de la enfermedad coronaria y de las características de las lesiones.

## **B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SCASEST**

Se recomienda la anticoagulación junto con la doble antiagregación con AAS y un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> como tratamiento de primera línea en la fase inicial de los SCASEST.

### TERAPIA ANTIAGREGANTE

Aunque este tema se abordará más extensamente en la sección dedicada a los antiagregantes, conviene recordar que el tratamiento con doble antiagregación está indicado en todos los pacientes que presenten un SCASEST tan pronto como sea posible, y la duración del tratamiento debe prolongarse a un año en todos los casos, salvo en algún caso muy concreto.

### TERAPIA ANTICOAGULANTE

Hay evidencia de que además del beneficio que aporta la inhibición plaquetaria la anticoagulación es efectiva, y que la combinación de ambas estrategias es más efectiva que cualquiera de los tratamientos por separado (133,134) por lo que la anticoagulación debe iniciarse de manera precoz aunque limitarse a la fase aguda, mientras que el doble tratamiento antiagregante se recomienda durante 12 meses, independientemente de que se haya realizado angioplastia o no e independientemente de si ha habido implante de algún stent o no. Aunque el tratamiento anticoagulante no debe prolongarse más allá de la fase aguda del SCASEST, una considerable proporción de pacientes (6-8%) con SCASEST tienen indicación de anticoagulación

oral a largo plazo debido a otras patologías, como la FA con riesgo embólico moderado a alto, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolismo venoso.

El tratamiento doble (es decir, AAS o clopidogrel más antagonista de la vitamina K) o triple (doble antiagregación plaquetaria más antagonista de la vitamina K) se asocia a un aumento de 3-4 veces de las complicaciones hemorrágicas mayores. La interrupción del tratamiento con antagonistas de la vitamina K puede exponer al paciente a un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos y aunque determinadas intervenciones, como por ejemplo la angioplastia, puedan ser difíciles e incluso imposibles de llevar a cabo con una anticoagulación completa, actualmente hay una tendencia a no suspender la anticoagulación oral y se prefieren realizar los procedimientos con un INR en los límites bajos (135), puesto que suspender la anticoagulación de forma completa aumenta marcadamente la mortalidad en pacientes con FA después de un SCASEST (136–138).

En el contexto agudo, pueden interrumpirse los antagonistas de la vitamina K del tratamiento habitual y ser sustituidos por fármacos anticoagulantes de administración por vía parenteral con el objetivo de cubrir la interrupción temporal de la anticoagulación oral, pero aunque ésta sea una práctica extendida en un gran número de hospitales, el riesgo de tromboembolismo continua siendo elevado (11), y dicha estrategia se basa más en pruebas circunstanciales que en ensayos clínicos aleatorizados que apoyen esta recomendación (139).

En el contexto crónico, el tratamiento debe tener una duración limitada dependiendo del contexto clínico, la implantación de un stent convencional o farmacoactivo y los riesgos isquémico o hemorrágico, evaluados por las clasificaciones de riesgo o las características basales, pero en las guías más recientes del año 2015, como novedad se acepta considerar los nuevos stents farmacoactivos como alternativa a los convencionales metálicos para los pacientes con alto riesgo de

hemorragia en los que se quiera restringir la doble antiagregación a 1 mes y, además, se incluyen indicaciones detalladas sobre el tratamiento antiagregante antes y después de la cirugía coronaria destacando que la recomendación de la doble antiagregación durante 12 meses es independiente de la estrategia de revascularización.

Respecto a la administración de fármacos anticoagulantes por vía parenteral en el momento agudo del SCASEST, según las guías europeas, la dosis fija diaria recomendada cuando se utiliza fondaparinux es de 2,5 mg, ya que parece que un nivel bajo de anticoagulación es suficiente para prevenir posteriores episodios isquémicos en la fase aguda del SCASEST en pacientes que están recibiendo en su mayoría doble tratamiento antiagregante con AAS y clopidogrel, y que incluso en algunos casos están recibiendo también tratamiento con inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa. Además, este bajo nivel de anticoagulación explica la reducción significativa en el riesgo de sangrado (140). La enoxaparina se usa habitualmente en el contexto del SCASEST a dosis de 1 mg/kg como inyección subcutánea a pesar de que los estudios que la avalan son menos consistentes que los del fondaparinux. La HNF se administra en el contexto de la angioplastia como bolo intravenoso normalmente ajustado por el peso. No se recomienda una heparinización continua después de completar el procedimiento.

En los últimos años, la bivalirudina se ha introducido como una interesante alternativa a la HNF puesto que produce una menor tasa de hemorragias mayores en los pacientes con SCA (sobre todo en los SCACEST), hecho que constituye su principal ventaja (141). Sin embargo, se han presentado datos contradictorios respecto a su uso como estrategia de anticoagulación, sobre todo en los casos en los que se va a realizar revascularización percutánea, puesto que aporta beneficios teóricos en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, pero preocupa el posible aumento del riesgo de trombosis del stent. En el reciente metaanálisis realizado por Veidoia et al

(142) y publicado en la Revista Española de Cardiología con el fin de determinar el beneficio de la bivalirudina sobre la HNF, se incluyeron 12 ensayos clínicos aleatorizados que mostraron una mortalidad a los 30 días del evento del 1,8% sin que se apreciaran diferencias entre ambos tratamientos (*hazard ratio* = 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,77-1,08;  $p=0,28$ ), con resultados similares entre los pacientes que presentaron SCACEST y SCASEST. La tasa de trombosis del stent fue significativamente superior en los casos en los que se había utilizado bivalirudina (*hazard ratio* = 1,42; intervalo de confianza del 95%, 1,09-1,83;  $p=0,008$ ), y aunque ésta se asoció a una reducción significativa de la tasa de hemorragias mayores (*hazard ratio* = 0,60; intervalo de confianza del 95%, 0,54-0,75;  $p<0,00001$ ), no se tradujo en un efecto favorable en la supervivencia. El uso de la bivalirudina sigue siendo controvertido y, probablemente porque los resultados de los estudios que se han realizado son ambiguos, actualmente su indicación no queda muy bien definida en las guías europeas más recientes (12).

### BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes a largo plazo se indican únicamente para pacientes con  $FEVI \leq 40\%$  (121,143–146). Aunque no se ha evaluado recientemente su eficacia en pacientes con SCASEST sin disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca y estudios observacionales indican que podrían no ser útiles a largo plazo (147), otros estudios indican que podrían ser beneficiosos tras el alta en ausencia de disfunción ventricular.

Se insiste en que los betabloqueantes no deben administrarse en pacientes con síntomas posiblemente relacionados con vasoespasmo coronario o el consumo de cocaína, ya que podrían favorecer el espasmo.

### HIPOLIPEMIANTES

Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a dosis elevadas tan pronto como sea posible o aumentar la intensidad del tratamiento de los pacientes que ya

estuvieran recibiendo estatinas a dosis de intensidad baja o moderada. La indicación se mantiene independientemente de los niveles basales de colesterol, y aunque no se recomiendan explícitamente objetivos terapéuticos concretos, sí se añade, como novedad en las guías del 2015, que se considere añadir un segundo hipolipemiante para los pacientes con cifras de colesterol-LDL $\geq$ 70 mg/dL pese a recibir la dosis máxima tolerada de estatinas, siendo por ahora la ezetimiba el fármaco que más se añade al tratamiento con estatinas, dado que esta recomendación se basa en los resultados del estudio IMPROVE-IT (148).

### NITRATOS

En pacientes con SCASEST la administración intravenosa de nitratos es más efectiva que los nitratos sublinguales en cuanto al alivio sintomático y la desaparición de la depresión del segmento ST (149). La dosis debe titularse hasta que los síntomas (angina o disnea) se reduzcan, a menos que se produzcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión).

### ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas de los canales de calcio son los fármacos de elección en la angina vasospástica. El diltiazem y el verapamilo muestran una eficacia similar en el alivio sintomático y parecen ser equivalentes a los bloqueadores beta (150,151) pero, a diferencia de los betabloqueantes parece que no hay un efecto de clase y sus beneficios en el pronóstico no están tan claros.

### IECAS

Se recomiendan los IECAS para pacientes con FEVI $\leq$ 40%, insuficiencia cardiaca, HTA o DM.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II son una alternativa en caso de intolerancia a los IECA, como sucede en los pacientes que con IECA presentan tos.

## ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Están indicados los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en pacientes con FEVI $\leq$ 35% e insuficiencia cardiaca o DM, sin disfunción renal o hiperpotasemia, aunque podría considerarse una FEVI $\leq$  40% como umbral de tratamiento. La terapia con eplerenona se ha demostrado para reducir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes después del SCA (130,131,152).

## RANOLAZINA

La ranolazina que reduce la sobrecarga en la isquemia, no redujo los eventos cardíacos mayores en comparación con el placebo en la eficiencia en el estudio MERLIN, aunque sí redujo la tasa de isquemia recurrente (153). Al igual que los fármacos antagonistas del calcio, la ranolazina puede considerarse en pacientes que no pueden ser adecuadamente revascularizados y tienen angina residual.

## **1.6 ANTIAGREGACIÓN**

La identificación del SCA como un proceso aterotrombótico ha dado un papel predominante a las plaquetas en la enfermedad cardiovascular (154). La eficacia de la antiagregación plaquetaria en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares es un hecho establecido y comprobado en numerosos estudios, y uno de los aspectos que más ha cambiado en los últimos años. Después de más de una década en la que la doble antiagregación que acompañaba al tratamiento del infarto (angioplastia primaria o fibrinólisis) era AAS más el clopidogrel, actualmente la presencia de otros antiagregantes, como el prasugrel y el ticagrelor, aportan nuevas opciones para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes (48). Estos otros fármacos antiagregantes son más potentes, eficaces y seguros y producen una más rápida y mayor inhibición de la plaqueta que el clopidogrel. La incorporación de estos fármacos antiagregantes a la práctica clínica ha cambiado de manera importante el manejo terapéutico actual de los pacientes con SCA como se ha demostrado en las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica (155).

### 1.6.1. CLOPIDOGREL

Desde hace más de una década se sabe que la eficacia del clopidogrel, al tratarse de un profármaco, se ve limitada por la lenta y variable transformación en metabolito activo, produciendo una modesta y variable inhibición plaquetaria, además que la irreversibilidad de acción produce un aumento del riesgo de sangrado y de un mayor riesgo de trombosis del stent e IAM, quedando un riesgo trombótico residual en los pacientes con pobre respuesta al fármaco.

El receptor de la adenosina fosfato P2Y<sub>12</sub> se expresa en la superficie de la plaqueta, siendo esencial para la hemostasia primaria (156,157). El clopidogrel lo inhibe de manera muy variable en distintos pacientes y algunos de ellos responden muy escasamente o incluso son resistentes, de ahí la intensa investigación para desarrollar nuevos antiagregantes de este grupo.

Han sido numerosos los ensayos que han estudiado los beneficios del clopidogrel añadido a la AAS en el contexto del SCASEST, pero cabe mencionar el estudio CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), que se centró en una amplia cohorte de pacientes ingresados con SCA en hospitales que no realizaban angioplastias de manera bastante frecuente, y se realizó una distribución aleatoria a recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg/día, seguidos de 75 mg/día) más AAS o a solo AAS durante 3 a 12 meses, con una duración media del estudio de 9 meses. En el grupo del clopidogrel, la reducción de los eventos mayores comenzó a las pocas horas de la asignación aleatoria, alcanzando una *Hazard ratio (HR)* del 21% a los 30 días, y entre el primer mes y el final del estudio (a los 9 meses), se produjo una *HR* adicional del 18%. Los pacientes con revascularización previa obtuvieron un beneficio mayor, con una *HR* de eventos primarios del 44%. El estudio CURE representó un avance significativo en el tratamiento de los SCA al sugerir que el clopidogrel debe iniciarse en el momento del diagnóstico de un SCA y continuarse al

menos durante un mes, aunque posteriormente se ha establecido que el beneficio de la doble antiagregación en el SCASEST se prolonga hasta el año (111).

Tras varios ensayos que estudiaron el beneficio del clopidogrel en poblaciones de pacientes con SCASEST, en el año 2005 se publicaron los estudios COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*) (92) y CLARITY (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Infarction Therapy*) (93) que estudiaron específicamente a pacientes con SCACEST. El estudio COMMIT evaluó el efecto del clopidogrel comparado con placebo en adición al AAS en pacientes con SCACEST no tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo, y mostró una reducción significativa de un 9% del objetivo combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular en los pacientes tratados con clopidogrel. El estudio CLARITY también evidenció un beneficio del tratamiento concomitante con clopidogrel en pacientes con SCACEST tratados con fibrinólisis, y mostró una reducción del objetivo combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular. El estudio PCI-CLARITY (158) analizó a los pacientes sometidos a intervencionismo coronario (entre 2 y 8 días después de la fibrinólisis) y obtuvo datos concordantes con los generales del estudio, con una reducción significativa del objetivo primario (el 7,5 frente al 12%;  $p=0,008$ ). Estos estudios han contribuido a establecer la indicación del clopidogrel en la cardiopatía isquémica aguda y concretamente en el SCACEST, si bien muchas veces de forma indirecta y, en el campo concreto de la ACTP primaria como recomendación de clase I y nivel de evidencia C, pues ningún ensayo clínico de gran tamaño ha estudiado el beneficio del clopidogrel en este subgrupo y la información procede, como hemos mostrado, de estudios de pacientes con SCACEST y fibrinólisis, subestudios de pacientes que acabaron en angioplastia o estudios que analizaron diferentes cargas del fármaco (45). Pese a ser uno de los antiagregantes más utilizado y mejor estudiado en el SCA, los grandes problemas del fármaco, como la variabilidad de su respuesta, un inicio de acción lento incluso con dosis altas de carga y una absorción impredecible han

desembocado en la necesidad de encontrar inhibidores de P2Y<sub>12</sub> mejores como el prasugrel y el ticagrelor.

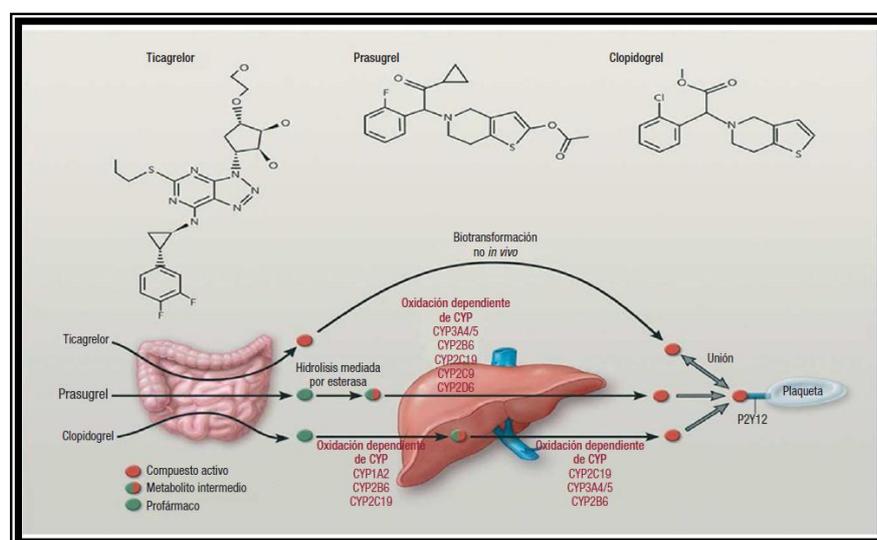
### 1.6.2. NUEVOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ADP P2Y<sub>12</sub>

Actualmente tenemos dos nuevos inhibidores del P2Y<sub>12</sub> bien desarrollados y conocidos, además de otros nuevos antiagregantes en distintas fases de investigación. Las alternativas de las que disponemos en la actualidad, ya ampliamente utilizados, son el prasugrel y el ticagrelor.

#### 1.6.2.1. PRASUGREL

##### A. FARMACOCINÉTICA

El prasugrel es una tienopiridina y, como el clopidogrel, es un profármaco, pero a diferencia de este muestra una rápida y casi completa absorción tras la ingestión oral de su dosis de carga. Se metaboliza inmediatamente a su forma activa, que se une irreversiblemente al receptor de ADP P2Y<sub>12</sub> de las plaquetas durante toda la vida de las mismas, produciendo una inhibición de la activación plaquetaria y una posterior disminución de la agregación de éstas. En la figura 3 puede verse que el prasugrel se metaboliza de forma más efectiva que el clopidogrel, lo cual le confiere mayor efecto antiagregante y menor variabilidad en la respuesta plaquetaria, al ser mayor la cantidad de metabolito activo que llega a las plaquetas (159).



**Figura 3.** Biotransformación y modo de actuación del clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2010;10:12D-22D.

## **B. EVIDENCIA CIENTÍFICA**

El estudio JUMBO-TIMI 26 (*Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally-TIMI 26 trial*) se realizó con la finalidad de la búsqueda de la dosis adecuada de prasugrel y constituyó el antecedente del estudio más importante realizado con prasugrel, el TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), publicado en el año 2007 (73). En él se incluyeron a 13.608 pacientes con SCA de moderado-alto riesgo, con ACTP programada a los que se aleatorizó a recibir prasugrel (60 mg de dosis de carga, seguida de 10 mg diarios como dosis de mantenimiento), o clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día) durante 6 a 15 meses. El objetivo primario de eficacia era el combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal o ictus. El objetivo primario de seguridad fue el sangrado mayor. El prasugrel mostró un beneficio clínico neto sobre el clopidogrel, con un objetivo primario que ocurrió en el 9,9% de los pacientes con prasugrel frente al 12,1% de los pacientes que recibieron clopidogrel (*Riesgo relativo (RR)*=0,81; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,73-0,90;  $p<0,001$ ), con un número de pacientes que es necesario tratar (NNT)=46. La hemorragia mayor ocurrió en el 2,4% de los pacientes con prasugrel frente al 1,8% de los pacientes con clopidogrel ( $RR=1,32$ ; IC del 95%, 1,03-1,68;  $p<0,03$ ), NNT=167. El prasugrel disminuyó significativamente el riesgo de IAM nuevo o recurrente (el 7,4 frente al 9,7%;  $p<0,001$ ), espontáneo o relacionado con la angioplastia y de cualquier tamaño, incluyendo los producidos durante el periodo de mantenimiento (160) y la trombosis del stent (el 1,1 frente al 2,4%;  $p<0,001$ ) comparado con clopidogrel. Este beneficio se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento. Sin embargo, se comprobó un incremento del sangrado mayor, incluido el sangrado fatal (el 0,4 frente al 0,1%;  $p<0,002$ ). La mortalidad total y el ictus no difirieron significativamente entre los dos grupos de tratamiento. El beneficio del prasugrel fue particularmente llamativo en los pacientes diabéticos (161), así como en el SCACEST, como se demuestra en un

subestudio del ensayo TRITON, analizando la cohorte de 3.534 pacientes con SCA con SCACEST (94). En ambos casos el beneficio no se acompañó de aumento del sangrado mayor. Aunque el estudio TRITON-TIMI 38 demostró una reducción del riesgo de IAM y trombosis del stent, se objetivó también un aumento del sangrado mayor, incluido un pequeño pero estadísticamente significativo incremento de la hemorragia fatal (3 episodios cada 1.000 pacientes tratados). Tres subgrupos mostraron especial predisposición al sangrado: los ancianos, los pacientes con bajo peso y los que habían tenido previamente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) y se concluye así que se debería evitar el empleo de prasugrel en estos pacientes. Considerando la población de ancianos (>75 años) y pacientes de bajo peso (<60 kg), los datos de farmacocinética indican que en estos pacientes la reducción de la dosis de prasugrel de 10 a 5 mg de mantenimiento limitaría el riesgo de sangrado, pero aún así, en los ancianos se recomienda no utilizar el prasugrel, salvo que sean diabéticos o con IAM previo, en cuyo caso se empleará la mitad de la dosis. La ficha técnica del prasugrel sugiere que podría utilizarse una dosis de mantenimiento más baja de 5 mg al día en pacientes con algo riesgo de sangrado, pero esta dosis no se ha estudiado de manera prospectiva.

Un pequeño número de pacientes en el estudio TRITON-TIMI 38 fue sometido a cirugía de revascularización coronaria. En este grupo, la frecuencia de sangrado mayor fue 4 veces superior con prasugrel que con clopidogrel (el 13,4 frente al 3,2%,  $p<0.001$ ), lo que indica que la prevención en pacientes que van a ser sometidos a cirugía debe ser incluso mayor que con el clopidogrel. Este es uno de los principales motivos por los cuales la estrategia de administrar sistemáticamente prasugrel en el servicio de urgencias a los pacientes con SCA sin conocer previamente la anatomía coronaria debería evitarse en los pacientes con SCASEST. El estudio TRITON-TIMI 38 ha demostrado beneficio de la terapia dual antiagregante más allá de los hasta ahora 12 meses establecidos, y lo amplía hasta los 15 meses pero, ni en este ni en otros

estudios más recientes se ha conseguido aclarar si la doble terapia antiagregante debe mantenerse más allá de un año en el SCA, debido al incremento asociado de desarrollo de sangrado mayor.

La evidencia disponible demuestra que el prasugrel presenta un perfil de eficacia superior al del clopidogrel en el tratamiento del SCA, sobre todo con elevación del ST, y así lo recogen las guías de práctica clínica del manejo de estos síndromes, que relegan a un segundo puesto al clopidogrel (45).

### **C. INDICACIONES**

Sin duda el prasugrel representa un avance en la terapia antiplaquetaria del SCA y un análisis riguroso del estudio TRITON-TIMI 38 avala su empleo en:

1. Pacientes con SCA con alta probabilidad de ACTP después de la coronariografía, sobre todo si son diabéticos, con mayor riesgo isquémico que de sangrado: SCACEST y SCASEST, teniendo en cuenta que en pacientes con bajo peso (<60 kg) se empleará la mitad de la dosis de mantenimiento y en pacientes ancianos (>75 años) sólo se utilizará si tienen alto riesgo isquémico (por ejemplo si son diabéticos o ya tuvieron un IAM previo). Estaría contraindicado en pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio.

#### **1.6.2.2. TICAGRELOR**

##### **A. FARMACOCINÉTICA**

El ticagrelor es un inhibidor del receptor de ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub>. Su mecanismo de acción es único, es el primer inhibidor oral reversible y dependiente de la dosis del P2Y<sub>12</sub> puesto que no es un profármaco. El inicio de acción es muy rápido, menos de 60 minutos y su efecto desaparece pronto tras la retirada del mismo. Tiene una vida media de 12 horas y produce una inhibición plaquetaria más rápida y mayor que el clopidogrel y con menor variabilidad. No se han constatado pacientes «no respondedores» a dosis elevadas hasta la fecha. El ticagrelor tiene, sin embargo, un

inconveniente práctico en la dosificación, y es que debe administrarse en dos dosis diarias.

## **B. EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Primero el estudio DISPERSE (*Dose confirmation Study assessing anti-Platelet Effects of AZD6140 vs clopidogrel in non-ST-segment Elevation myocardial infarction*) y después el estudio DISPERSE-2 (*Dose confirmation Study assessing anti-Platelet Effects of AZD6140 vs clopidogrel in non-ST-segment Elevation myocardial infarction-2*) demostraron que el ticagrelor produce inhibición de la agregación plaquetaria más precoz y mayor que el clopidogrel en pacientes con SCA. Además, el ticagrelor alcanza una mayor inhibición de la agregación plaquetaria en los pacientes previamente tratados con clopidogrel sin aumento en la incidencia de sangrado entre ticagrelor y clopidogrel. Pero la evidencia actualmente disponible sobre el ticagrelor se fundamenta en el estudio PLATO (*PLatelet inhibition And Patient Outcomes*) (74), donde se evaluó la superioridad del ticagrelor comparado con el clopidogrel en la prevención de complicaciones cardiovasculares en un amplio espectro de pacientes con SCA. Se incluyeron a 18.624 pacientes con SCACEST e intención de ACTP primaria (38%) y con SCASEST y ACTP o tratamiento médico (62%). En las primeras 24 horas del episodio agudo se los aleatorizó a doble ciego a recibir una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas, o una dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día durante 6 a 12 meses. El objetivo primario de eficacia era el combinado de muerte cardiovascular, IAM e ictus a los 12 meses y el primario de seguridad, la incidencia total de hemorragia mayor utilizando una nueva clasificación propia del estudio y la ya conocida escala TIMI. El objetivo primario de eficacia ocurrió de forma significativamente menor en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (el 9,8 y el 11,7%;  $RR=0,84$ ; IC del 95%, 0,77-0,92;  $p<0,001$ ), con una reducción del  $RR$  del 16%. Las diferencias entre las dos terapias se produjeron en los

primeros 30 días de tratamiento y se mantuvieron todo el periodo de seguimiento. El ticagrelor disminuyó también de forma significativa los objetivos de eficacia secundarios predefinidos como la muerte cardiovascular (el 4 frente al 5,1%;  $RR=0,79$ ; IC del 95%, 0,69-0,91;  $p=0,001$ ) o el IAM (el 5,8 frente al 6,9%;  $RR=0,84$ ; IC del 95%, 0,75-0,95;  $p=0,005$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de ictus entre los dos grupos de tratamiento. La incidencia de trombosis del stent fue menor con ticagrelor que con clopidogrel (1,3 frente a 1,9%;  $RR=0,67$ ; IC del 95%, 0,5-0,91;  $p<0,009$ ). Asimismo, la mortalidad por cualquier causa disminuyó significativamente con ticagrelor (el 4,5 frente al 5,9%;  $p<0,001$ ), lo que implica una disminución absoluta de la mortalidad total del 1,4% y una reducción del  $RR$  del 22%. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragias mayores consideradas de forma global. Sin embargo, en el grupo de ticagrelor hubo mayor incidencia de hemorragias no relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (el 4,5 frente al 3,8%;  $p=0,03$ ), incluidas las hemorragias fatales intracraneales (el 0,1 frente al 0,01%;  $p=0,02$ ). El hallazgo más significativo del estudio es la reducción de la mortalidad total con ticagrelor, hecho que no se había visto con un nuevo antiagregante desde hacía más de 20 años. Los resultados del subanálisis de la cohorte de 8.430 pacientes con SCACEST e intención de ACTP primaria demuestran también la ventaja del ticagrelor sobre el clopidogrel ya que el objetivo primario de eficacia disminuyó significativamente un 15% con ticagrelor (el 9,3 frente al 11%;  $RR=0,85$ ;  $p<0,02$ ) sin incremento en el sangrado mayor, resultando un NNT de 59. La incidencia de trombosis definitiva del stent fue significativamente menor con ticagrelor que con clopidogrel (el 1,6 y el 2,5%;  $p<0,01$ ) y la mortalidad total disminuyó un 18% ( $p=0,04$ ). Lo mismo ocurre con los 13.408 pacientes del estudio PLATO en los que se planificó estrategia invasiva tanto en SCACEST como en SCASEST (162).

Los beneficios del ticagrelor frente al clopidogrel para los pacientes diabéticos también se estudiaron en un análisis específico del estudio PLATO (163). En ese

estudio se incluyeron a 18.624 pacientes, 4.662 de ellos diabéticos (25%), y en dicho subgrupo el ticagrelor mostró tendencia a reducir la incidencia combinada de eventos cardiovasculares. Por otro lado, en el análisis sobre el efecto del ticagrelor en función de la concentración de glucohemoglobina ( $HbA_{1c}$ ) en el momento de la inclusión en el estudio, el ticagrelor redujo de manera significativa la incidencia de eventos cardiovasculares entre los pacientes con cifras de  $HbA_{1c}$  por encima del valor medio y, de nuevo, sin un incremento significativo en la tasa de hemorragias (el 12,3 y el 12,6%;  $RR=0,98$ ; IC 95%, 0,86–1,12;  $p=0,08$ ).

El ticagrelor, puesto que produce mayor inhibición plaquetaria que el clopidogrel, se acompaña de un incremento de sangrado pero, el hecho de que la reversibilidad de su acción se produzca en un periodo de tiempo más corto le confiere una especial ventaja en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía. El estudio PLATO indicó una tendencia a mayor frecuencia de ictus hemorrágico con ticagrelor y se asoció a otros efectos adversos no vistos con clopidogrel o prasugrel, como elevación de ácido úrico y creatinina, incremento de la frecuencia de disnea (13,8 frente a 7,8%;  $p<0,001$ ) y bradiarritmias como pausas > 3 segundos (5,8 frente a 3,6%;  $p<0,01$ ). Sin embargo, ninguno de ellos fue grave y muy pocos pacientes tuvieron que abandonar el fármaco por estos motivos. La disnea desaparecía en una semana y las bradiarritmias, siempre asintomáticas, no se presentaron más allá de un mes de evolución.

Un dato que parece interesante destacar es el hecho de que, en el seguimiento se pudo observar que la reducción de la aparición de eventos de eficacia con ticagrelor parecía incrementarse con el tiempo, lo que indica que el mayor beneficio clínico se podría obtener con el tratamiento a largo plazo. En esta línea se diseñó el estudio PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*), partiendo de que el potencial beneficio de la

terapia con doble antiagregación más allá del año tras el IAM no había sido establecido todavía. Los autores investigaron la eficacia y la seguridad del ticagrelor dividiendo aleatoriamente en tres grupos, y a doble ciego, a 21.162 pacientes que habían presentado un IAM entre uno y tres años antes a ticagrelor a una dosis de 90 mg dos veces al día, ticagrelor a dosis de 60 mg dos veces al día, o a placebo. Todos los pacientes estaban recibiendo una dosis baja de AAS y fueron seguidos durante una mediana de 33 meses. Las dos dosis de ticagrelor redujeron, comparadas con placebo, la tasa del objetivo primario de eficacia (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ictus), con tasas de Kaplan-Meier a 3 años de 7,85% en el grupo de ticagrelor 90 mg dos veces al día, 7,77% en el grupo que recibió 60 mg de ticagrelor dos veces al día, y 9,04% en el grupo placebo (*HR* para 90 mg de ticagrelor frente a placebo 0,85; IC 95% 0,75-0,96;  $p=0,008$ ; *HR* para 60 mg de ticagrelor vs placebo 0,84; IC 95% 0,74-0,95;  $p=0,004$ ). Las tasas de sangrado mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor (2,60% con 90 mg, [*HR* 2,69 (1,96–3,70)] y 2,30% [*HR* 2,32 (1,68-3,21)] con 60 mg) que con placebo (1,06%) ( $p < 0,001$  para cada dosis frente a placebo); las tasas de hemorragia o sangrado mortal en los tres grupos fueron 0,63%, 0,71% y 0,60%, respectivamente. Ante estos hallazgos, podría afirmarse que la evidencia del uso del ticagrelor en pacientes con un IAM se extiende más del año de evolución, ya que el tratamiento con ticagrelor es capaz de reducir significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, IAM o ictus, a pesar del incremento en el riesgo de sangrado mayor (164).

### **C. INDICACIONES**

El ticagrelor se perfila como uno de uno de los fármacos de elección inicial, junto con la aspirina, en todos los pacientes que ingresan con SCA y en particular:

1. En los pacientes de los que se conoce la anatomía coronaria y precisan cirugía cardiaca. Si estos pacientes están recibiendo clopidogrel o prasugrel, parece indicado sustituirlos por ticagrelor 5-7 días antes de la cirugía.

2. Por otra parte, parece prudente evitar el ticagrelor en los pacientes con elevado riesgo de sangrado o con antecedentes de hemorragia intracraneal, broncopatía crónica grave, insuficiencia renal grave o bradiarritmias graves sin la protección de un marcapasos.

### **1.6.2.3. INDICACIONES ACTUALES DE LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES**

#### **A. INDICACIONES EN SCACEST**

Las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del SCACEST (45), como ya se ha comentado previamente, favorecen el uso del prasugrel y el ticagrelor frente al uso del clopidogrel en pacientes con SCA que van a ser sometidos a angioplastia primaria. La asociación entre AAS y un inhibidor del receptor del ADP tiene una indicación IB si el inhibidor del receptor del ADP es uno de los dos nuevos agentes, ya sea prasugrel o ticagrelor pero la indicación es IC si se trata del clopidogrel, reservándolo de esta forma sólo a aquellos casos en los cuales los nuevos antiagregantes no estén disponibles o estén contraindicados (73,165).

Respecto a las dosis recomendadas las indicaciones son las siguientes:

- En el caso de la **aspirina**, se recomienda una dosis de carga de entre 150 y 300 mg si la administración es vía oral ó bien de 80 a 150 mg si la administración es intravenosa, seguida de una dosis de mantenimiento de entre 75 y 100 mg al día vía oral (Indicación IB).
- El **clopidogrel**, se recomienda administrar una dosis de carga de 600 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día vía oral (Indicación IC).
- El **prasugrel**, debe ser administrado con una dosis de carga de 60 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg al día vía oral, pero si el paciente tiene un peso menor de 60 Kg la dosis de mantenimiento debe

reducirse a 5 mg al día vía oral, y si el paciente tiene más de 75 años el prasugrel no debería ser administrado aunque en caso de serlo la dosis también debería reducirse a 5 mg al día (Indicación IB).

- El **ticagrelor** se recomienda con una dosis de carga de 180 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día (Indicación IB).

El tratamiento con doble antiagregación en el SCACEST según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de práctica clínica del año 2012 se muestran en la tabla 6:

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Antiplatelet therapy</b>			
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B	133, 134
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A	135, 136
• Prasugrel in clopidogrel-naïve patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B	109
• Ticagrelor:	I	B	110
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C	-
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout therapy if there is angiographic evidence of massive thrombus, slow or no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	-
Routine use of a GP IIb/IIIa inhibitor as an adjunct to primary PCI performed with unfractionated heparin may be considered in patients without contraindications.	IIb	B	137–141
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	127, 128, 137, 142
Options for GP IIb/IIIa inhibitors are (with LoE for each agent):			
• Abciximab		A	137
• Eptifibatid (with double bolus)		B	138, 139
• Tirofiban (with a high bolus dose)		B	140, 141
<b>Anticoagulants</b>			
An injectable anticoagulant must be used in primary PCI.	I	C	-
Bivalirudin (with use of GP IIb/IIIa blocker restricted to bailout) is recommended over unfractionated heparin and a GP IIb/IIIa blocker.	I	B	124
Enoxaparin (with or without routine GP IIb/IIIa blocker) may be preferred over unfractionated heparin.	IIb	B	122
Unfractionated heparin with or without routine GP IIb/IIIa blocker must be used in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin.	I	C	I
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B	118
The use of fibrinolysis before planned primary PCI is not recommended.	III	A	127, 143

**Tabla 6.** Recomendaciones específicas sobre la medicación antitrombótica antes de la angioplastia primaria en la guía ESC 2012 en pacientes con SCACEST. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619.

## **B. INDICACIONES EN SCASEST**

Según las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del SCASEST las recomendaciones en el manejo de antiagregantes son (12):

- En el caso de la **aspirina**, se recomienda una dosis de carga de entre 150 y 300 mg si la administración es vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de entre 75 y 100 mg al día vía oral a largo plazo e independientemente de la estrategia de tratamiento (Indicación IA).
- Se debe añadir un **inhibidor del receptor de ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub>** lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses salvo que haya contraindicaciones, como por ejemplo, riesgo excesivo de sangrado (Indicación IA).
- Se recomienda **clopidogrel** con una dosis de carga de 300 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg al día vía oral en los pacientes en los que no pueda administrarse prasugrel o ticagrelor (Indicación IA) y una dosis de carga de 600 mg vía oral en los pacientes programados para estrategia invasiva cuando no se pueda administrar ticagrelor o prasugrel (Indicación IB).
- Se recomienda **prasugrel** con una dosis de carga de 60 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg al día vía oral en pacientes que no hayan tomado previamente inhibidores del receptor de ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub> si se conoce la anatomía coronaria y vayan a someterse a angioplastia, especialmente en pacientes diabéticos salvo que exista riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida del paciente (Indicación IB).
- Se recomienda **ticagrelor** con una dosis de carga de 180 mg vía oral seguida de una dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día en todos los pacientes con un riesgo moderado o alto de episodios isquémicos independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso en aquellos pacientes pretratados con clopidogrel (Indicación IB).

El tratamiento con doble antiagregación en el SCASEST según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de práctica clínica publicadas en castellano en la Revista Española de Cardiología en Diciembre del año 2015 se muestran en la tabla 7:

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Tratamiento antiagregante oral</b>			
Se debe administrar AAS a todo paciente sin contraindicaciones, con una dosis oral de carga <sup>d</sup> de 150-300 mg (para pacientes no pretratados con AAS) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	129-132
Se debe añadir al AAS un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como exceso riesgo de sangrado	I	A	137,148, 153
• Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día), si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	153
• Se recomienda prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg/día) para pacientes que vayan a someterse a ICP si no hay contraindicaciones <sup>e</sup>	I	B	148,164
• Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg/día) para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B	137
Se puede considerar un régimen de inhibición de P2Y <sub>12</sub> acortado a 3-6 meses tras el implante de SLF en pacientes con alto riesgo hemorrágico	IIb	A	187-189, 192
No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B	164
<b>Tratamiento antiagregante intravenoso</b>			
Se debe considerar el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa durante la ICP en situaciones de rescate o complicaciones trombóticas	IIa	C	
Se puede considerar la administración de cangrelor a pacientes no pretratados con un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> que van a someterse a ICP	IIb	A	158-161
No se recomienda administrar inhibidores de la GPIIb/IIIa a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	A	198,199
<b>Inhibición de P2Y<sub>12</sub> a largo plazo</b>			
Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> además de AAS durante más de 1 año tras una cuidadosa evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente	IIb	A	184,186
<b>Recomendaciones generales</b>			
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/ hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/ corticoides o dos o más de los siguientes factores: edad ≥ 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , uso crónico de alcohol)	I	B	208,209
Para pacientes en tratamiento con inhibidores de P2Y <sub>12</sub> que requieren cirugía mayor no cardíaca ni urgente <sup>f</sup> , se debe considerar un aplazamiento de la cirugía durante al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días para prasugrel, si es clínicamente viable, excepto cuando el paciente tiene alto riesgo de eventos isquémicos	IIa	C	
<b>Recomendaciones</b>			
En caso de procedimiento quirúrgico no cardíaco que no se puede aplazar o de complicación hemorrágica, se puede considerar la interrupción de la inhibición de P2Y <sub>12</sub> tras un mínimo de 1 o 3 meses desde la ICP con SM o SLF de nueva generación respectivamente	IIb	C	

**Tabla 7.** Recomendaciones específicas sobre la inhibición en la guía ESC 2015 en pacientes con SCASEST. *Rev Esp Cardiol. 2015; 68(12) 1125.e1-e64.*

#### **1.6.2.4. INTERCAMBIO ENTRE ANTIAGREGANTES O SWITCH**

El switch se basa en la sustitución de un antiagregante por otro durante el primer año de tratamiento tras un SCA, por razones muy diversas. En la actualidad se realiza con gran variabilidad en la práctica clínica habitual, lo que hace que se cuestione cuáles son las razones que motivan el cambio y qué factores hacen que sea preferible el uso de un antiagregante u otro en un determinado paciente.

Clásicamente el tratamiento combinado con AAS y clopidogrel ha sido la estrategia más utilizada para el tratamiento del SCA, pero ciertas deficiencias del clopidogrel, como la amplia variabilidad en la respuesta de la inhibición plaquetaria, que ésta se vea afectada por diversas variables clínicas, las variaciones genéticas implicadas en su activación, y las interacciones entre fármacos han contribuido a que en numerosas ocasiones haya que sustituir a este fármaco por otros más potentes porque la respuesta al clopidogrel pueda ser subóptima (166).

El prasugrel y el ticagrelor son dos inhibidores de los receptores P2Y<sub>12</sub> orales de nueva generación que tienen efectos antiplaquetarios más potentes que los del clopidogrel, y por consiguiente se asocian con una mayor reducción de las recurrencias isquémicas en pacientes con SCA, y con una disminución del riesgo de trombosis del stent tras una coronariografía. Los beneficios que presentan ambos fármacos sobre los efectos del clopidogrel hacen que el cambio a uno de ellos en pacientes con SCA o revascularizados mediante stents coronarios de manera programada pueda ser mejor que continuar con la misma pauta de clopidogrel en determinadas circunstancias (167).

Un obstáculo importante para el uso generalizado de los nuevos antiagregantes ha sido que muchos pacientes ya han recibido tratamiento previo con clopidogrel cuando quiere administrarse uno de ellos, ya que a pesar de las controversias que existen en torno a los beneficios de la iniciación temprana del tratamiento

antiagregante (sobretudo antes de conocer la anatomía coronaria), el pretratamiento con clopidogrel forma parte de muchos algoritmos de manejo del SCA en diversos centros (167).

Todas estas razones son las responsables de la gran incertidumbre que actualmente existe en torno a cuál es la estrategia más adecuada para cambiar de un antiagregante a otro, puesto que no solo deben conocerse las diferencias farmacocinéticas de los distintos antiagregantes, sino que también han de tenerse en cuenta otras características particulares relacionadas con cada tipo de paciente y situación en concreto, y generalizar teniendo en cuenta todas estas variables es difícil.

Las diferencias existentes en la farmacocinética de los distintos inhibidores de los receptores P2Y<sub>12</sub>, tales como los sitios de unión a los receptores (competitivos o no competitivos), la vida media de cada uno de ellos y la velocidad de aparición del efecto antiagregante son factores importantes que podrían producir interacciones cuando se cambian los antiagregantes entre sí (167). Ya se ha comentado la gran variabilidad individual en los efectos plaquetarios que presenta el clopidogrel, con las consiguientes implicaciones clínicas que pueden derivar en un aumento de eventos isquémicos a corto y a largo plazo y en un aumento del riesgo de trombosis del stent. En cambio, los nuevos inhibidores del receptor de la ADP P2Y<sub>12</sub> como el prasugrel o el ticagrelor, presentan unos efectos inhibidores más potentes y duraderos a nivel de la plaqueta, y este motivo ha contribuido a que se consoliden no solo como una buena alternativa al tratamiento con clopidogrel, sino como los sustitutos ideales en determinadas ocasiones donde el clopidogrel se encuentra muy limitado. Además, los estudios pivotaes tanto con el prasugrel (estudio TRITON-TIMI 38 (73)) como con el ticagrelor (estudio PLATO (74)) han demostrado que ambos fármacos disminuyen significativamente la tasa de reinfarto y de la trombosis del stent con un perfil de seguridad más que aceptable.

Cuando se realiza el switch es inevitable que durante un cierto periodo de tiempo, por pequeño que sea, el paciente se encuentre sin el efecto de ningún antiagregante o bien al contrario, se encuentre bajo el efecto de dos antiagregantes si la administración de los dos fármacos ha sido muy próxima. Durante esos periodos de tiempo, la inhibición plaquetaria puede ser insuficiente y dar lugar a fenómenos trombóticos, o al contrario, la adición de los dos antiagregantes puede aumentar el riesgo de hemorragia. Este último punto, responsable directo de la preocupación que existe respecto a lo que podría suceder si dos de estos fármacos se administran demasiado próximos en el tiempo, junto a la ausencia de un patrón específico que defina cómo ha de realizarse el switch, contribuye a que la práctica del mismo se realice menos de lo que quizá estaría recomendado.





## **2. JUSTIFICACIÓN**



## 2. JUSTIFICACIÓN

El manejo inicial y la posterior prevención secundaria en pacientes que han presentado un SCA son de vital importancia para mejorar el pronóstico a largo plazo y evitar la aparición de recidivas posteriores en estos pacientes. El tratamiento con doble antiagregación plaquetaria prolongada durante un año, como parte de esa prevención secundaria desde el momento agudo del evento, reduce el riesgo de episodios futuros, y ese es el motivo por el cual el tratamiento antiagregante es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento global de los pacientes con SCA.

La eficacia de la antiagregación plaquetaria en la prevención y en el tratamiento del SCA es un hecho bien establecido que está avalado por numerosos estudios, pero es uno de los aspectos que más ha cambiado en los últimos años en el amplio espectro del tratamiento de esta enfermedad. En los últimos 15 años el tratamiento con doble antiagregación se ha basado en la administración conjunta de AAS y clopidogrel, pero la existencia en la actualidad de otros antiagregantes más potentes y eficaces, con un perfil de seguridad aceptable, aporta nuevas opciones de tratamiento con el fin de mejorar el pronóstico en este tipo de pacientes. La incorporación de estos fármacos antiagregantes a la práctica clínica diaria ha cambiado sustancialmente el manejo terapéutico actual de los pacientes con SCA, como se ha demostrado en las últimas actualizaciones publicadas de las guías de práctica clínica.

A pesar de que desde hace varios años se conoce, gracias a diversos registros realizados, que la aplicación de las guías de práctica clínica en la población general es escasa, hasta ahora no se conocen datos específicos sobre el tratamiento antiagregante. Este motivo, junto con el hecho de que en las últimas guías publicadas se confiera superioridad al ticagrelor y al prasugrel frente al clopidogrel en el tratamiento del SCA, ha hecho que exista un renovado interés en conocer datos que muestren en qué medida se aplican las recomendaciones de los nuevos antiagregantes presentes en las guías en la práctica clínica diaria real.

Actualmente, no existen registros publicados a nivel nacional que recojan la utilización de los diferentes antiagregantes disponibles en pacientes con SCA en función de las características basales de la población o en función de las escalas recomendadas para estimar el riesgo, y son también muy escasos los registros publicados a nivel internacional. Se desconoce cuáles son las variables clínicas o terapéuticas que hacen decidir la selección de uno u otro antiagregante, y tampoco se sabe qué variables son las que hacen modificar su prescripción durante el ingreso hospitalario.

Con este registro se pretende dar respuesta a las cuestiones planteadas mediante una recogida exhaustiva y de calidad de numerosas variables de los pacientes que ingresan con el diagnóstico de SCA en tres hospitales terciarios de la zona del levante español. Entre las variables que se han recogido se incluyen las diferentes características clínicas y diagnósticas de los pacientes, la estimación del riesgo y el uso de los fármacos antiagregantes desde el ingreso hasta al alta. Teniendo en cuenta la gran diversidad existente en el empleo de los antiagregantes, no solo se ha recogido qué fármaco se prescribe inicialmente sino que también se han registrado las modificaciones en la utilización de los mismos durante la hospitalización y al alta, recogiendo que intercambios o switches se producen con mayor frecuencia y que profesional realiza preferentemente estos cambios.



### **3. OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **3.1. OBJETIVOS GENERALES**

1. Determinar cuál es la frecuencia real del uso de los diferentes antiagregantes (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) en una población de pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA.
2. Definir cuál es el perfil de pacientes en los cuales se utilizan los diferentes antiagregantes en una población de pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA.
3. Analizar qué variables influyen de manera significativa en la prescripción de uno u otro antiagregante, así como en el cambio de estos antiagregantes entre sí durante el ingreso hospitalario.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar la influencia del riesgo isquémico y hemorrágico estimado por las escalas recomendadas a la hora de seleccionar cada uno de los diferentes antiagregantes.
2. Estudiar la influencia de la edad en la estrategia de tratamiento y en el uso de la antiagregación en los pacientes ancianos.
3. Determinar la influencia de la estrategia terapéutica y tipo de revascularización en la antiagregación (tratamiento médico, angioplastia o cirugía cardiaca).
4. Analizar la influencia de la función renal en la prescripción de la antiagregación.
5. Determinar el porcentaje y las características del switch que se realiza en el SCA, desde el ingreso hasta el alta, así como definir el porcentaje y las características de las dosis de carga que se prescriben.





## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y descriptivo diseñado para conocer el manejo del tratamiento con antiagregantes en el SCA en relación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se pretende evaluar también la utilidad de las escalas de riesgo clínicas a la hora de seleccionar el mejor tratamiento antiagregante posible en base a las características basales de cada paciente.

En el registro participaron tres hospitales terciarios con sala de hemodinámica, dos de ellos con programa de alerta hemodinámica y el tercero con funcionamiento de la sala de hemodinámica con horario habitual en el turno desde las 8:00 h de la mañana hasta las 15:00 h de la tarde, y que envía al hospital de referencia (uno de los otros dos) a los pacientes para la realización de la angioplastia primaria fuera de ese horario laboral.

La política de indicación de coronariografía dependió únicamente del criterio de cada facultativo y de cada hospital. No se establecieron indicaciones a priori y no se trató a los pacientes de manera diferente en base a la realización de este estudio.

Los hospitales participantes fueron: Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital General Universitario de Elche (Elche, Alicante) y Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (Murcia).

### **4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA en los hospitales participantes durante un periodo de casi 2 años (del 1 de febrero del 2014 al 31 de diciembre del 2015).

#### **4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

El único criterio de inclusión fue el alta con diagnóstico de SCA: dolor torácico de características isquémicas y carácter inestable acompañado o no de marcadores electrocardiográficos y/o enzimáticos.

Se ofrecía a los pacientes mayores de 18 años a participar en un registro sobre el manejo de los antiagregantes en el SCA que se estaba llevando a cabo en distintos hospitales de la zona y que implicaba recoger datos de su historia clínica y una revisión presencial o telefónica a los 3, a los 9 y a los 12 meses de la inclusión. Para ello debían firmar el consentimiento informado del registro, sin que la no firma del consentimiento implicara ningún cambio en su abordaje terapéutico, manejo hospitalario o seguimiento (Anexo I).

#### **4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyó del estudio a todos los pacientes que:

- Fallecieron durante el ingreso aunque éste fuese motivado por un SCA.
- Presentaron un SCA en el transcurso de otra patología: FA, crisis hipertensiva, ACV, sepsis...

#### **4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

El protocolo del estudio cumple con la Declaración de Helsinki (168) y fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante en febrero de 2015 tras ser aprobado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con resolución de Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) con referencia: JRN-NAG-2014-01 (Anexo II).

#### **4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN**

Dado que se trata de un estudio observacional y prospectivo, la información sobre las variables del estudio se extrajeron de la anamnesis de los pacientes durante el ingreso y de la historia clínica. Se recogió información tanto de la historia clínica en papel como de la historia clínica electrónica, mediante los sistemas informáticos de los distintos hospitales para completar el mayor número de datos posibles.

Se utilizaron los siguientes programas informáticos proporcionados por el Hospital General Universitario de Alicante y de Elche y de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana:

- Alta Hospitalaria: incluye información sobre los ingresos hospitalarios sobre las visitas a urgencias en cualquier hospital de la provincia de Alicante, así como de las revisiones en las consultas externas de ambos hospitales, los resultados de las pruebas de laboratorio e imagen.
- Abucasis: sistema para la gestión sanitaria desarrollado para la Agencia Valenciana de Salud, que integra información de atención primaria (ambulatoria) y especializada.
- Ecocardio Plus: programa que recoge los datos de las ecocardiografías realizadas por el Servicio de Cardiología de los Hospitales Generales Universitarios de Alicante y de Elche.

Se utilizó los siguientes programas informáticos disponibles en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia:

- Alta hospitalaria: se incluye información sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento de los ingresos hospitalarios por SCA de las áreas I (Murcia/Oeste), IV (Noroeste) y área V (Altiplano) de la Región de Murcia, así como las revisiones en las consultas externas de Cardiología de dichas áreas

de salud, pruebas de imagen, coronariografía y laboratorio. La información está recogida en el sistema informático SELENE.

- **Ágora:** sistema para la gestión sanitaria desarrollado por el Sistema Murciano de Salud, que integra información de atención primaria de la Región de Murcia.
- **Xcelera reports (Philips):** programa informático que recoge, analiza y procesa las imágenes obtenidas en el laboratorio de ecocardiografía realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia con la emisión de su informe y es accesible por medio del sistema informático hospitalario SELENE.

Se confeccionó una base de datos especialmente diseñada para el estudio, donde se recogieron todas las variables de interés. Una vez completada con los datos basales del total de pacientes de la muestra, se realizó un seguimiento a los 3, 9 y 12 meses mediante la historia clínica o mediante contacto telefónico para detectar la aparición de nuevos eventos isquémicos, complicaciones hemorrágicas o muerte de causa cardíaca o por cualquier causa de origen no cardíaco. Asimismo, se recogieron las modificaciones en el tratamiento antiagregante llevadas a cabo durante el seguimiento, la fecha y las razones del cambio. Los datos fueron manejados de forma totalmente confidencial y se garantizó el anonimato de los mismos mediante la asignación de un número a cada paciente participante.

#### **4.5. VARIABLES EN ESTUDIO**

Las variables analizadas se clasificaron en dos grupos: variables principales o tipo de antiagregantes prescritos en pacientes con SCA y variables secundarias (el resto de variables analizadas).

#### **4.5.1. VARIABLES PRINCIPALES**

##### **4.5.1.1. SELECCIÓN DE ANTIAGREGANTE**

Se registró si los pacientes que habían presentado un SCA habían recibido tratamiento antiagregante o no y cuál había sido el antiagregante seleccionado en cada caso:

- Si recibieron Aspirina o no.
- Si recibieron Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor o ninguno de los tres.

##### **4.5.1.2. SUSPENSIÓN DE ANTIAGREGANTE**

Si una vez iniciado el tratamiento antiagregante éste era suspendido se anotaba, así como las causas que motivaban la suspensión.

##### **4.5.1.3. REALIZACIÓN DE SWITCH**

Si inicialmente un inhibidor del ADP era administrado pero posteriormente era suspendido y sustituido por otro también se registraba, así como si se administraba o no la dosis de carga al realizar el switch en los pacientes con SCA. También se recogían las causas del motivo del cambio del antiagregante.

#### **4.5.2. VARIABLES SECUNDARIAS**

##### **4.5.2.1. SOCIODEMOGRÁFICAS**

- EDAD
- SEXO

##### **4.5.2.2. VARIABLES CLÍNICAS**

- PESO
- TALLA
- ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

#### **4.5.2.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

- HTA

Definida por diagnóstico previo, uso de tratamiento antihipertensivo o determinación de una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg en el ingreso.

- DIABETES MELLITUS

Determinación de glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL, o utilización de medicación antidiabética previa. Se registró además si estaba en tratamiento con dieta y ejercicio, antidiabéticos orales o insulina.

- DISLIPEMIA

Diagnóstico previo de la misma, uso de medicación hipolipemiente o niveles lipídicos por encima del límite superior de referencia (colesterol LDL mayor de 100 mg/dL o mayor de 70 mg/dL en pacientes con DM y de alto riesgo cardiovascular).

- FUMADOR

Pacientes con consumo actual o previo de tabaco.

- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA FAMILIAR

Existencia de al menos un familiar de primer grado menor de 55 años en varones y de 65 años en mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica.

- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA PREVIA

Dividida en los grupos de Ángor estable, SCASEST, IAM con onda Q en los 30 días previos al ingreso o IAM con Q anterior a 30 días del ingreso.

Si había sido revascularizado previamente se registraba si había sido mediante angioplastia coronaria en los 6 meses previos al ingreso o hacía más de 6 meses, o si la revascularización había sido mediante cirugía de derivación aortocoronaria.

- ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La presencia de ACV o AIT previo o de cualquier otra localización arterial.

- TRATAMIENTO PREVIO CON TERAPIA ANTIAGREGANTE O ANTICOAGULANTE

Se registró el consumo de AAS en los últimos 7 días, el tratamiento previo con clopidogrel y el tratamiento previo con warfarina o acenocumarol.

**4.5.2.4. MOTIVO DE INGRESO**

Tipo de SCA:

- **SCASEST tipo Angina Inestable**: clínica de dolor torácico con o sin alteraciones en el ECG y marcadores de daño miocárdico negativos.
- **SCASEST tipo IAMSEST**: clínica de dolor torácico con o sin alteraciones en el ECG y marcadores de daño miocárdico positivos.
- **SCACEST**: clínica de dolor torácico con elevación del ST en el ECG y marcadores de daño miocárdico positivos.

**4.5.2.5. INGRESO**

- CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO

Unidad donde ingresaba el paciente inicialmente:

- Fecha del día del ingreso.
- Servicio de ingreso: Medicina interna, Cardiología, Unidad coronaria (dependiente del Servicio de Medicina intensiva en los tres hospitales).

- GRADO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

El grado de insuficiencia cardiaca se valoraba según la clasificación de Killip y Kimball.

#### - RITMO DEL ECG BASAL EN EL INGRESO

Se registró el ritmo que presentaba el primer ECG del paciente a su llegada al hospital y se clasificaba en los siguientes grupos:

- Ritmo sinusal.
- Fibrilación auricular.
- Bloqueo completo de rama izquierdo.
- Estimulación mediada por marcapasos.

#### - FUNCIÓN RENAL

Se definió por el valor de la creatinina en mg/dL y por la tasa de filtrado glomerular (TFG) según la fórmula de Cockcroft-Gault (169).

#### - MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO

Se analizaron CK, CK-MB, troponina T o I según el hospital y sus valores máximos durante el ingreso. Se consideró troponina positiva la determinación por encima del percentil 99 para el límite de referencia del laboratorio y se registró también si el valor alcanzado superada 10 veces el límite superior de cada laboratorio.

#### - ESCALA GRACE

Para estimar el riesgo de muerte y muerte o IAM durante el ingreso se utilizó la escala GRACE, que recoge las siguientes variables (figura 4):

1. Cuantitativas: edad (años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), creatinina (mg/dL) e insuficiencia cardíaca según la escala de Killip y Kimball.

2. Cualitativas: elevación de enzimas cardíacas, parada cardíaca al ingreso y cambios dinámicos del segmento ST.

Figura 4. Escala Grace. [www.outcomes.org/grace](http://www.outcomes.org/grace)

La puntuación en la escala puede variar entre 0 y 258 puntos. Con estos datos los pacientes son clasificados en:

- Riesgo bajo: puntuación < 108. Estos pacientes tienen una mortalidad atribuida menor al 1%.
- Riesgo intermedio: puntuación entre 109 y 140. Estos pacientes tienen una mortalidad esperada entre el 1 y el 3%.
- Riesgo alto: puntuación > 140. La probabilidad de muerte es superior al 3%.

Se calculó también el riesgo de muerte y muerte o IAM desde el alta a los 6 meses según la escala GRACE mediante las siguientes variables:

1. Cuantitativas: edad (años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), creatinina (mg/dL) e insuficiencia cardíaca según la escala de Killip y Kimbal.

2. Cualitativas: angioplastia durante el ingreso, cirugía de derivación aortocoronaria durante el ingreso, historia previa de infarto, descenso del segmento ST en el ECG basal y elevación de enzimas cardíacas.

Con estos datos se obtuvo el score de riesgo GRACE a los 6 meses y se clasificó a los pacientes en (170):

- Riesgo bajo: puntuación < 88. Estos pacientes tienen una mortalidad atribuida a los 6 meses menor del 3%.
- Riesgo intermedio: puntuación entre 89 y 118. Estos pacientes tienen una mortalidad esperada a los 6 meses entre el 3 y el 8%.
- Riesgo alto: puntuación > 119. La probabilidad de muerte a los 6 meses es superior al 8%.

#### - ESCALA CRUSADE

La escala de riesgo de sangrado CRUSADE predice de forma precisa el riesgo inicial de sangrado mayor durante la hospitalización en el SCASEST, aunque hay muy poca información sobre su utilidad en el SCACEST. La escala consta de 8 predictores basales independientes de hemorragia grave (figura 5):

1. Cuantitativos: hematocrito (%), aclaramiento de creatinina (mL/min), frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y tensión arterial sistólica (mmHg).
2. Cualitativos: sexo femenino, enfermedad vascular previa, presencia de signos congestivos de insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus.

Figura 5. Escala Crusade. [www.crusadebleedingscore.org](http://www.crusadebleedingscore.org)

La puntuación en la escala puede variar entre 0 y 100 puntos y se divide en cinco grupos (42):

- Riesgo muy bajo: < 21 puntos.
- Riesgo bajo: entre 21 y 30 puntos.
- Riesgo moderado: entre 31 y 40 puntos.
- Riesgo alto: entre 41 y 50 puntos.
- Riesgo muy alto: > 50 puntos.

En cada subgrupo el riesgo de hemorragia si el paciente es sometido a una estrategia invasiva es mayor que si el manejo es conservador: del 3,1% frente al 2,5% en pacientes de riesgo muy bajo; del 5,6% frente al 3,2% en pacientes de riesgo bajo; del 8,6% frente al 6,4% en pacientes con riesgo moderado; del 13,4% frente al 6,4% en pacientes de riesgo alto y del 22,6% frente al 13,9% en pacientes de riesgo muy alto.

#### - ANTIAGREGACIÓN ADMINISTRADA DURANTE EL INGRESO

Se registró la administración de AAS como primer antiagregante y si se había administrado o no dosis de carga de ésta.

En un segundo apartado se recogía qué fármaco se había seleccionado como segundo antiagregante (entre clopidogrel, prasugrel y ticagrelor), si se había administrado o no dosis de carga del fármaco seleccionado, la cantidad del mismo en caso de administrarse y quien lo administraba (el médico del SAMU, el médico de urgencias, el intensivista, el cardiólogo, el hemodinamista o si el paciente ya lo tomaba previamente).

Por último, se recogió también la realización o no de switch durante el ingreso, de qué antiagregante a qué otro antiagregante se cambiaba y quien realizó el cambio (el médico del SAMU, el médico de urgencias, el intensivista, el cardiólogo o el hemodinamista). Además, se valoró si cuando se realizaba el switch se administraba la dosis de carga. La dosis de carga total era considerada cuando al realizar el cambio de un IADP a otro se administraban 300 o 600 mg de clopidogrel, 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor. Se consideraba dosis de carga parcial cuando se administraba cualquier dosis inferior a las anteriores para cada uno de los fármacos y también cuando no se administraba ninguna dosis de carga, es decir, cuando se realizaba el cambio y se administraba directamente la dosis de mantenimiento de cada uno de ellos (75 mg al día de clopidogrel, 10 mg al día de prasugrel y 90 mg cada 12 horas de ticagrelor).

#### - ANTICOAGULACIÓN ADMINISTRADA DURANTE EL INGRESO

El uso de anticoagulación se especificó entre los siguientes en caso de hacerlo:

- Heparina sódica.

- Enoxaparina.
- Bivalirudina.
- Fondaparinux.

#### - OTROS FÁRMACOS

Se registró también la administración de medicación de uso habitual en el SCA como si o no entre los grupos de:

- Betabloqueantes.
- IECAS o ARA II.
- Calcioantagonistas.
- Estatinas.

#### - CORONARIOGRAFIA

Se consideró estrategia invasiva si al paciente se le realizaba coronariografía durante el ingreso. Se valoró la realización de coronariografía como terapia de revascularización como angioplastia primaria o de manera diferida entre las primeras 24-48 horas del ingreso o más allá de las 48 horas después de ingresar.

En caso de no realizarse se apuntó la causa entre las siguientes:

- Realización de test de isquemia negativo.
- Presencia de comorbilidad.
- Edad avanzada del paciente.
- Anatomía previamente conocida.
- Clínica atípica o de muy bajo riesgo.

- Negativa del paciente para la realización de la prueba.
- Otras causas.

En caso de realizarse, se registró la vía de acceso de la misma como vía radial o femoral así como los hallazgos angiográficos:

- Presencia de arterias coronarias sin lesiones o con lesiones no significativas.
- Enfermedad severa del tronco común de la coronaria izquierda.
- Enfermedad severa de un vaso.
- Enfermedad severa de dos vasos.
- Enfermedad severa de tres vasos.

#### - REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La revascularización coronaria se clasificó en percutánea, quirúrgica o revascularización no realizada.

En caso de realizarse de manera percutánea se tuvo en cuenta si ésta había sido completa o no mediante la evaluación del número de arterias coronarias revascularizadas. También se recogió el número de stents implantados, la longitud total de la suma de todos ellos y si fueron convencionales o farmacoactivos.

Por último, la administración de Abciximab y/o antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa también fueron evaluadas.

#### - FUNCIÓN VENTRICULAR

La función ventricular del ventrículo izquierdo se valoró según las medidas obtenidas por ecocardiografía, según la fórmula de Teichholz o de Simpson.

#### - COMPLICACIONES ISQUÉMICAS

La presencia de complicaciones isquémicas como angina refractaria, evolución a IAM o ictus se registraron durante el ingreso.

#### - COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

La presencia de hemorragia menor o mayor se definió también en función de los criterios de TIMI (171):

- Hemorragia Menor: hemorragia clínica, incluyendo las detectadas mediante pruebas de imagen, que provoca un descenso de la concentración de hemoglobina de entre 3 y 5 g/dL.
- Hemorragia Mayor: signos clínicos evidentes de sangrado asociado a un descenso de la hemoglobina mayor a 5 g/dL o un 15% del hematocrito, presencia de hemorragia intracraneal excepto microhemorragias menores de 10 mm que sólo sean evidentes mediante resonancia, o sangrado fatal que provoca directamente la muerte del paciente en un plazo de 7 días.

#### **4.5.2.6. ALTA**

##### - FECHA DE ALTA

Se recogió el día en el que paciente se marchaba de alta hospitalaria y también la duración del total de días del ingreso. En aquellos pacientes en los que se realizaba cirugía urgente o preferente durante el ingreso se tuvieron en cuenta el total de días transcurridos desde el primer día de ingreso hasta el día de alta una vez realizada la cirugía cardiaca.

##### - TRATAMIENTO PAUTADO AL ALTA

Se recogía la prescripción o no de los siguientes fármacos al alta:

- Aspirina.
- Inhibidor del ADP: clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.
- Anticoagulación: antivitamina K, dabigatrán, rivaroxaban y apixaban.
- Betabloqueantes
- IECA/ARA II
- Calcioantagonistas
- Estatinas

#### **4.5.3. RECOGIDA DE VARIABLES**

Los investigadores de cada uno de los tres hospitales recogieron los datos de todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de SCA en las plantas de hospitalización de los servicios de medicina interna o cardiología, en las unidades coronarias o en las unidades de cuidados intensivos.

Una vez que se obtenía el consentimiento informado, los datos de las historias clínicas se recogieron en una hoja de recogida de datos común para los tres centros de trabajo (Anexo III) y posteriormente se trasladaron a una base de datos también común que se diseñó específicamente para este estudio, con 160 variables por paciente, la mayoría de las cuales fueron de inclusión obligatoria para garantizar una alta calidad de datos.

A pesar que no es el objetivo de este estudio, se ha realizado un seguimiento de 12 meses de todos los pacientes incluidos en la base mediante la revisión de la historia clínica informatizada y, en su defecto, mediante contacto telefónico.

#### **4.6. PROCESO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software estadístico *SPSS versión 20.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y el programa *MedCalc para Windows (Versión 14.8.1)*.

Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

Se utilizó el *test de Kolmogorov-Smirnov* para determinar si las variables continuas seguían una distribución normal. Las variables discretas o categóricas se expresaron como frecuencias (porcentajes). La comparación de variables discretas se realizó con el *test de la  $\chi^2$* . Las variables cuantitativas o continuas se expresaron como media ( $\pm$  desviación estándar) si su distribución era normal o como mediana (rango intercuartílico o intervalos de confianza al 95%) si la distribución era no paramétrica. La comparación de los grupos para las variables continuas se realizó con el *test de la t de Student* para datos no apareados, y la U de Mann Whitney si no era normal.

Mediante un análisis de regresión logística binaria, con la inclusión simultánea de las variables que mostraron asociación significativa en el análisis univariante del total de las variables en estudio, se determinaron aquellas que mostraban asociación independiente con la selección de un antiagregante determinado o con la realización de switch de los fármacos antiplaquetarios.





## **5. RESULTADOS**



## **5. RESULTADOS**

### **5.0. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN**

#### **5.0.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN**

La población en la que se basa el presente estudio consta de 1717 pacientes dados de alta de tres hospitales distintos con diagnóstico SCA. La edad media del global de la población fue de  $66,2 \pm 13,2$  años, y el porcentaje de varones fue muy superior al de las mujeres, siendo del 71,3%.

En el momento del alta fueron tratados con algún fármaco antiagregante inhibidor del ADP (clopidogrel, prasugel o ticagrelor) un total de 1451 pacientes (84,5%).

Las características basales de la población así como la prevalencia de los diferentes FRCV como HTA, DM, dislipemia y tabaquismo, la presencia de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o la historia de enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica previa, la presencia de anemia, insuficiencia renal crónica con tasa de filtrado glomerular inferior a  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  y FA se expresan con detalle en la tabla 8:

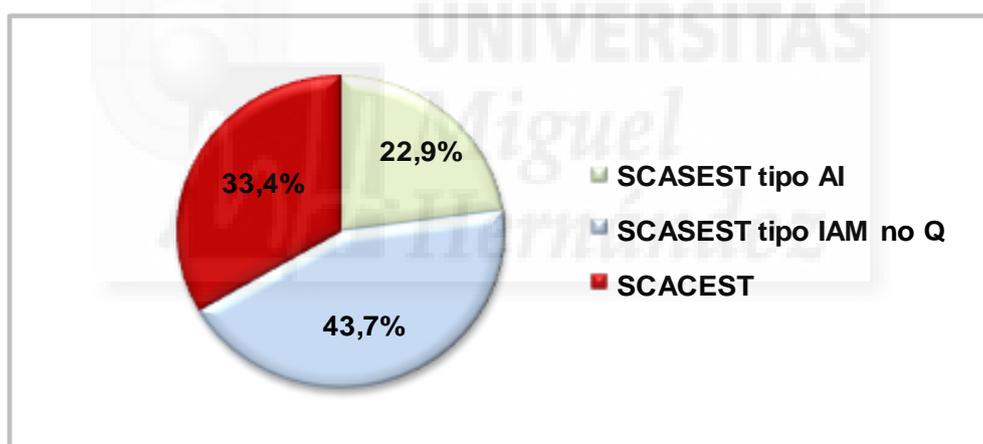
Características basales de la población (n=1717) (%)	
Edad media $\pm$ desviación estándar (años)	66,2 $\pm$ 13,2
Sexo (varones)	1225 (71,3%)
Hipertensión arterial	1159 (67,5%)
Diabetes mellitus	653 (38,0%)
Dislipemia	1025 (59,7%)
Tabaquismo	634 (37,0%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica familiar	142 (8,3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	450 (26,2%)
Arteriopatía periférica	154 (9,0%)
Enfermedad vascular cerebral	149 (8,7%)
Tratamiento con AAS en los 7 días previos	596 (34,7%)
Tratamiento previo con clopidogrel	228 (13,3%)
Tratamiento previo con antivitaminas K	141 (8,2%)
Anemia	445 (25,9%)
IRC (TFG < 60 mL/min)	432 (25,2%)
FA	139 (8,1%)

**Tabla 8.** Características basales de la población. Datos expresados en número (%). IRC: Insuficiencia renal crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. FA: Fibrilación auricular.

Del total de pacientes ya antiagregados, 596 pacientes habían recibido en la semana previa o estaban recibiendo tratamiento con AAS, y 228 pacientes estaban siendo tratados con clopidogrel, lo que suponía un 34,7% y un 13,3% respectivamente de todos los pacientes que al alta se fueron con un inhibidor del receptor de ADP P2Y<sub>12</sub>. Un total de 141 (8,2%) pacientes estaban anticoagulados antes de ingresar, todos ellos con fármacos antivitaminas K.

### 5.0.2. DIAGNÓSTICO AL ALTA

De la población del estudio, el diagnóstico al alta más frecuente fue el SCASEST tipo IAM no Q (750 pacientes, 43,7%). En segundo lugar, fue el SCASEST (574 pacientes, 33,4%) y por último, el SCASEST tipo AI (393 pacientes, 22,9%) (figura 6):

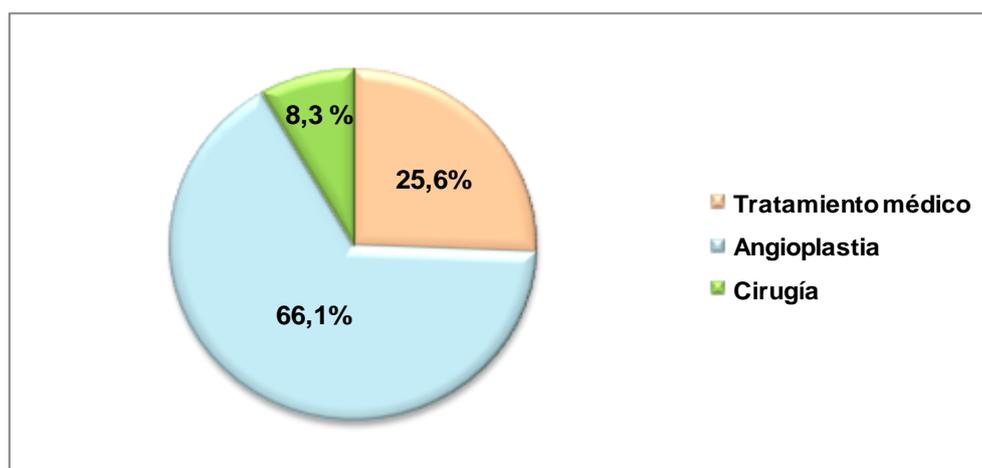


**Figura 6.** Diagnóstico al alta. SCA: Síndrome coronario agudo. SCASEST tipo AI: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo Angina inestable. SCASEST tipo IAM no Q: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo IAM no Q. SCASEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST.

### 5.0.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Del total de la muestra, fueron seleccionados para tratamiento médico como estrategia terapéutica definitiva 440 pacientes (25,6%), para angioplastia 1135

pacientes (66,1%) y para cirugía de revascularización coronaria 142 pacientes (8,3%) (figura 7):



**Figura 7.** Estrategia de tratamiento. Datos expresados en %.

Las características de la población de cada hospital fueron similares en los tres hospitales, con predominancia de los varones sobre las mujeres y con un grupo más numeroso de pacientes de edad inferior a 70 años que en el resto de grupos de edad, como se verá más adelante. El Hospital General Universitario de Alicante y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia presentaron datos similares, presentando un porcentaje de angioplastias superiores al Hospital General Universitario de Elche (72,8% y 69,7% para la angioplastia en Alicante y Murcia respectivamente frente a un 56,9% para la angioplastia en Elche,  $p < 0,001$ ). En el Hospital General Universitario de Elche, en cambio se indicó en un mayor número de casos el manejo con tratamiento médico o con cirugía de revascularización coronaria (32,1% y 11,0% respectivamente) que en los otros dos hospitales ( $p < 0,001$ ) (tabla 9).

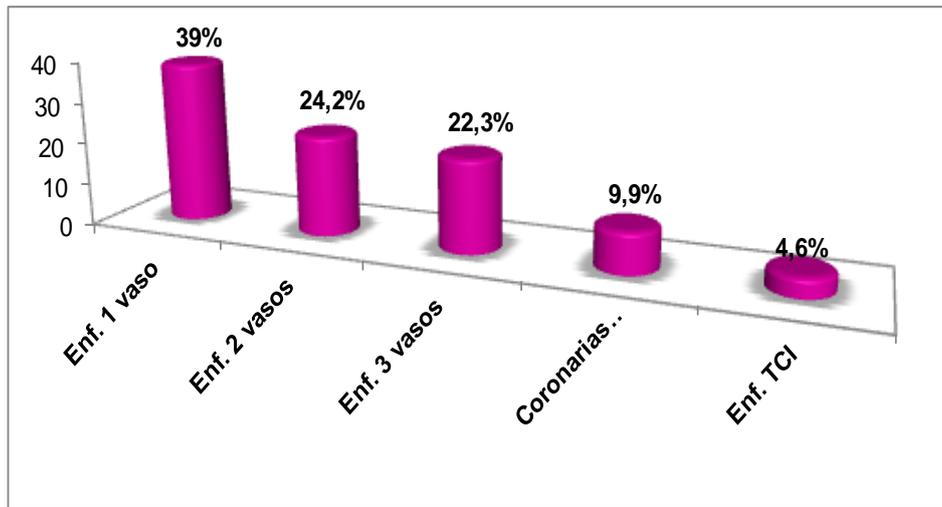
Estrategia terapéutica seleccionada en los diferentes hospitales del registro (%)					
	Núm. pacientes	Tto médico	ACTP	CCV	p
H. Virgen Arrixaca de Murcia	597	25,1%	67,9%	7,0%	<0.001
HGU Alicante	591	20,1%	72,8%	7,1%	
HGU Elche	529	32,1%	56,9%	11,0%	

**Tabla 9.** Estrategia seleccionada en los diferentes hospitales. Datos expresados en %.

Al analizar si había diferencias en la selección de la estrategia terapéutica por sexo, se observó que el manejo conservador se seleccionaba con mayor frecuencia en mujeres que en varones (12,8% frente a 6,7%;  $p<0,001$ ) y además cuando se realizaba coronariografía, los varones eran más revascularizados con angioplastia (70,4% frente a 55,3%) o con cirugía (8,7% frente a 7,1%) ( $p<0,001$ ).

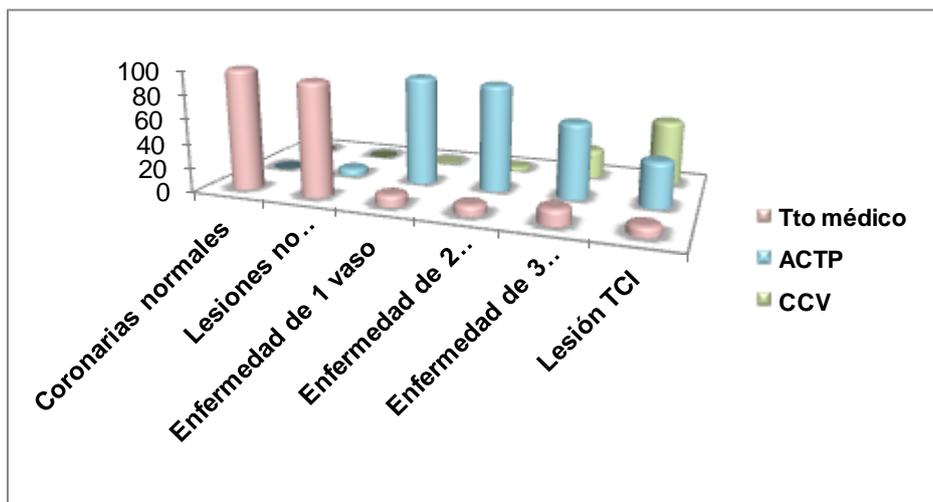
Del total de 1717 pacientes, se realizó coronariografía a 1575 pacientes. En 125 pacientes (7,9%) se observaron coronarias normales y en un total de 32 pacientes (2,0%) lesiones no significativas en el procedimiento.

Entre los pacientes en los que sí se observó algún tipo de afectación coronaria, 614 presentaron enfermedad de un vaso (39,0%), 381 pacientes (24,2%) enfermedad de dos vasos, 352 pacientes (22,3%) enfermedad de tres vasos y 72 pacientes (4,6%) afectación del tronco común izquierdo (figura 8):



**Figura 8.** Resultado de la coronariografía. Enf.: enfermedad. TCI: tronco común izquierdo. Datos expresados en %.

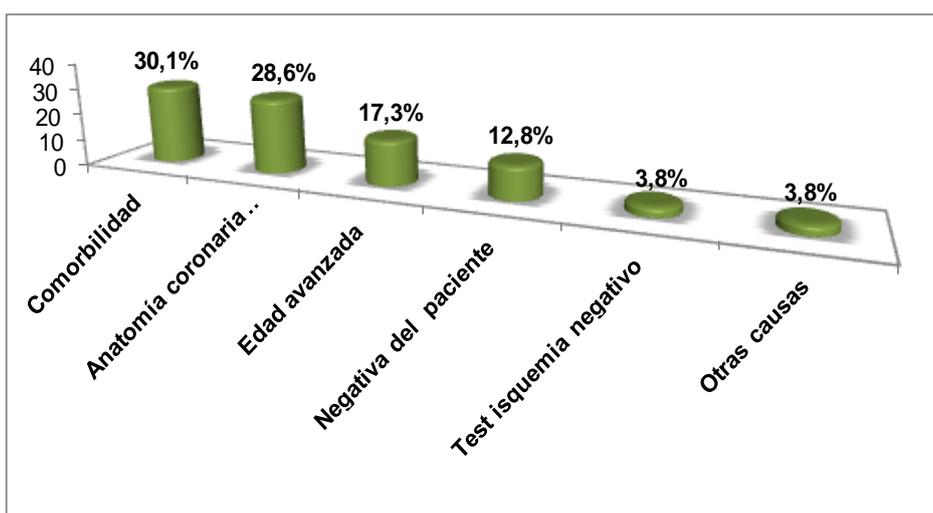
Se tuvo en cuenta si los hallazgos en la coronariografía habían determinado la estrategia terapéutica a seguir en los pacientes de la muestra; como era esperable, el hecho de que hubiese lesión de uno, dos o tres vasos o del tronco común izquierdo (TCI) hacía que se seleccionase más un tipo de tratamiento que otro. Como era de esperar, ninguno de los pacientes en los que las coronarias mostraron ausencia de lesiones fue sometido a angioplastia o a cirugía cardíaca, y en el 100% de los casos se seleccionó tratamiento médico. Cuando solo había lesión de un vaso coronario, en la mayoría de los casos se realizó angioplastia (89,9%), en segundo lugar se trató farmacológicamente (9,4%) y sólo un 0,7% de los casos fueron intervenidos. Cuando los vasos afectados eran dos, también en la mayoría de los casos se realizó angioplastia (87,9%), se optó por tratamiento médico en el 8,7% de los casos y en un 3,4% se realizó intervención. En el caso de afectación de tres vasos, la estrategia de elección fue la angioplastia (62,2%) seguida de la cirugía (24,4%) y por último el manejo conservador (13,4%). En el caso de afectación del TCI, en la mayoría de los casos se realizó cirugía (54,2%), en el 37,5% de los casos se realizó angioplastia y solo en el 8,3% de los casos se decidió tratamiento médico ( $p < 0.001$ ) (figura 9):



**Figura 9.** Relación entre los hallazgos en la coronariografía y la estrategia terapéutica. Tto médico: tratamiento médico. ACTP: angioplastia. CCV: cirugía cardiovascular. Datos expresados en %.

### 5.0.3.1. MANEJO CONSERVADOR

No se solicitó coronariografía en 133 pacientes (7,75%). En 5 pacientes no se conocen las causas por las cuales no se realizó la coronariografía (3,8%). Los motivos registrados para no realizarla fueron, por orden: la comorbilidad de los pacientes en 40 casos (30,1%), la anatomía previamente conocida en 38 casos (28,6%), la edad avanzada en 23 pacientes (17,3%), la negativa del paciente a realizarse la prueba en 17 casos (12,8%), las características atípicas de la clínica en 5 casos (3,8%), y la negatividad del test de isquemia realizado en otros 5 pacientes (3,8%) (figura 10):



**Figura 10.** Motivos para no realizar la coronariografía. Datos expresados en %.

### **5.0.3.2. CORONARIOGRAFÍA**

#### **- VÍA DE ACCESO**

La vía de acceso más comúnmente elegida fue la radial, realizándose en el 70,4% de los pacientes.

#### **- MOMENTO DE LA REALIZACIÓN**

La coronariografía se realizó como angioplastia primaria en 580 pacientes (33,8%); Entre las primeras 24 y 48 horas del ingreso se realizó en 581 pacientes (33,8%) y se realizó > 48 horas después del ingreso en 414 pacientes (24,1%).

#### **- REVASCULARIZACIÓN**

En 1118 pacientes se implantó algún tipo de stent (65,1%). En 246 pacientes (22,0%) los stents implantados fueron convencionales, mientras que en 872 pacientes (78,0%) uno o más de los stents implantados eran farmacoactivos.

### **5.0.4. TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO**

#### **5.0.4.1. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DURANTE EL INGRESO**

Del total de los pacientes dados de alta con SCA, recibieron tratamiento antiagregante con AAS durante el ingreso 1696 pacientes (98,8%). Se administraron dosis de carga con 300 mg de AAS a un total de 1118 pacientes (65,1%) y con 500 mg de AAS tan solo a 5 pacientes (0,3%).

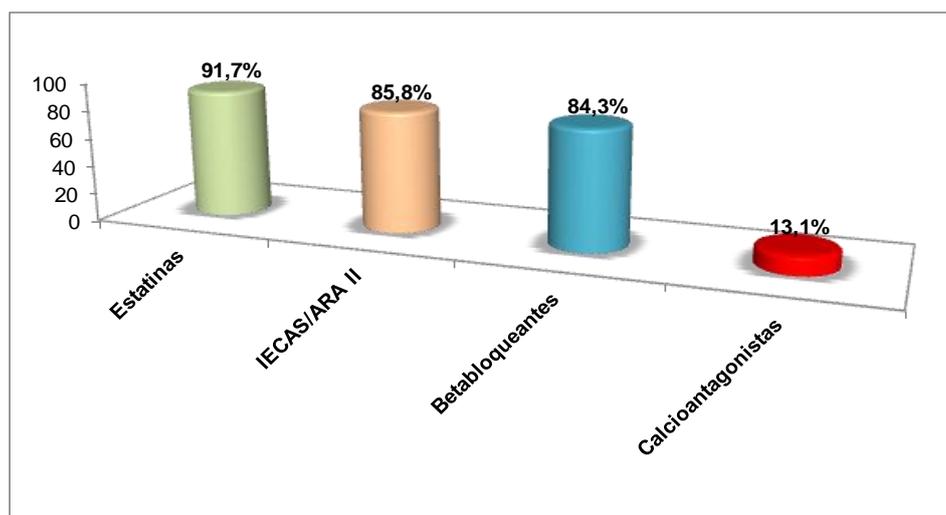
Excepto en el grupo de pacientes con insuficiencia renal más severa con una TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> donde la administración de antiagregación con aspirina se dió en un 94% de los pacientes, en el resto de pacientes la administración fue superior al 98,5% ( $p < 0,001$ ). En cuando a la administración de la dosis de carga de AAS, el grupo con mejor función renal recibió más frecuentemente la dosis de carga de 300 mg que los grupos con insuficiencia renal ( $p < 0,001$ ).

Durante el ingreso, en 1239 pacientes (72,2%) se administró inicialmente clopidogrel como segundo antiagregante, en 91 pacientes (5,3%) se pautó prasugrel y en 294 pacientes (17,1%) se administró ticagrelor. Del total de pacientes, 93 (5,4%) fueron tratados en monoterapia con AAS durante el ingreso.

Respecto al uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, se administraron con mayor frecuencia en varones (9,6%) que en mujeres (4,3%) y en los pacientes que, en el momento del ingreso, no estaban siendo pretratados con AAS (10,2 frente a 4,3%;  $p<0,001$ ), con clopidogrel (8,8 frente a 4,0%;  $p=0,007$ ) o con antiacoagulantes orales (8,7 frente a 1,4%;  $p<0,001$ ). Entre los pacientes a los que se le realizó una coronariografía, se administraron más los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes sometidos a ACTP primaria (30,6%) comparados con los pacientes en los que la coronariografía fue realizada después de las 24 horas (4,0%). En relación al antiagregante seleccionado, los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se administraron con mayor frecuencia a los pacientes que al alta recibieron prasugrel (28,1%), seguidos por los pacientes que recibieron ticagrelor (12,1%) y por último, de los pacientes que recibieron clopidogrel (6,3%).

#### **5.0.4.2. TRATAMIENTO MÉDICO DURANTE EL INGRESO**

En cuanto al resto de fármacos recomendados en las guías de práctica clínica para el manejo del SCA, los fármacos más utilizados en la población de nuestro estudio fueron en primer lugar las estatinas (91,7%), seguidas de los IECA/ARA II (85,8%), los betabloqueantes (84,3%) y por último y siendo mucho menos frecuentes los calcioantagonistas (13,1%) (figura 11):

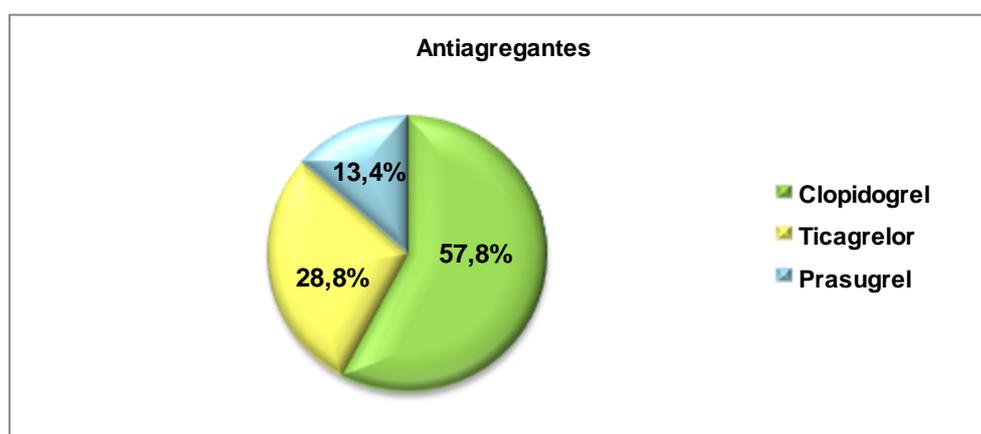


**Figura 11.** Tratamiento médico durante el ingreso. Datos expresados en %.

### 5.0.5. TRATAMIENTO AL ALTA

#### 5.0.5.1. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA

Como ya se ha mencionado, al alta fueron tratados con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor el 84,5% de los pacientes: 839 pacientes (57,8%) fueron tratados con clopidogrel, 418 pacientes (28,8%) con ticagrelor y 194 pacientes (13,4%) con prasugrel (figura 12). De los 1451 pacientes antiagregados al alta, en 1425 pacientes (98,2%) se pautó también aspirina, recibiendo por tanto doble antiagregación al alta.

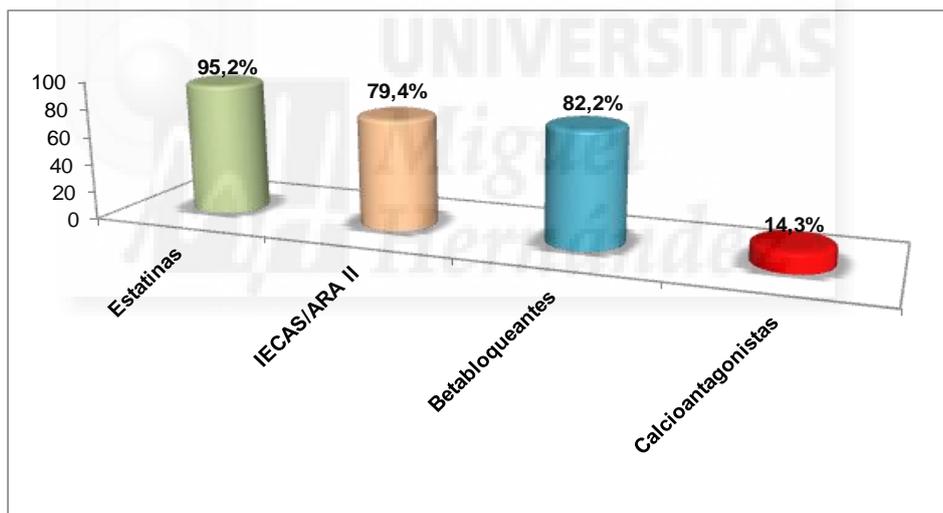


**Figura 12.** Fármacos antiagregantes en la población dada de alta con SCA. Datos expresados en %.

Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 224 (13,0%) recibieron anticoagulación oral: 196 pacientes (87,5%) con acenocumarol o warfarina, 7 (3,1%) con dabigatrán, 8 (3,6%) con rivaroxabán y 13 (5,8%) con apixabán.

#### **5.0.5.2. TRATAMIENTO MÉDICO AL ALTA**

Del resto de medicación recomendada en las guías de práctica clínica como tratamiento en el SCA, los fármacos más utilizados al alta en nuestra población fueron las estatinas en 1401 pacientes (95,2%), los betabloqueantes en 1221 pacientes (79,4%), los IECAs/ARA II en 1180 pacientes (82,2%), y los calcioantagonistas en 187 pacientes (14,3%) (figura 13). Durante el ingreso el porcentaje de pacientes tratados con IECAs o ARA II fue superior al de pacientes tratados con betabloqueantes, pero al alta sucedió lo contrario, aunque con una diferencia muy pequeña.



**Figura 13.** Tratamiento médico al alta. Datos expresados en %.

#### **5.0.6. DIFERENCIAS ENTRE LA POBLACIÓN TRATADA CON CLOPIDOGREL Y CON LOS NUEVOS ANTIAGREGANTES**

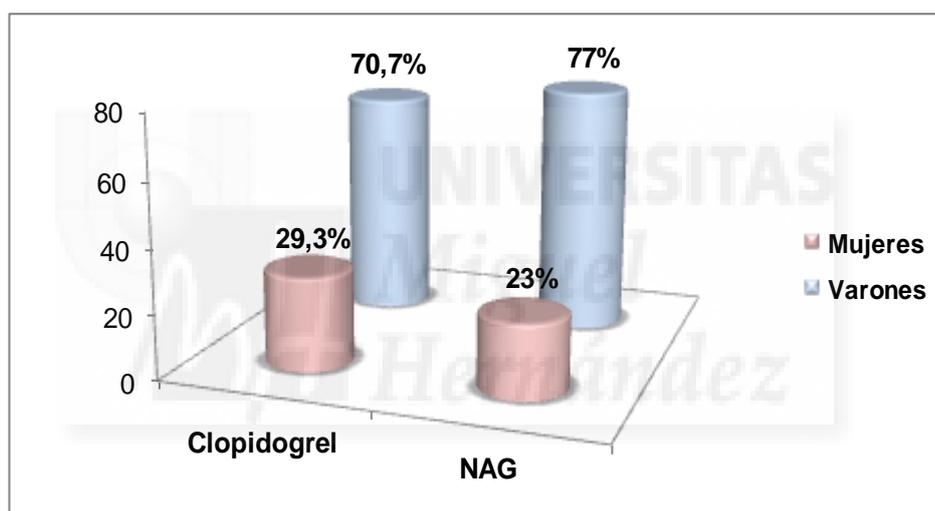
##### **5.0.6.1. DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Como ya se ha mencionado, de los 1451 pacientes que recibieron tratamiento antiagregante al alta, 839 pacientes (57,8%) fueron tratados con clopidogrel, mientras

que 612 pacientes (42,2%) fueron tratados con prasugrel o ticagrelor, definidos hasta hace poco como nuevos antiagregantes (figura 12).

La edad media de la población en ambos grupos fue diferente, siendo en los pacientes tratados con clopidogrel de  $69,4 \pm 13,2$  años mientras que la de la población tratada con alguno de los nuevos antiagregantes fue de  $60,4 \pm 11,5$  años ( $p < 0,001$ ).

En ambos grupos el porcentaje de varones respecto al porcentaje de mujeres fue superior, sin embargo fue aún mayor entre los que recibieron los nuevos antiplaquetarios, siendo en el grupo tratado con clopidogrel del 70,7% y en el grupo de los nuevos antiagregantes del 77,0% ( $p = 0,004$ ) (figura 14).



**Figura 14.** Distribución de los fármacos antiagregantes según el sexo de los pacientes. Datos expresados en %.

Analizando la diferencia de los factores de riesgo entre el grupo de pacientes tratados con clopidogrel y el grupo tratado con los nuevos antiagregantes, la presencia de HTA, DM, cardiopatía isquémica previa, anemia, IRC, arteriopatía periférica, ECV y FA eran más frecuentes en el grupo que recibió clopidogrel, mientras que el hábito tabáquico y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica fueron más frecuentes en el grupo tratado con prasugrel o ticagrelor. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la prevalencia de dislipemia (DLP) (tabla 10).

Características basales de la población en los diferentes grupos de antiagregantes.			
<i>FRCV</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>NAG</i>	<i>p</i>
<b>HTA</b>	594 (70,9%)	359 (58,7%)	<0,001
<b>DLP</b>	506 (60,3%)	351 (57,4%)	<i>p</i> = 0,141
<b>DM</b>	357 (42,6%)	193 (31,5%)	<0,001
<b>Hábito tabáquico</b>	272 (32,5%)	299 (48,9%)	<0,001
<b>C. Isquémica previa</b>	253 (30,2%)	121 (19,8%)	<0,001
<b>Anemia</b>	271 (32,3%)	84 (13,7%)	<0,001
<b>IRC (TFG &lt; 60 mL/min)</b>	277 (33,0%)	73 (11,9%)	<0,001
<b>Arteriopatía periférica</b>	108 (12,9%)	22 (3,6%)	<0,001
<b>A. Fam. C. Isquémica</b>	46 (5,5%)	80 (13,1%)	<0,001
<b>ECV</b>	100 (11,9%)	21 (3,4%)	<0,001
<b>FA</b>	87 (10,4%)	5 (0,8%)	<0,001

**Tabla 10.** Características basales de la población en los diferentes grupos de antiagregantes. Datos expresados en número (%). FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. DLP: Dislipidemia. IRC: Insuficiencia renal crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. A. Fam. C. Isquémica: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. ECV: enfermedad cerebrovascular. FA: Fibrilación auricular.

### A. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PREVIO AL INGRESO

Antes del ingreso, el 19,1% de los pacientes que recibieron clopidogrel estaban siendo ya pretratados con clopidogrel, y el 39,6% con AAS (al menos en los 7 días previos al ingreso). Del grupo de pacientes que recibió prasugrel o ticagrelor, solo el 7,8% ingresó estando tratado con clopidogrel y el 26,2% con AAS ( $p<0,001$ ) (tabla 11):

Tratamiento con antiagregación previa al ingreso en ambos grupos (n=1451) (%) .				
	<b>Clopidogrel</b> (n=839)	<b>NAG</b> (n=612)	<b>Total</b> (n= 1451)	<b>p</b>
<b>AAS ≤ 7 días</b>	332 (39,6%)	160 (26,2%)	492 (33,9%)	<0,001
<b>Clopidogrel</b>	160 (19,1%)	48 (7,8%)	208 (14,3%)	

**Tabla 11.** Tratamiento con antiagregación previa al ingreso. Datos expresados en número (%). AAS: Ácido acetilsalicílico. NAG: Nuevos antiagregantes.

### B. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PREVIO AL INGRESO

Solo 6 pacientes (el 1,0% de los pacientes que recibieron uno de los nuevos antiagregantes como tratamiento del SCA), estaba pretratado con warfarina o acenocumarol y ninguno con los nuevos anticoagulantes orales. En la mayoría de los pacientes anticoagulados se seleccionó como antiagregante el clopidogrel (96 pacientes (11,4%)) ( $p<0,001$ ) (tabla 12):

Tratamiento con anticoagulación previa al ingreso en ambos grupos (n=1451) (%) .				
	<b>Clopidogrel</b> (n=839)	<b>NAG</b> (n=612)	<b>Total</b> (n= 1451)	<b>p</b>
<b>Warfarina/Acenocumarol</b>	96 (11,4%)	6 (1,0%)	102 (7,0%)	<0,001

**Tabla 12.** Tratamiento con anticoagulación previa al ingreso. Datos expresados en número (%). NAG: Nuevos antiagregantes.

## 5.1. INFLUENCIA DEL RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO EN LA SELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE

### 5.1.1. ESCALA DE RIESGO ISQUÉMICO: ESCALA GRACE

En el registro, los valores alcanzados en la escala GRACE fueron considerablemente más elevados en el grupo tratado con clopidogrel que en el grupo tratado con los nuevos antiagregantes. Mientras el valor de la escala GRACE fue de  $144,8 \pm 44,5$  en el grupo del clopidogrel, que correspondería con un riesgo estimado alto, el valor en el grupo de los nuevos antiagregantes fue de  $132,1 \pm 39,2$ , que correspondería con un riesgo estimado intermedio ( $p < 0,001$ ) (figura 15):

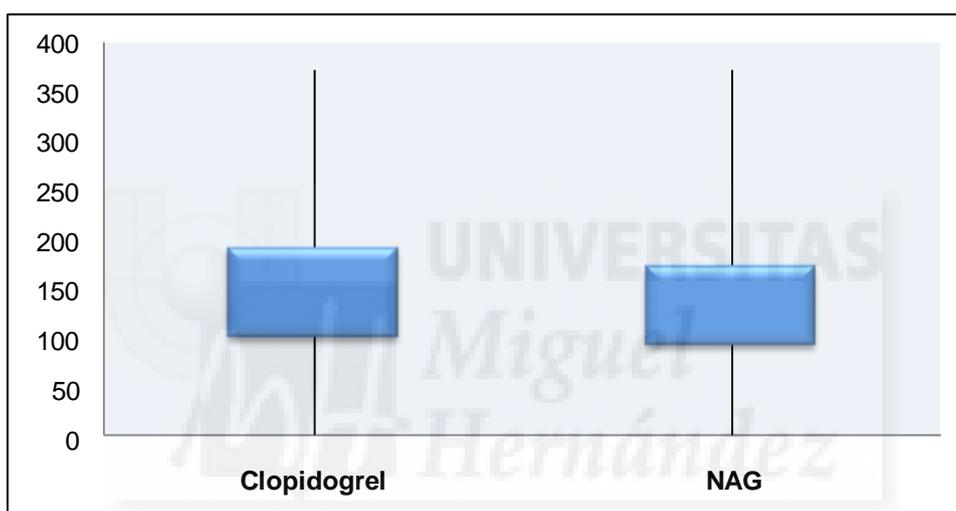
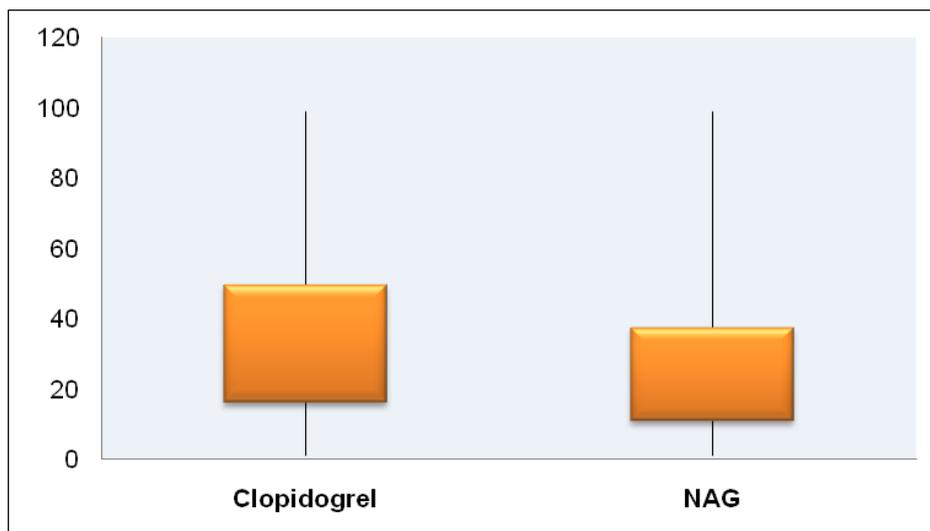


Figura 15. Escala GRACE. Datos expresados media  $\pm$  desviación standard.

### 5.1.2. ESCALA DE RIESGO HEMORRÁGICO: ESCALA CRUSADE

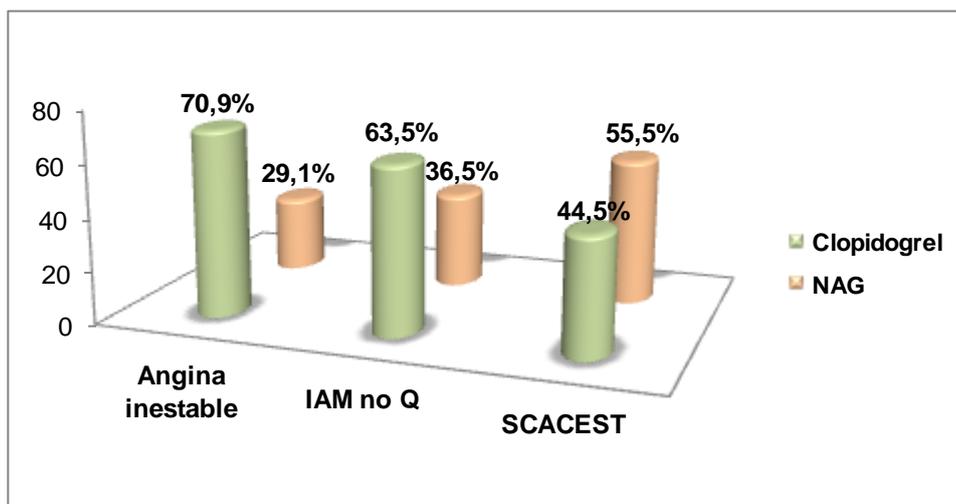
La puntuación obtenida en la escala CRUSADE en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel también fue más elevada que la alcanzada en el grupo de pacientes tratados con los nuevos antiagregantes: el riesgo estimado de sangrado fue de  $32,6 \pm 16,6$  (riesgo intermedio) en el grupo del clopidogrel frente a un  $23,8 \pm 13,1$  (riesgo bajo) en el grupo de los nuevos antiagregantes ( $p < 0,001$ ) (figura 16):



**Figura 16.** Escala CRUSADE. Datos expresados media  $\pm$  desviación standard

### 5.1.3. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SELECCIONADO EN FUNCIÓN DEL SCA

Al analizar qué tratamiento antiagregante se había administrado en cada uno de los distintos diagnósticos al alta, se encontraron diferencias bastante notables entre el tratamiento seleccionado según fuese el diagnóstico al alta. La elección de los NAG predominaba en pacientes con SCACEST, mientras que el clopidogrel era más frecuente en pacientes con SCASEST (Angina inestable o IAM no Q) ( $p < 0,001$ ) (figura 17):



**Figura 17.** Porcentaje de pacientes con Clopidogrel o uno de los NAG al alta en función el diagnóstico. NAG: Nuevos antiagregantes. SCA: Síndrome coronario agudo. SCASEST tipo AI: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo Angina inestable. SCASEST tipo IAM no Q: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo IAM no Q. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST.

#### 5.1.4. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SELECCIONADO CON ANTICOAGULACIÓN PERMANENTE

Un total de 157 pacientes fueron anticoagulados al alta, ya fuera con fármacos antivitaminas K o con uno de los nuevos anticoagulantes orales. Se registró qué antiagregante se seleccionaba en pacientes que iban a precisar anticoagulación permanente, y encontramos que casi en el 100% de los pacientes el antiagregante que se prescribía al alta era el clopidogrel ( $p < 0,001$ ) (tabla 13):

Antiagregante seleccionado en pacientes con anticoagulación permanente (n=157).					
	Acenocumarol/Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixaban	p
<b>Clopidogrel</b>	134	4	6	9	<0,001
<b>NAG</b>	4	0	0	0	

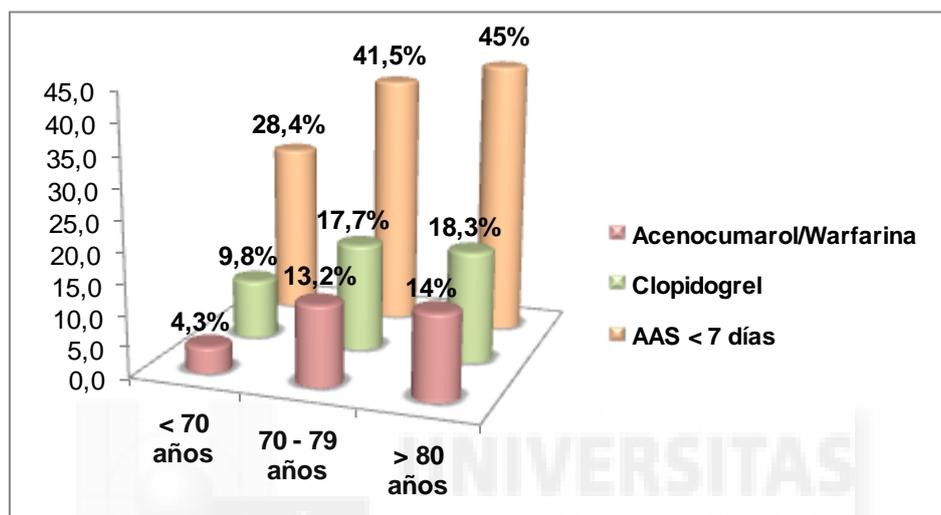
**Tabla 13.** Antiagregante seleccionado en pacientes con necesidad de anticoagulación permanente. Datos expresados en número. NAG: Nuevos antiagregantes.

#### 5.2. INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL USO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Se dividió a los pacientes de la muestra en 3 grupos de edad, según tuvieran menos de 70 años, entre 70 y 79 años y más de 80 años. No hubo diferencias significativas en la distribución de los grupos por edades en los tres hospitales que participaron en el registro, siendo el grupo más numeroso en los tres centros el de menos de 70 años.

### 5.2.1. TRATAMIENTO PREVIO ANTIAGREGANTE Y ANTICOAGULANTE SELECCIONADO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD

El pretratamiento con AAS 7 días antes del ingreso, con clopidogrel por tiempo indefinido o con fármacos antivitaminas K era más frecuente en el grupo de pacientes de mayor edad ( $p<0,001$ ) (figura 18):



**Figura 18.** Pacientes pretratados con AAS en los 7 días previos al ingreso, con clopidogrel y con antivitaminas K. Datos expresados en %.

### 5.2.2. MOTIVO DE INGRESO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD

El diagnóstico al alta más frecuente fue el SCASEST tipo IAM no Q en los pacientes mayores de 70 años (siendo 47,2% en el grupo de edades entre 70 y 79 años y del 54,3% en el grupo de mayores de 80 años). En los pacientes más jóvenes el diagnóstico más frecuente fue el SCACEST (40,1%) ( $p<0,001$ ).

Algo similar sucedió con las unidades donde ingresaron los pacientes de nuestro estudio: los pacientes menores de 70 años ingresaron más en las unidades de cuidados intensivos (52,9%), mientras que los pacientes mayores de 70 años ingresaban más en la planta de cardiología (56,4% el grupo de 70 a 79 años y 63,7% el grupo de mayores de 80 años) ( $p<0,001$ ).

### **5.2.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA SELECCIONADA EN FUNCIÓN DE LA EDAD**

En los pacientes mayores de 80 años se seleccionó el manejo conservador en el 43,9% de los pacientes, mientras que en los otros dos grupos de edad la estrategia terapéutica seleccionada fue en su mayoría la angioplastia (60,0% en los pacientes entre 70 y 79 años y 73,8% en los pacientes menores de 70 años) ( $p<0,001$ ).

Al analizar el porcentaje de pacientes en los que se había realizado la coronariografía, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad: se había realizado en el 97,5% de los pacientes menores de 70 años y en el 91,1% de los que tenían edades entre 70 y 79 años, pero solo en el 73,9% de de más de 80 años ( $p<0,001$ ). El momento en el que se realizaba la coronariografía también difería según el grupo de edad: la angioplastia primaria se realizaba con mayor frecuencia en los menores de 70 años mientras que la realización del cateterismo se prolongaba más allá de las 48 horas en el 29,3% de los pacientes mayores de 70 años y en el 25,2% de los pacientes mayores de 80 años ( $p<0,001$ ).

En los casos en los que no se realizó coronariografía, la razón más frecuente en pacientes menores de 70 años fue el hecho de conocer la anatomía coronaria por un cateterismo previo (36,4%) mientras que en los pacientes mayores de 70 años la causa principal fue la comorbilidad (36,1% en el grupo de 70 a 79 años y 31,2% en el grupo de más de 80 años) ( $p<0,001$ ). En los pacientes mayores de 80 años la segunda causa más frecuente de no realizar una coronariografía fue la edad avanzada (28,6%) ( $p<0,001$ ). El grupo en el que más pacientes se negaron a la realización de la prueba era el de menor edad: hasta un 13,6% de los pacientes menores de 70 años no quisieron realizarse la coronariografía.

#### 5.2.4. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DURANTE EL INGRESO

##### SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Entre los pacientes diagnosticados de SCA que recibieron tratamiento con AAS durante el ingreso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad, pero sí se observó que los pacientes menores de 70 años recibían dosis de carga con AAS de 300 mg con mayor frecuencia que los pacientes de más de 70 años (72,8% el grupo de menos de 70 años; 54,7% el grupo de 70 a 79 años; y 55,0% el grupo de pacientes mayores de 80 años,  $p < 0,001$ ).

Durante el ingreso, recibieron clopidogrel como segundo antiagregante el 81,1% de los pacientes mayores de 80 años, el 75,0% de los que tenían entre 70 y 79 años y el 68,0% de los menores a 70 años. Se administró con menor frecuencia la doble antiagregación en ancianos durante el ingreso, y como era esperable, también fue menor el uso de NAG (tabla 14):

Tratamiento con un IADP en el ingreso según los grupos de edad (n=1717) (%)					
	<i>Clopidogrel</i>	<i>Prasugrel</i>	<i>Ticagrelor</i>	<i>Ninguno</i>	<i>p</i>
<b>&lt; 70 años</b>	68,0%	7,6%	20,5%	3,9%	<0,001
<b>70-79 años</b>	75,0%	4,1%	14,9%	6,0%	
<b>&gt; 80 años</b>	81,1%	0%	9,6%	9,3%	

**Tabla 14.** Tratamiento con un IADP en el ingreso según los grupos de edad. Datos expresados en %.

### 5.2.5. TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE AL ALTA SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Una gran mayoría de pacientes fueron dados de alta con AAS (96,3%), sin encontrar apenas diferencias en la administración en los distintos grupos de edad.

De forma similar a como sucedió con la administración de IADP en el ingreso, el clopidogrel fue el antiagregante más prescrito al alta en los tres grupos de edad, pero con una clara correlación con la edad. En los pacientes mayores a 80 años, se seleccionó como segundo antiagregante en el 71,7% de los pacientes, en el grupo de 70 a 79 años en el 54,0% y en los menores de 70 años en el 39,3% ( $p < 0,001$ ). También como sucedió durante el ingreso, los pacientes de mayor edad recibieron menos tratamiento con doble antiagregación al alta, y el uso de los NAG fue menos frecuente en los grupos de mayor edad, comparado con el grupo de los más jóvenes. Sin embargo, cuando se seleccionaba uno de los dos NAG en los grupos de mayor edad, con diferencia el antiagregante más administrado fue el ticagrelor (tabla 15):

Prescripción del IADP al alta según los grupos de edad (n=1717) (%).					
	<i>Clopidogrel</i>	<i>Prasugrel</i>	<i>Ticagrelor</i>	<i>Ninguno</i>	<i>p</i>
<b>&lt; 70 años</b>	39,3%	17,8%	30,3%	12,6%	<0,001
<b>70-79 años</b>	54,0%	4,8%	23,0%	18,2%	
<b>&gt; 80 años</b>	71,7%	0%	7,8%	20,5%	

**Tabla 15.** Prescripción del IADP al alta según los grupos de edad. Datos expresados en %.

### **5.3. INFLUENCIA DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA Y DEL TIPO DE REVASCULARIZACIÓN EN LA SELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE**

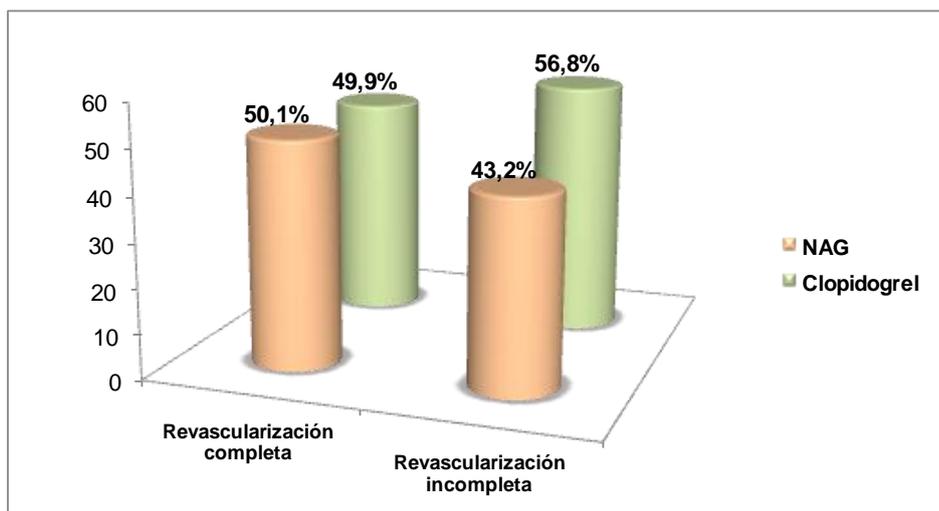
Como se ha mostrado previamente, del total de pacientes del registro, tratamiento médico recibió el 25,6% se realizó angioplastia en el 66,1% y fueron derivados para cirugía de revascularización coronaria un 8,3% del total (figura 7).

#### **5.3.1. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN**

Al alta, en los pacientes en los que se optó por tratamiento médico conservador, el clopidogrel fue el antiagregante más prescrito (84,9% de los pacientes). También había sido así en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca (88,2%), pero los pacientes a los que se les había realizado angioplastia, la prescripción de clopidogrel y de los NAG fue prácticamente la misma (49,9% frente a 50,1%) ( $p < 0,001$ ).

#### **5.3.2. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DE SI LA REVASCULARIZACIÓN ES COMPLETA O INCOMPLETA**

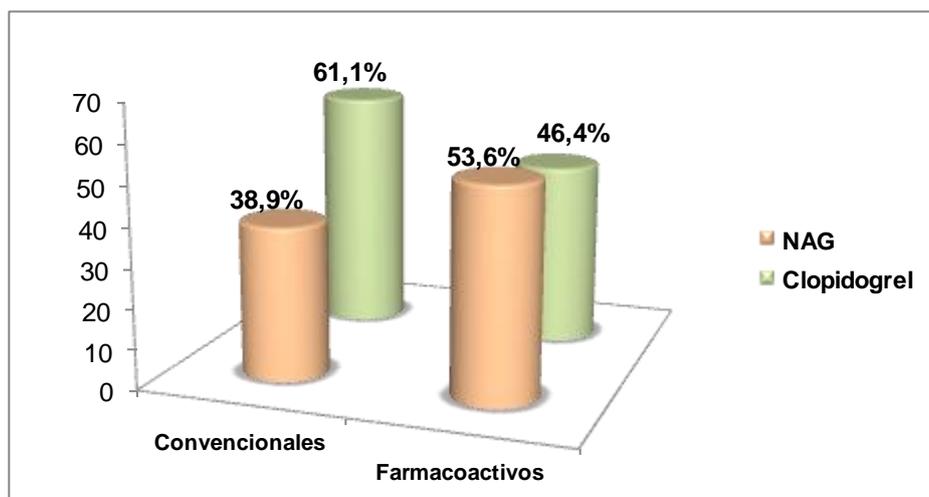
Del total de los pacientes, 860 pacientes fueron revascularizados completamente (72,2%). En estos pacientes, en la elección de clopidogrel frente a prasugrel o ticagrelor no hubo grandes diferencias, de manera que el primero fue seleccionado en el 49,9% de los pacientes y uno de los otros dos antiagregantes fue administrado en el 50,1% de los casos. En los pacientes en los que no se realizó revascularización completa (27,8%), el clopidogrel fue el IADP seleccionado en más pacientes (56,8%), comparado con los pacientes en los que se administró prasugrel o ticagrelor (43,2%) ( $p = 0,019$ ) (figura 19):



**Figura 19.** Selección de IADP en función de si la revascularización es completa o incompleta. Datos expresados en %.

### 5.3.3. IADP SELECCIONADO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE STENT IMPLANTADO, NÚMERO DE STENTS Y LONGITUD TOTAL

En los pacientes sometidos a angioplastia, el uso de stents farmacoactivos fue más frecuente que el uso de stents convencionales (78,0% frente a 22,0%). En los pacientes con stents convencionales, el clopidogrel se seleccionó en un 61,1% de los casos y prasugrel o ticagrelor en un 38,9%. En cambio, en los pacientes en los que se había implantado al menos un stent farmacoactivo, se utilizó con mayor frecuencia un NAG que el clopidogrel (NAG en el 53,6% de los casos y clopidogrel en el 46,4%) ( $p < 0,001$ ) (figura 20):



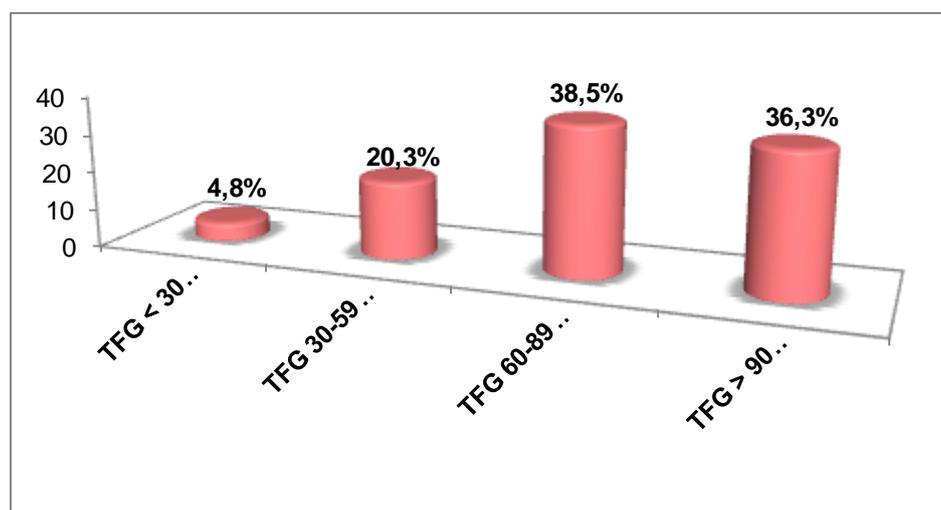
**Figura 20.** Selección de IADP en función del tipo de stent. Datos expresados en %.

Al analizar si había asociación en la relación entre el número de stents implantados y la selección de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas, siendo la media del número de stents de  $1,6 \pm 1,1$  en el grupo del clopidogrel y de  $1,8 \pm 1,1$  en el grupo de los NAG ( $p=0,238$ ). Con la longitud total de los stents implantados sucedió algo similar, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la longitud total en milímetros y la predominancia de algún antiagregante ( $32,2 \pm 23,2$  mm en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel y  $34,9 \pm 24,7$  mm en el grupo de tratado con los nuevos antiagregantes;  $p=0,087$ ).

#### **5.4. INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE**

##### **5.4.1. PREVALENCIA Y GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL**

La muestra fue dividida en cuatro grupos para analizar los resultados según tuvieran un filtrado inferior a  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (IR severa), entre  $30$  y  $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (IR moderada), entre  $60$  y  $89 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (IR leve) o por encima de  $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (función renal normal) y resultó que los grupos más prevalentes eran los que tenían insuficiencia renal leve ( $38,5\%$ ) o función renal normal ( $36,3\%$ ) (figura 21):



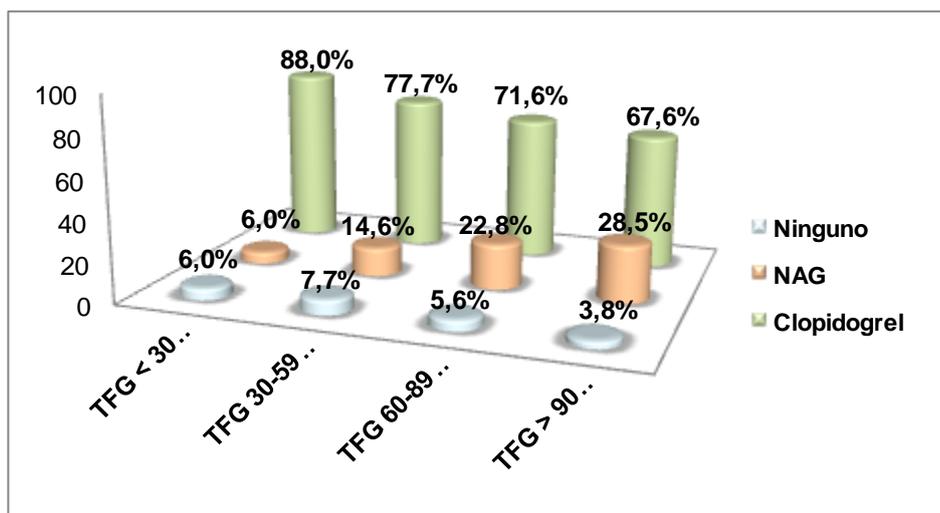
**Figura 21.** Distribución de pacientes en función de los grados de insuficiencia renal. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Datos expresados en %.

Los valores del aclaramiento de creatinina fueron diferentes entre los varones y las mujeres. El valor medio de la TFG en los varones fue de  $80,7 \pm 29,7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> mientras que en las mujeres fue de  $72,7 \pm 28,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

#### **5.4.2. IADP SELECCIONADO DURANTE EL INGRESO EN FUNCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL**

El IADP seleccionado con más frecuencia fue el clopidogrel en todos los grupos. Los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave, con TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, fueron mayoritariamente tratados con clopidogrel (88,0%). Ningún paciente de este grupo fue tratado con prasugrel y solo el 6,0% fue tratado con ticagrelor, aunque debemos resaltar que en el 6,0% de los pacientes no se administró ningún IADP. En el grupo de pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG entre 30 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) el clopidogrel se administró en el 77,7% de los pacientes, el prasugrel en el 3,7% y el ticagrelor en el 10,9%, y un 7,7% no recibió ninguno. En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG entre 60 y 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) el clopidogrel fue el IADP administrado en el 71,6% de los casos, el prasugrel en el 5,3% y el ticagrelor en el 17,5%. Un 5,6% de pacientes de este grupo no recibió ningún IADP. Cuando la función renal era normal (TFG > 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) el clopidogrel se administraba en el 67,6% de los pacientes, el prasugrel en el 6,9% y el ticagrelor en el 21,6%, siendo en el grupo en el que más frecuentemente se utilizó. En el grupo de pacientes sin insuficiencia renal solo el 3,8% no recibió ningún IADP como segundo antiagregante ( $p < 0,001$ ) (figura 22).

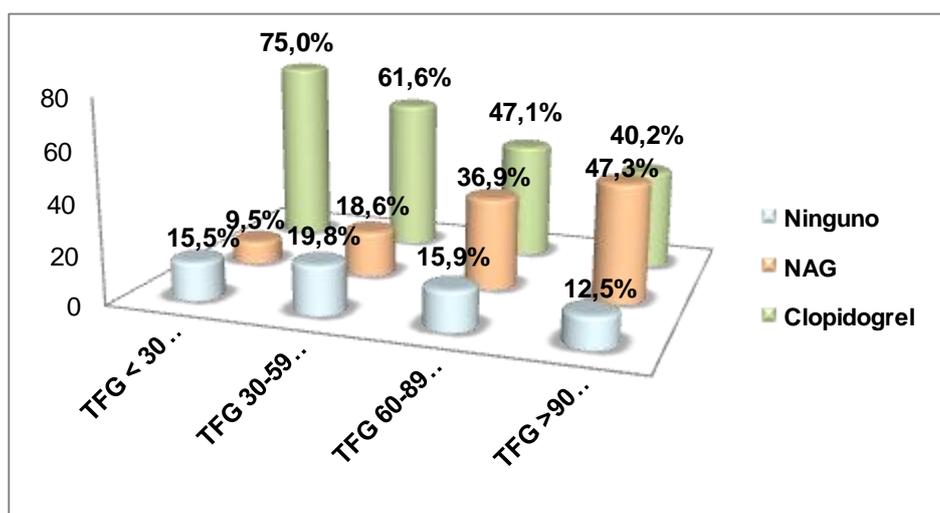
No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la administración de la dosis de carga de ninguno de los diferentes IADP en función de los distintos grados de función renal.



**Figura 22.** Administración de IADP durante el ingreso en función de los grados de insuficiencia renal. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Datos expresados en %.

### 5.4.3. IADP SELECCIONADO AL ALTA EN FUNCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Igual que sucedió en el caso de los pacientes de mayor edad, un mayor porcentaje de pacientes se fueron de alta sin un segundo antiagregante, si comparamos estas cifras con las del tratamiento con IADP durante el ingreso. La administración de clopidogrel en todos los grupos fue inferior y la de ticagrelor por el contrario, fue superior ( $p < 0,001$ ) (figura 23):



**Figura 23.** Administración de IADP al alta en función de los grados de insuficiencia renal. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Datos expresados en %.

## 5.5. REALIZACIÓN DE SWITCH EN EL TRATAMIENTO

### 5.5.1. CARACTERÍSTICAS DEL SWITCH

A un 25,9% de pacientes a los que se les administró un antiagregante de inicio al ingreso, sufrieron cambios de un IADP a otro (switch), bien durante su estancia hospitalaria o bien inmediatamente antes del alta.

El switch más frecuentemente realizado fue el cambio de clopidogrel a ticagrelor en un 14,1% de los casos, seguido por el cambio de clopidogrel a prasugrel en un 7,5% de las veces. Mucho menos frecuentes fueron los cambios de ticagrelor a clopidogrel (2,8%), de prasugrel a clopidogrel (1,0%) o de ticagrelor a prasugrel (0,3%) o la inversa (0,2%) (figura 24):

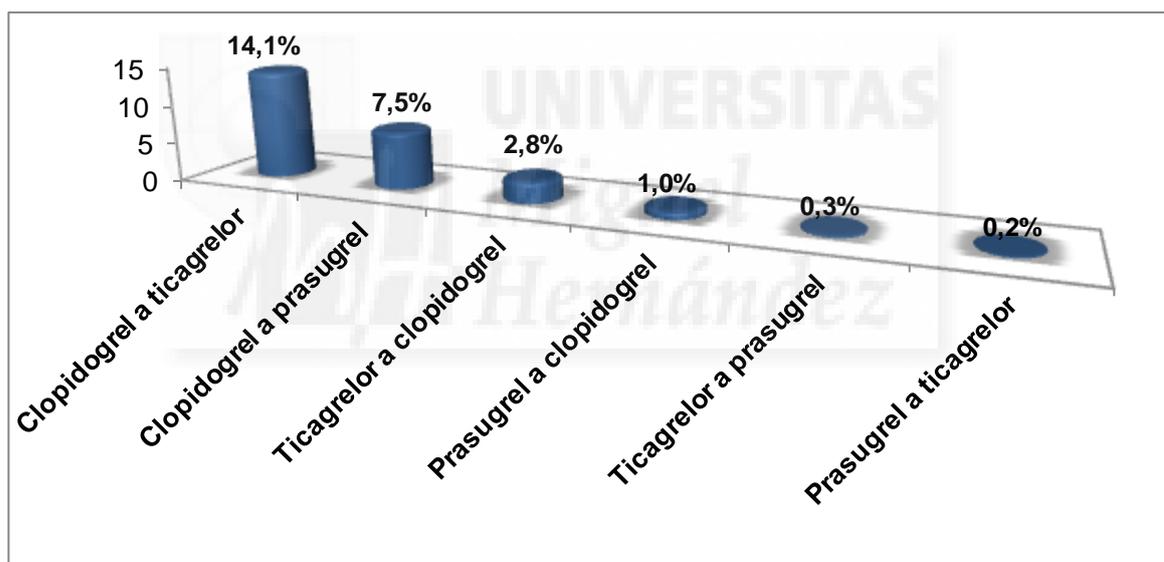


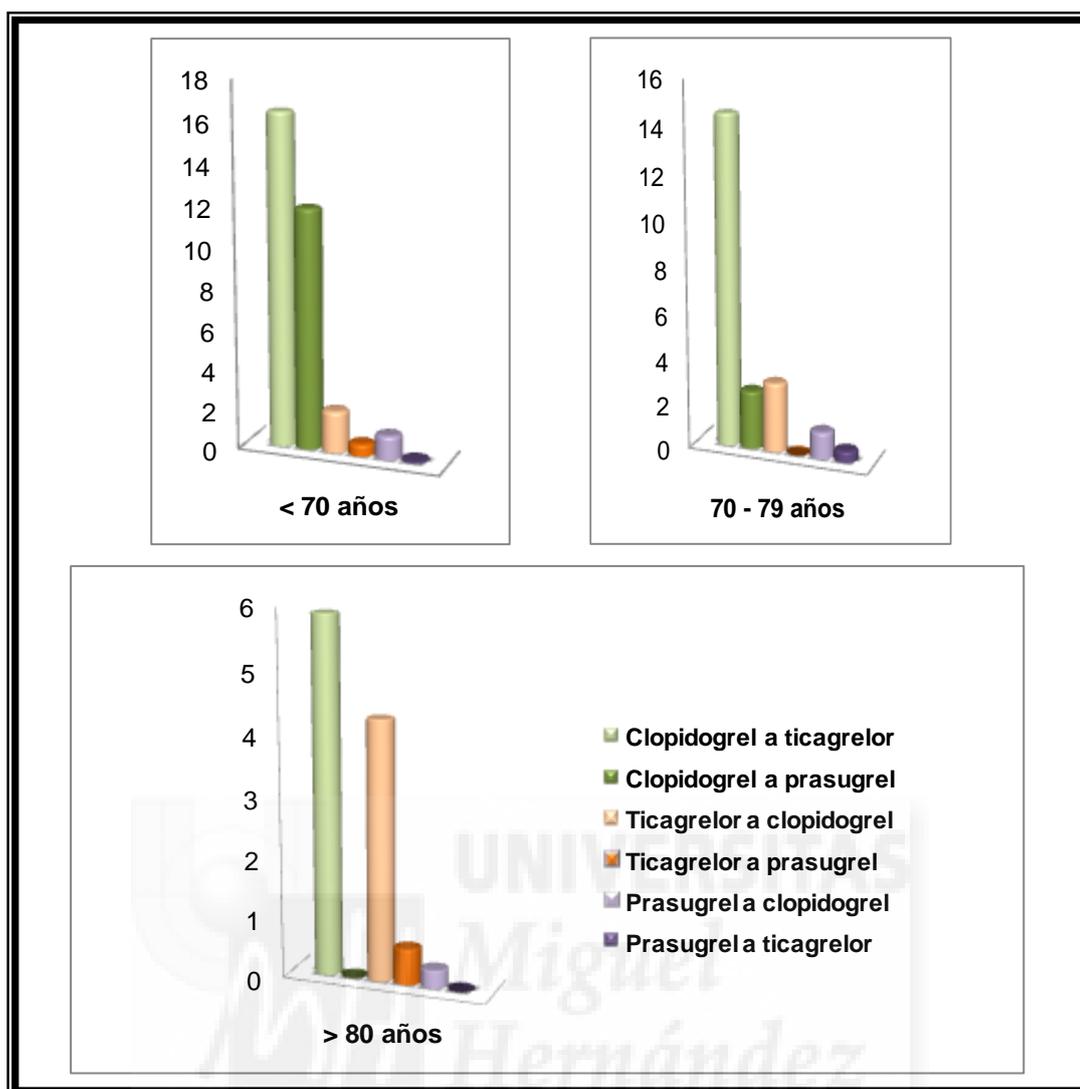
Figura 24. Switch realizado en nuestra población de estudio. Datos expresados en %.

#### 5.5.1.1. POBLACIÓN EN LA QUE SE REALIZA EL SWITCH

La edad media de los pacientes en los que se realizó switch fue de  $61,6 \pm 12,3\%$  años, mientras que la edad media de los pacientes en los que no se realizó switch fue del  $67,8 \pm 13,2$  ( $p < 0,001$ ). El switch fue más frecuente en los hombres que en las mujeres (27,5% frente a 22,0%,  $p < 0,01$ ).

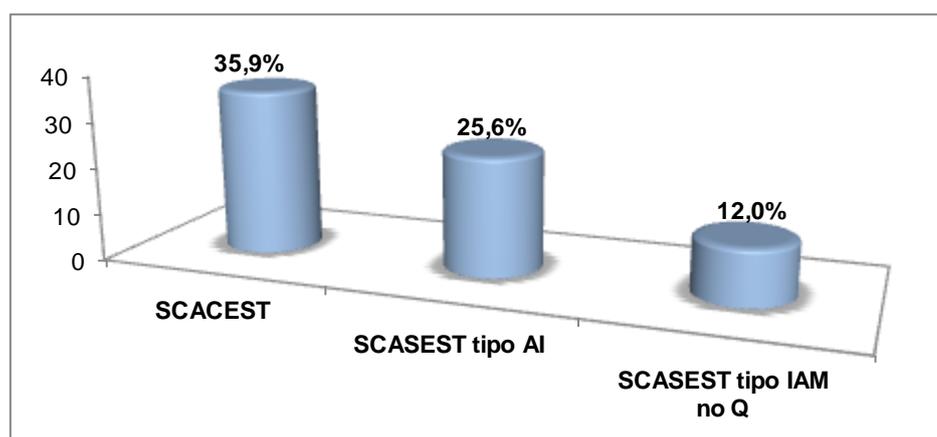
Analizando los FRVC, el switch fue más frecuente en pacientes que no presentaban HTA y que carecían de las comorbilidades más clásicas en estos pacientes, como la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica previa, pero en cambio se realizó con más frecuencia en pacientes que eran habitualmente fumadores y presentaban antecedentes personales o familiares de cardiopatía isquémica previa o de revascularización coronaria mediante angioplastia o cirugía. El switch también se realizó más en los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento con AAS en los 7 días previos al ingreso o clopidogrel, pero sobre todo la diferencia con respecto al tratamiento previo entre los pacientes en los que se realizó switch y los que no se encontró en la administración de anticoagulantes orales. En los pacientes que no estaban siendo pretratados con anticoagulantes orales se realizó en un 27,5% de los casos, mientras que solo se realizó en un 7,8% de los pacientes anticoagulados ( $p<0,001$ ).

El switch se realizó con mayor frecuencia en la población más joven: el 51,8% los pacientes tenían menos de 70 años. El cambio de antiagregante más frecuente en los tres grupos de edad fue la modificación del clopidogrel por el ticagrelor, realizándose en un 16,5% de los pacientes del grupo de menos de 70 años, en un 14,6% de los pacientes de entre de 70 y 79 años y en el 5,9% de los pacientes mayores a 80 años. En los tres grupos de edad los intercambios menos frecuentes fueron las modificaciones de prasugrel a ticagrelor entre si ( $p<0,001$ ) (figura 25):



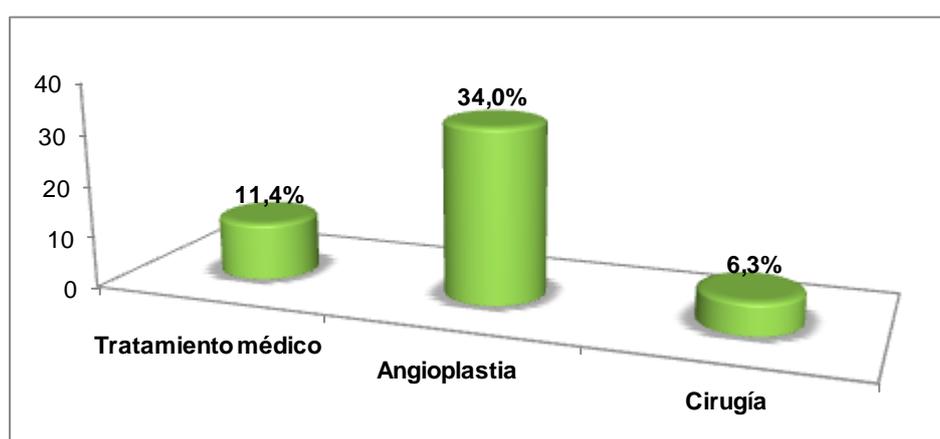
**Figura 25.** Switch realizado en nuestra población de estudio según los grupos de edad. Datos expresados en %.

Si se analizan los switch realizados según el motivo de ingreso, el switch se realizó con más frecuencia en los pacientes que presentaron SCACEST (35,9%), comparado con los pacientes que presentaron SCASEST tipo IAM no Q o tipo AI (25,6% y 12,0% respectivamente) (figura 26):



**Figura 26.** Switch realizado según el motivo de ingreso. Datos expresados en %.

En relación a la estrategia terapéutica utilizada, el switch se realizó en el 11,4% de los pacientes con tratamiento conservador, en el 6,3% de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria y en el 34,0% de los pacientes sometidos a angioplastia. Igual que sucedía con los grupos de edad, en los tres tipos de estrategia terapéutica el cambio más frecuente fue la modificación de clopidogrel a ticagrelor: en el 5,5% en los pacientes con tratamiento médico, en el 18,4% en los pacientes sometidos a angioplastia y en el 6,3% de los pacientes intervenidos ( $p < 0,001$ ) (figura 27):



**Figura 27.** Switch realizado según la estrategia terapéutica. Datos expresados en %.

En el grupo de pacientes en los que se realizó angioplastia, donde se realizaron más switches, en un 35,3% de los casos se realizó en pacientes con enfermedad coronaria de un vaso. En los casos de angioplastia, el cambio más

frecuente también fue el paso de clopidogrel a ticagrelor (18,4%) seguido del cambio de clopidogrel a prasugrel (11,0%) ( $p < 0,001$ ).

### 5.5.1.2. ESPECIALISTAS QUE REALIZAN EL SWITCH

El switch fue realizado en la mayoría de los casos por el cardiólogo clínico. Del total, el cardiólogo clínico lo realizó el 80,1% de las veces, el intensivista el 11,8%, el hemodinamista el 7,9% y solo un 0,2% fueron realizados por un médico de urgencias (figura 28):

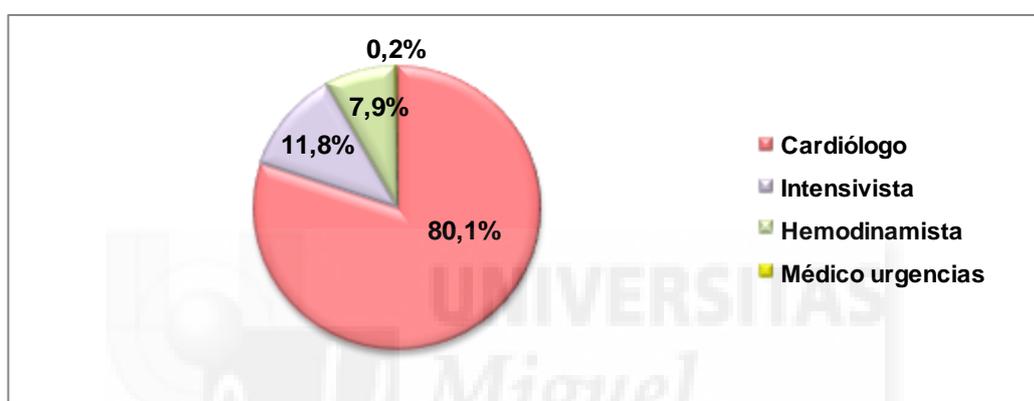


Figura 28. Especialistas que realizan el switch. Datos expresados en %.

### 5.5.2. DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH

#### 5.5.2.1. POBLACIÓN QUE RECIBE DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH

Tanto en varones como en mujeres fue más frecuente la administración de carga total que de carga parcial al realizar el switch ( $p = 0,343$ ) (figura 29):

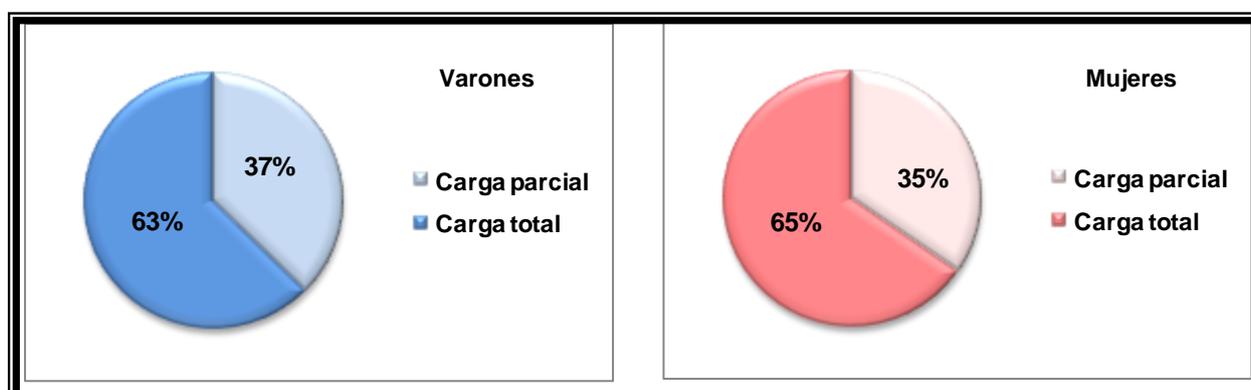
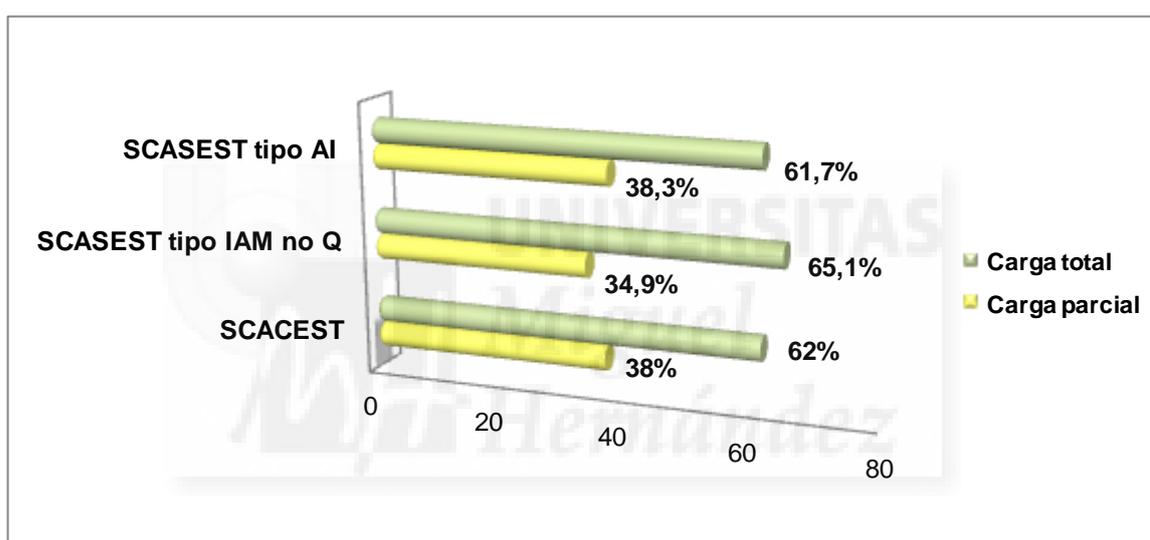


Figura 29. Dosis de carga total o parcial en el switch en función del sexo. Datos expresados en %.

La edad media de los pacientes que recibieron carga parcial o total fue prácticamente la misma, siendo la edad media de  $62,5 \pm 12,5$  para la carga parcial y de  $61,6 \pm 12,3$  para la carga total.

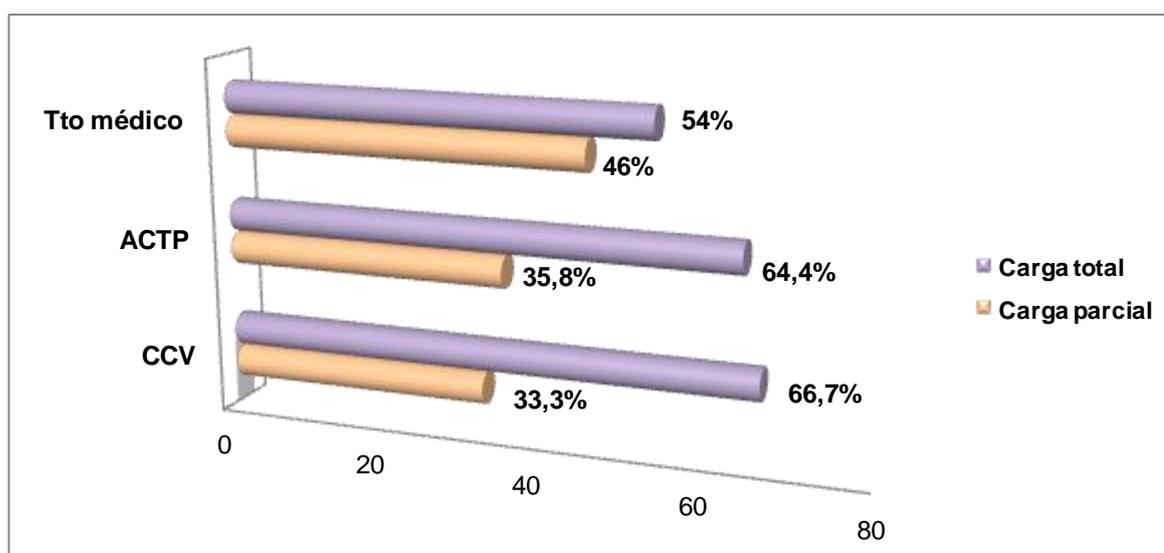
La administración de carga total también fue más frecuente que la carga parcial en todos los diagnósticos al alta. En el SCASEST tipo AI, el 61,7% de los pacientes recibió la dosis de carga total frente al 38,3%, que recibió la parcial. En el SCASEST tipo IAM no Q, el 65,1% recibió la dosis de carga total y el 34,9% la carga parcial, y en el SCACEST el 62% recibió la carga total y el 38% recibió la parcial ( $p=0,786$ ) (figura 30):



**Figura 30.** Dosis de carga total o parcial en el switch en función del diagnóstico al alta. Datos expresados en %.

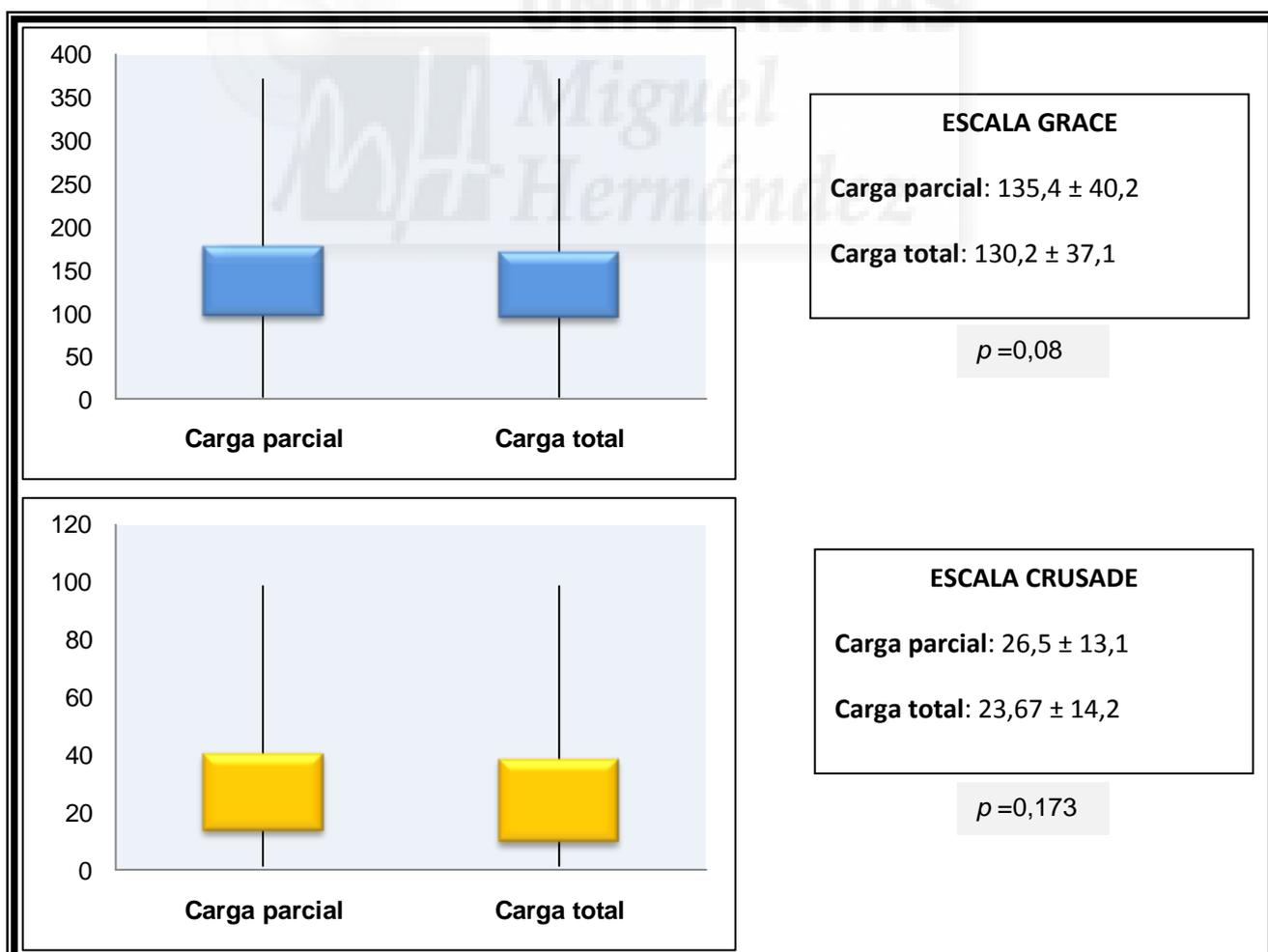
Como sucede en el switch, la administración de dosis de carga del segundo antiagregante es más frecuente en los casos en los que se realiza angioplastia que en los de los pacientes que reciben tratamiento médico o son remitidos a cirugía.

En cualquier caso, en los tres tipos de estrategia terapéutica lo más común fue que se administrase la dosis de carga total del antiagregante seleccionado. En los pacientes en los que se optó por tratamiento médico, no hubo grandes diferencias entre la administración de carga total y de carga parcial al realizar el switch ( $p=0,348$ ) (figura 31):



**Figura 31.** Dosis de carga total o parcial en el switch en función de la estrategia terapéutica. Datos expresados en %.

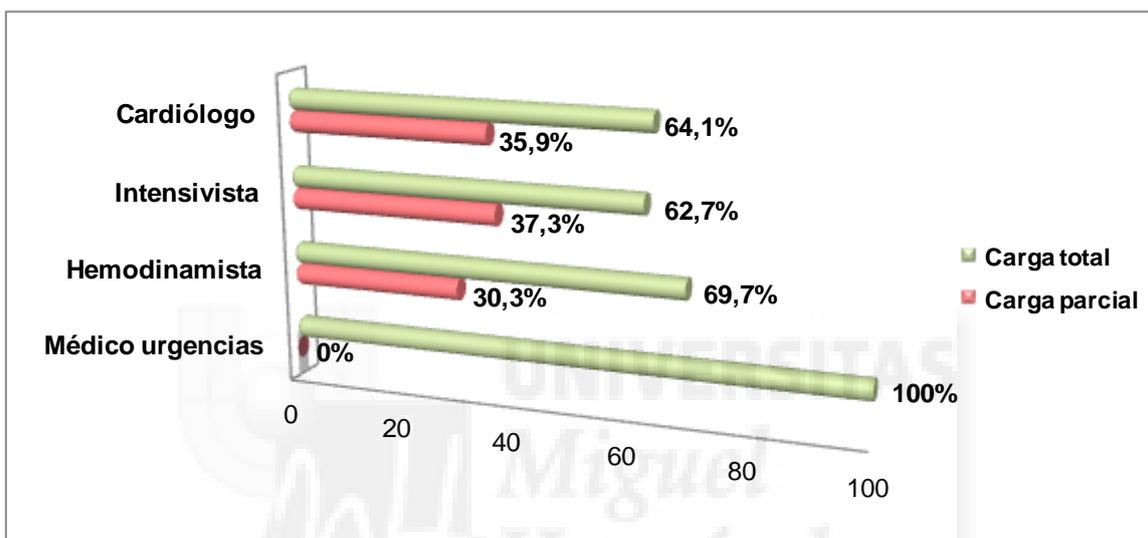
Los valores estimados de riesgo isquémico y hemorrágico, según las escalas GRACE y CRUSADE respectivamente fueron similares en ambos grupos, con valores ligeramente superiores para la carga parcial en ambas escalas (figuras 32 y 33):



**Figuras 32 y 33.** Dosis de carga total o parcial en el switch en las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE. Datos expresados en %.

### 5.5.2.2. ESPECIALISTAN QUE ADMINISTRAN DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH

En general, todos los especialistas se decantan por administrar la dosis de carga completa en lugar de administrar la dosis de carga parcial a la hora de realizar el switch. El porcentaje en el que lo realizan los distintos especialistas es similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Es importante señalar que solo un caso de switch fue realizado por un médico de urgencias y administró la carga total, lo que explica el porcentaje que se observa en la figura ( $p=0.302$ ) (figura 34):



**Figura 34.** Dosis de carga total o parcial en el switch administrada por los diferentes especialistas. Datos expresados en %.

### 5.5.3. DOSIS CARGA EN EL SWITCH EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO CON AAS

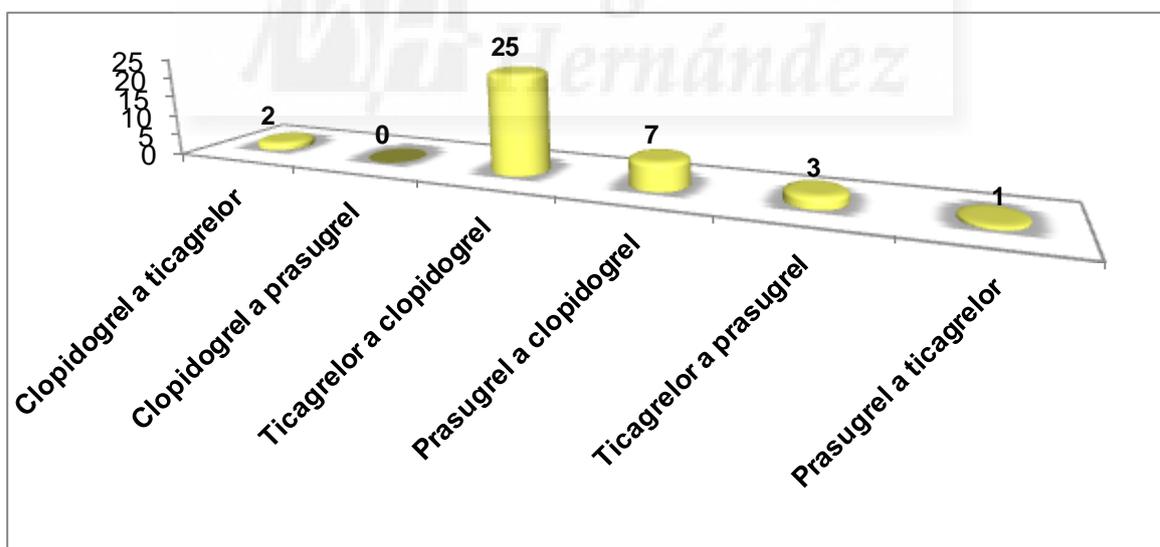
Prácticamente la totalidad de los pacientes en los que se les realizó switch estaban en tratamiento con AAS: el 99,4% de los pacientes en los que se realizó switch con carga parcial estaban con AAS y el 96,4% de los pacientes en los que el switch se hizo con la carga total estaban en tratamiento con la misma ( $p<0,05$ ).

De los 445 pacientes a los que se realizó switch, 70 pacientes no fueron tratados con AAS (15,7%).

#### 5.5.4. SEGUNDO SWITCH

En un pequeño porcentaje de pacientes se realizó un segundo switch, es decir, inicialmente fueron tratados con un IADP pero, bien durante el ingreso o bien al alta fue suspendido y sustituido por otro para, posteriormente volver a suspender ese segundo antiagregante y pautar un tercero, igual o diferente al primero. Esto solo sucedió en el 8,6% de los casos. Cuando sucedió, el ticagrelor fue interrumpido en 25 pacientes y prasugrel en 7 para iniciar tratamiento con clopidogrel. En 3 pacientes se suspendió el ticagrelor y se inició prasugrel; en 2 pacientes se suspendió clopidogrel para iniciar ticagrelor y solo a un paciente se le suspendió el prasugrel para comenzar con ticagrelor. En ningún paciente se suspendió el clopidogrel para iniciar prasugrel.

El segundo switch también fue realizado en la mayoría de los casos por el cardiólogo clínico. En 36 pacientes el segundo switch fue realizado por el cardiólogo clínico, solo en un caso fue realizado por un intensivista y en otro por un hemodinamista (figura 35):



**Figura 35.** Pacientes en los que se realizó un segundo switch. Datos expresados en número absoluto de pacientes.

## 5.6. FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL ANTIAGREGANTE

No todas las variables que se han comentado previamente presentaron asociación estadísticamente significativa con la selección de uno u otro antiagregante.

La edad de los pacientes, el sexo femenino, algunos FRCV como la HTA, DM y la DLP, los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, de enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, la presencia de valores bajos de hemoglobina o de aclaramiento de creatinina, la presentación del SCA como SCASEST, una puntuación elevada alcanzada en la escala CRUSADE y la revascularización incompleta se asociaron a la selección del clopidogrel como tratamiento antiagregante.

Por el contrario, el sexo masculino, el hábito tabáquico, la puntuación de la escala GRACE, la realización de coronariografía, la elección de tratamiento médico o de angioplastia como estrategia terapéutica, la revascularización completa, la ausencia de anemia o de IR y el hecho de no estar siendo tratado con fármacos antiacoagulantes orales en el momento del alta fueron las variables que se asociaron a una mayor probabilidad de ser tratado con uno de los nuevos antiagregantes.

A continuación se muestran los resultados del análisis multivariante de todas las variables asociadas con la selección del antiagregante en el momento del alta (tabla 16):

<b>Análisis multivariable de las variables asociadas a la selección del antiagregante.</b>			
<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>	-0,24	0,79 (0,55-1,12)	0,205
<b>Edad</b>	<b>-0,04</b>	<b>0,96 (0,94-0,97)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HTA</b>	<b>-0,35</b>	<b>0,71 (0,51-0,99)</b>	<b>0,042</b>

DM	-0,09	1,09 (0,78-1,54)	0,591
DLP	-0,08	0,93 (0,68-1,25)	0,613
Tabaquismo	0,16	0,18 (0,84-1,65)	0,344
A. Fam. C. Isquémica	-0,31	0,73 (0,44-1,21)	0,224
ACV previo	<b>0,96</b>	<b>2,63 (1,37-5,0)</b>	<b>0,003</b>
Arteriopatía periférica	<b>0,75</b>	<b>2,11 (1,1-4,1)</b>	<b>0,026</b>
SCA tipo AI	<b>-0,96</b>	<b>0,38 (0,24-0,62)</b>	<b>&lt;0,001</b>
SCA tipo IAM no Q	-0,19	0,83 (0,57-1,19)	0,293
GRACE score	0,001	1,00 (0,99-1,01)	0,785
CRUSADE score	-0,006	0,99 (0,98-1,01)	0,489
Coronarografía realizada	1,03	2,8 (0,14-56,18)	0,503
Tto médico	1,11	3,02 (0,50-18,08)	0,226
ACTP	<b>2,33</b>	<b>10,27 (3,52-29,99)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Revasc. completa	-0,23	0,78 (0,57-1,12)	0,191
Hemoglobina	<b>0,10</b>	<b>1,11 (1,01-1,22)</b>	<b>0,028</b>
Aclaramiento Creatinina	0,003	1,00 (0,99-1,01)	0,420
Anticoagulación oral	<b>3,51</b>	<b>33,34 (11,91-93,46)</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 16.** Análisis multivariable de las variables asociadas a la selección de clopidogrel. HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; DLP: Dislipemia; A. Fam. C. Isquémica: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; ACV: Accidentes cerebrovasculares; SCA tipo AI: Síndrome coronario agudo tipo angina inestable; SCA tipo IAM no Q: Síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio sin onda Q. ACTP: Angioplastia percutánea; Revasc. Completa: Revascularización completa.

Como se muestra en la tabla 16, las únicas variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la selección de clopidogrel como fármaco antiagregante fueron la edad, la HTA, los antecedentes de enfermedad cerebrovascular o de arteriopatía periférica y la presentación del SCA tipo AI.

La presencia de enfermedad arterial extracardiaca, como los antecedentes de ACV previo o de arteriopatía periférica, suponen una probabilidad de más del doble de ser tratado con clopidogrel que con prasugrel o ticagrelor.

En la tabla 16 también se muestran los resultados del análisis multivariante de las variables asociadas con la selección de prasugrel o ticagrelor. Solo mostraron diferencias estadísticamente significativas la realización de angioplastia como terapia de revascularización, los valores de la hemoglobina y la ausencia de tratamiento con anticoagulación oral en el momento de la presentación del SCA.

La probabilidad de recibir uno de los nuevos antiagregantes cuando se realiza una angioplastia como estrategia terapéutica aumenta más de 10 veces, siendo el segundo factor asociado a la selección de prasugrel o ticagrelor más importante ya que, con mucha diferencia, el factor más determinante en la selección de prasugrel o ticagrelor en un paciente que ha presentado un SCA, y que por tanto va a precisar tratamiento con doble antiagregación durante al menos un año, es el hecho de no estar siendo tratado con ningún anticoagulante oral. Cuando esto sucede, es decir, cuando el paciente no está recibiendo o se prevee que no va a precisar en un corto plazo de tiempo anticoagulación oral, la probabilidad de recibir uno de los nuevos antiagregantes aumenta más de 33 veces.

A medida que aumentan los valores de la hemoglobina es más probable que se seleccione como tratamiento uno de los nuevos fármacos antiagregantes, y por tanto, la presencia de anemia se asocia a la prescripción de clopidogrel.

## 5.7. FACTORES ASOCIADOS A LA REALIZACIÓN DEL SWITCH

Como sucede con la selección del fármaco antiagregante, en el caso del switch tampoco todas las variables presentaron asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariado.

El sexo masculino, FRCV como la HTA y el hábito tabáquico, los antecedentes de cardiopatía isquémica previa, el tratamiento con AAS en los 7 días previos al ingreso o el tratamiento previo con clopidogrel, la presentación del SCA como IAM no Q, cifras más elevadas de hemoglobina, valores más altos del aclaramiento de creatinina, la selección de tratamiento médico conservador o angioplastia como estrategia terapéutica y el tratamiento con AAS, betabloqueantes o estatinas al alta se asociaron a una mayor probabilidad de realización de switch en el análisis univariante.

En cambio, la edad, los antecedentes de enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica o revascularización previa, el tratamiento con anticoagulantes orales, la presentación del SCA como AI, la revascularización coronaria incompleta y el número de arterias revascularizadas se asociaban a una menor probabilidad de realización de switch.

En la siguiente tabla (tabla 17) se incluyen las variables evaluadas en su asociación con la realización de switch durante el ingreso y en el momento del alta:

<b>Análisis multivariable de las variables asociadas a la realización de switch</b>			
<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>	0,21	1,23 (0,82-1,85)	0,311
<b>Edad</b>	<b>-0,02</b>	<b>0,98 (0,97-0,99)</b>	<b>0,031</b>
<b>HTA</b>	0,15	1,16 (0,85-1,58)	0,359

Tabaquismo	0,01	1,01 (0,73-1,39)	0,959
ACV previo	-0,43	0,65 (0,34-1,23)	0,185
Arteriopatía periférica	-0,35	0,70 (0,38-1,33)	0,281
Enf. coronaria previa	0,39	1,48 (0,72-3,06)	0,287
AAS < 7 días previos	0,25	1,23 (0,86-1,92)	0,225
Tto previo con clopidogrel	0,82	1,09 (0,63-1,86)	0,766
Anticoagulación oral	<b>-1,19</b>	<b>0,30 (0,14-0,67)</b>	<b>0,003</b>
Revasc. Coronaria previa	-0,19	0,83 (0,45-1,53)	0,549
SCA tipo AI	-0,33	0,72 (0,40-1,23)	0,258
SCA tipo IAM no Q	0,10	1,10 (0,81-1,50)	0,536
Hemoglobina	0,08	1,08 (0,10-1,18)	0,085
Aclaramiento Creatinina	<b>0,006</b>	<b>1,00 (1,00-1,01)</b>	<b>0,040</b>
Tto médico	<b>1,87</b>	<b>6,47 (1,29-32,44)</b>	<b>0,023</b>
ACTP	<b>2,03</b>	<b>7,60 (3,25-17,77)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Revasc. Completa	-0,15	0,86 (0,61-1,20)	0,373
Núm. arterias revasc.	-0,07	0,93 (0,74-1,18)	0,573
Tto al alta con AAS	0,34	1,41 (0,24-8,12)	0,701

<b>Tto al alta con BB</b>	<b>0,78</b>	<b>2,17 (1,39-3,40)</b>	<b>0,001</b>
<b>Tto al alta con estatinas</b>	0,34	1,41 (0,46-4,28)	0,549

**Tabla 17.** Análisis multivariable de las variables asociadas a la realización de switch. HTA: Hipertensión arterial; ACV: Accidentes cerebrovascular; Enf. Coronaria previa: Enfermedad coronaria previa; Revasc. Coronaria previa: Revascularización coronaria previa; SCA tipo AI: Síndrome coronario agudo tipo angina inestable; SCA tipo IAM no Q: Síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio sin onda Q. Tto: Tratamiento; ACTP: Angioplastia percutánea; Revasc. Completa: Revascularización completa; Núm. arterias revasc.: Número de arterias revascularizadas; AAS: Ácido acetilsalicílico; BB: Betabloqueantes.

Como se muestra en la tabla 17, las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la realización de switch fueron los valores más elevados del aclaramiento de la creatinina, la selección de tratamiento médico conservador o angioplastia como tratamiento del SCA y la prescripción de fármacos betabloqueantes al alta.

La variable que más influye en la realización de switch es la elección de angioplastia como estrategia terapéutica, asociándose a un aumento de la probabilidad de más de 7 veces, seguida de la opción de tratamiento médico conservador, que se asocia a una probabilidad de más de 6 veces. Los pacientes que son dados de alta con fármacos betabloqueantes también tienen más del doble de probabilidades de realización de switch que los pacientes que no los reciben.

La edad y el tratamiento con anticoagulación oral se asocian de manera estadísticamente significativa a una menor probabilidad de realización de switch.

Como sucede con la selección de los antiagregantes, la edad, al considerarse una variable continua, implica una menor probabilidad de realización de switch en edades más avanzadas de manera importante.

La anticoagulación oral, al contrario del análisis multivariado de las variables que influyen en la selección de medicación antiagregante, presenta una asociación débil, aunque estadísticamente significativa, con la no realización de switch.





## **6. DISCUSIÓN**



## 6. DISCUSIÓN

### 6.0. PRINCIPALES HALLAZGOS DEL PRESENTE REGISTRO

El presente registro muestra que el tratamiento con prasugrel y ticagrelor (definidos como nuevos antiagregantes) se prescribe en un 42% del global de pacientes dados de alta con el diagnóstico de SCA.

Se debe destacar que las características de la población, en las que se prescriben estos fármacos difieren bastante de las características de la población en la que se selecciona como tratamiento antiagregante el clopidogrel. Los pacientes tratados con clopidogrel son pacientes de mayor edad, con mayor prevalencia de FRCV clásicos como la HTA y la DM, y sobre todo, presentan mayor comorbilidad, como lo demuestra la mayor prevalencia de antecedentes de enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular previa. También se administra clopidogrel con más frecuencia a los pacientes que presentan tratamiento previo con el propio clopidogrel, AAS o que están con tratamiento crónico con anticoagulantes orales en el momento de presentar el SCA.

De forma interesante, los pacientes tratados con clopidogrel alcanzan puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE, lo que les confiere mayor riesgo isquémico y hemorrágico atribuido. Por el contrario, los NAG se prescriben generalmente en una población de menor riesgo. En general, son pacientes más jóvenes, con menor comorbilidad y puntuaciones más bajas en las escalas de riesgo. En ambos grupos existe un predominio de los varones sobre las mujeres, probablemente por la mayor presencia de varones en la muestra y por la tendencia a ser menos agresivos en el diagnóstico y en el tratamiento del SCA en el sexo femenino (172,173).

Este estudio pone de manifiesto que, a diferencia de las recomendaciones de las últimas guías europeas de práctica clínica de SCACEST (45) y SCASEST (12) y a

pesar no existir ya dudas acerca de que los nuevos antiagregantes son más potentes y clínicamente más eficaces en los pacientes con SCA (67,68), el clopidogrel sigue siendo todavía el antiagregante más usado en estos pacientes en nuestro medio.

### **6.0.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La edad media de la población del registro fue de 66 años, y el sexo predominante fue el masculino. Está bien establecido que la prevalencia del SCA es mayor en varones, pero la gran variabilidad en la definición de anciano y en los puntos de corte utilizados para definir los diferentes grupos de edad, generalmente arbitrarios, y que varía desde mayores de 65 años a mayores de 75 años, mayores de 80 e incluso de 85 años hace que la proporción de ancianos entre los pacientes ingresados por SCA descrita en la bibliografía varíe entre un 18 % y un 55 % (4,174). Las guías de práctica clínica normalmente utilizan para definir a la población anciana el criterio de edad superior a 75 años y, por tanto, la población de este registro no estaría en dicho grupo, pero la Organización Mundial de la Salud establece el punto de corte en 65 años (175) y, por tanto, según esta definición sí. La gran heterogeneidad en la definición de los pacientes ancianos es la razón principal por la cual los grupos de edad en los que se divide la población de los estudios sean distintos para cada uno de ellos, y así son poco comparables. Además, la proporción de pacientes de edad avanzada representada en los estudios es pobre, y normalmente los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son más jóvenes.

El diagnóstico más frecuente en la población incluida en el registro fue el SCASEST tipo IAM no Q (43,7%), y en más del 90% del total de los pacientes del estudio se realizó una coronariografía en algún momento durante el ingreso. De hecho, en prácticamente el 68% de los casos se realizó en las primeras 48 horas desde el momento de la presentación. La elevada tasa de intervencionismo coronario en la población del presente estudio y la precocidad en el momento de la realización, están

totalmente en consonancia con las recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica.

Cuando se compara el presente estudio con uno de los pocos registros similares publicados hasta la fecha (176), destaca el elevado porcentaje de revascularización percutánea realizada como estrategia terapéutica de elección. En el actual registro, la coronariografía se realizó en un 91,7% de los pacientes, superando ampliamente a la cirugía de revascularización coronaria incluso en los pacientes con enfermedad severa de tres vasos (62,2% frente a 24,4%), y en un segundo lugar tan solo en el caso de afectación del TCI (37,2% frente a 54,2%). En el registro GRAPE, un estudio realizado sobre el manejo de los antiagregantes en la población griega publicado en el año 2013 por Alexopoulos et al (176), la realización de la angioplastia como terapia de revascularización fue bastante menos frecuente en una población muy similar en características clínicas (67,8% de intervencionismo coronario). En cambio, otro registro mucho más actual, publicado en mayo de este mismo año (177), que recoge los aspectos más relevantes sobre el tratamiento con doble antiagregación a lo largo de varios años en la población danesa, muestra datos muy similares a los del presente estudio, no solo en cuanto a las características de la población, sino también en cuanto a datos relacionados con la realización de intervencionismo coronario como se expondrá más adelante.

La comorbilidad de los pacientes y el conocimiento de la anatomía coronaria son las dos principales razones para no realizar una coronariografía, pero cuando se evalúan los antecedentes cardiovasculares previos de los pacientes tan solo el 26,2% de los pacientes de la muestra presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, y un 17,7% presentaban arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular previa. Otras patologías, cuya presencia se correlaciona bien con la severidad del estado clínico de los pacientes y que empeoran el pronóstico, además de complicar el tratamiento, como la anemia o la IR en grado moderado o severo, presentaron

frecuencias similares (25,9% para la anemia y 25,2% para la IR con TFG<60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). La presencia de fibrilación auricular estuvo presente en el 8,1% de los casos, y además que está demostrado que su presencia incrementa el riesgo de muerte y de eventos trombóticos en los pacientes con SCA, limita bastante el tratamiento con los NAG al precisar en muchos de los casos la combinación con triple terapia antitrombótica.

Cuando no se realiza la coronariografía diagnóstica, inevitablemente la opción terapéutica seleccionada es el tratamiento médico y, como se ha expuesto anteriormente, en casi el 85% de estos casos el antiagregante seleccionado es el clopidogrel. Muchos de estos pacientes, si se hubiesen sometido a una coronariografía, se hubiesen podido beneficiar del tratamiento con uno de los NAG ya que estos casos la probabilidad de recibirlos es mayor. De hecho, es precisamente en los pacientes de mayor riesgo donde los nuevos antiagregantes presentan más beneficios (178,179).

La edad avanzada también fue uno de los motivos principales responsables para no realizar la coronariografía, pero ni la edad media de los pacientes de la muestra fue tan elevada ni en ningún documento científico se especifica que la coronariografía no deba ser realizada en el diagnóstico de los pacientes de edad avanzada que presentan un SCA, de manera que es difícil justificar por qué en un 22% de los casos ésta es la razón de no realizar la coronariografía.

El manejo conservador no solo se selecciona con mayor frecuencia en edades más avanzadas. También es más frecuente en mujeres que en varones, reafirmando las ideas de un documento elaborado y publicado recientemente por la *American Heart Association* (AHA) sobre el IAM en mujeres (172) y que sugiere que, a pesar de los impresionantes avances que ha habido a nivel cardiovascular en las dos últimas décadas en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere, sigue pendiente todavía

mejorar el estudio en mujeres, porque en ellas la enfermedad cardiovascular actualmente está siendo infradiagnosticada e infratratada. En las dos últimas décadas también se ha hecho patente que existe una evidente diferencia entre los hombres y las mujeres en la fisiopatología de la enfermedad coronaria, en la presentación de los síntomas, en la eficacia de las pruebas de diagnóstico y en la respuesta al tratamiento farmacológico (173), lo que podría sugerir intervenciones diagnósticas y terapéuticas específicas en las mujeres en el manejo del SCA.

Como era de esperar, los hallazgos en la coronariografía condicionaron la estrategia terapéutica a seguir. El porcentaje de pacientes con ausencia de lesiones coronarias o con lesiones no significativas fue relativamente bajo, lo que traduce la buena correlación realizada entre el diagnóstico basado en datos clínicos y mediante otras pruebas no invasivas con la indicación de la coronariografía. El hallazgo más frecuente fue la lesión de una sola arteria coronaria, que se trató prácticamente en el 90% de los casos mediante revascularización percutánea, igual que en el caso de encontrar afectación de dos arterias coronarias. La cirugía cardíaca es más frecuentemente elegida en los casos de afectación del TCI. Todos estos datos están totalmente en consonancia con las indicaciones terapéuticas recomendadas en las guías de práctica clínica (12,17,45,46,132), pero el dato más controvertido se encuentra en el caso de afectación coronaria multivaso, donde la angioplastia se realiza en más del doble de casos que la cirugía de revascularización coronaria.

El uso del tratamiento farmacológico recomendado en prevención secundaria en las guías (180) en los pacientes del presente estudio se aproxima bastante a las recomendaciones basadas en ellas, con elevadas tasas de tratamiento con betabloqueantes, IECAs/ARA II y estatinas durante el ingreso y al alta, lo que refleja la alta aplicabilidad de las guías de práctica clínica en este aspecto. En el registro danés también sucedió así (177), pero en el estudio griego estos datos no se tuvieron en

cuenta y la reproducibilidad de las guías se limitó a determinar el manejo de los antiagregantes (176).

La elevada tasa de tratamiento con AAS durante el ingreso (98,8%; incluso en los pacientes con IR severa se trató a casi el 94%) concuerdan perfectamente con los de los otros dos registros, pero difieren considerablemente en la elección del segundo antiagregante. En el presente estudio, fueron tratados con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor el 94,6%, siendo en más de la mitad de los casos el antiagregante seleccionado el clopidogrel, a diferencia de los otros registros donde predomina más la prescripción de los nuevos antiagregantes (176,177).

La razón principal que explica por qué los nuevos antiagregantes se están utilizando menos de lo que se debería, no solo en general, sino sobre todo en aquellos pacientes que más se beneficiarían de ellos es la económica. La grave situación por la que ha atravesado el país en los últimos 8 años no ha permitido un uso más habitual de estos fármacos, más modernos pero también más caros, favorecido también por la necesidad de realizar la prescripción previo cumplimiento de un visado electrónico en ocasiones bastante complejo, que resta mucho tiempo al facultativo. Además de estas dos importantes razones existen otras que se han tratado de definir en el presente registro, determinando en qué población es más frecuente el uso de clopidogrel o por el contrario, uno de los dos nuevos antiagregantes.

#### **6.0.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRATADA CON CLOPIDOGREL**

El grupo de pacientes en los que se seleccionó el clopidogrel como tratamiento antiagregante al alta presentó, como ya se ha comentado, mayor edad, con una proporción de varones también mayor en ambos grupos. La prevalencia de algunos de los FRCV más clásicos fue mayor, como la presencia de HTA, y de DM, y también fue más frecuente la presencia de enfermedad coronaria previa, la enfermedad arterial extracardiaca como demuestra el mayor número de pacientes con enfermedad

cerebrovascular o con arteriopatía periférica. En este grupo de pacientes también estaban más presentes la anemia, la IR y la FA. Probablemente el hecho de que los pacientes de este grupo fuesen de mayor edad explica la mayor presencia también de los FRCV y otras patologías concomitantes, como la anemia, la IR y la FA.

Como ya se ha comentado previamente, en el presente registro el clopidogrel tiende a prescribirse más en pacientes de mayor edad y con mayor comorbilidad, siendo precisamente en el grupo de población de mayor riesgo donde más se utiliza. Tanto la escala de riesgo GRACE como la CRUSADE alcanzaron puntuaciones más elevadas en este grupo de tratamiento, lo que apoya esta afirmación.

Precisamente son los pacientes de mayor riesgo los que presentan en el futuro una mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares y que por tanto, se asocian a una peor evolución y a un peor pronóstico clínico (144). En este tipo de pacientes, el uso de los nuevos antiagregantes supondría un claro beneficio muy por encima que el que se obtiene con el uso del clopidogrel, que además de ser menos potente y eficaz presenta una gran variabilidad interindividual que hace que un porcentaje nada despreciable de pacientes presenten una respuesta al fármaco muy por debajo de lo deseado, lo que constituye su principal problema. En el caso de los pacientes de mayor edad, más que por motivos económicos, quizá la principal razón para no prescribir uno de los nuevos antiagregantes se deba a que se prefiera un tratamiento con menor beneficio pero que aporte mayor seguridad, por miedo al sangrado.

En el registro griego de Alexopoulos (176), un porcentaje inferior al del presente registro estaba siendo pretratado en el momento del ingreso con AAS o clopidogrel. En el registro que presentamos, los pacientes pretatados antes del ingreso con algún antiagregante (el 39,6% con AAS y el 19,1% con clopidogrel) recibieron al alta clopidogrel de manera más frecuente que uno de los nuevos antiagregantes. Esto

sugiere que a pesar de que el tratamiento con doble antiagregación en el SCA es uno de los aspectos que más ha cambiado en los últimos años, sigue prevaleciendo la inercia terapéutica también en la prescripción del tratamiento de estos pacientes.

En la literatura, se estima que aproximadamente un 20% de los pacientes que van a ser sometidos a angioplastia tienen indicación de anticoagulación oral permanente (135). El porcentaje de pacientes que estaba recibiendo anticoagulación con acenocumarol o warfarina en el actual registro es algo más bajo, situándose en un 12,4%.

La evidencia sobre el manejo más adecuado de los pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo y van a someterse a una angioplastia es escasa, y precisamente por la falta de estudios sobre seguridad y eficacia se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte de la terapia triple, y utilizar el clopidogrel cuando es necesario utilizar un inhibidor del receptor de ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub> en estos casos (12,48,181,182). En el presente registro, en más del 90% de los casos los pacientes que requerían anticoagulación permanente fueron tratados con clopidogrel al alta.

También en el grupo de pacientes en los que se prescribió clopidogrel al alta fue más frecuente el uso de fármacos anticoagulantes parenterales durante el ingreso, aunque los valores de su utilización en el registro se alejan bastante de las recomendaciones de la guías. El anticoagulante que más se utiliza es la HBPM, seguida por el fondaparinux. No se ha analizado el uso de cada uno de estos fármacos en pacientes con distintos tipos de SCA, es decir, la administración en el SCACEST y en el SCASEST, y puesto que las indicaciones son distintas, este hecho constituye una importante limitación al estudio que no permite extraer resultados concluyentes en este aspecto, si bien no era uno de los objetivos del mismo.

### **6.0.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRATADA CON NAG**

Como ya se ha comentado, a diferencia del grupo de pacientes en los que se seleccionó clopidogrel como tratamiento antiagregante la edad media de estos pacientes fue más baja ( $60,4 \pm 11,5$  años), y el porcentaje de varones mayor al porcentaje de mujeres, pero esto también sucedió en el grupo en el que se administró clopidogrel. La prevalencia de los FRCV clásicos en general fue menor en este grupo, a excepción del hábito tabáquico, que fue más frecuente. Los pacientes de este grupo también presentaron menor comorbilidad.

Los NAG se administraron en los pacientes en los que se optó por una estrategia terapéutica más invasiva, y de hecho, en el análisis multivariante la realización de angioplastia fue el factor más determinante en la elección de prasugrel o ticagrelor como antiagregante, con un *Hazard ratio* de 10,27 (3,52-29,99), pero ni el número de arterias coronarias afectadas ni el número de stents implantados fueron determinantes en la indicación de los mismos.

Estos datos también se observaron en el registro danés publicado recientemente, que preferentemente administra prasugrel o ticagrelor a los pacientes más jóvenes, mayoritariamente varones y sometidos a angioplastia, y reserva el clopidogrel para aquellos pacientes de mayor edad y con mayor comorbilidad (177).

### **6.0.2. TIPO DE SCA**

En todos los pacientes se confirmó el SCA durante el ingreso. El SCA más frecuente fue el SCASEST tipo IAM no Q, seguido del SCACEST y por último y menos frecuente, el SCASEST tipo angina inestable. La mayoría de los pacientes del estudio fueron tratados durante el ingreso y al alta con un IADP como tratamiento antiagregante pero las diferencias en la selección de clopidogrel o de uno de los otros dos antiagregantes se relacionaron directamente con el tipo de SCA.

Estos resultados no pueden compararse con los del registro realizado en Dinamarca, puesto que en su estudio fueron excluidos aquellos con el diagnóstico de angina inestable (177), pero si pueden compararse con el registro griego, cuya prevalencia de angina inestable fue similar a la del presente registro (22%), aunque con una prevalencia bastante superior de SCACEST (53,5%) y bastante inferior de SCASEST tipo IAM no Q (176).

Como se ha visto en la introducción, en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del SCACEST (45) y del SCASEST (12) no hay diferencias en las indicaciones entre los diferentes antiagregantes en función del tipo de SCA, por lo que no hay ninguna justificación científica para administrar específicamente clopidogrel o uno de los nuevos antiagregantes basándose exclusivamente en el tipo de SCA, debiendo tenerse en cuenta por tanto otros factores.

En las guías de práctica clínica para el SCASEST se confiere superioridad al uso del ticagrelor y del prasugrel frente al clopidogrel en el tratamiento de los pacientes con SCASEST. De hecho, se recomienda con un nivel de evidencia IB que, salvo contraindicación, todos los pacientes que presenten un riesgo moderado o alto de presentar eventos isquémicos en el futuro sean tratados con ticagrelor, independientemente de cuál sea la estrategia inicial de tratamiento, y que incluso se administre en aquellos pacientes que han sido pretratados con clopidogrel. Si va a realizarse inmediatamente una angioplastia o ya se ha realizado, también podría administrarse prasugrel como antiagregante en lugar de ticagrelor, con el mismo nivel de evidencia (IB). El uso del clopidogrel queda relegado por tanto para aquellos pacientes que no puedan ser tratados con ticagrelor y prasugrel o que requieran tratamiento con anticoagulación oral concomitante (nivel de evidencia IB) (12), y como ha podido comprobarse en el presente registro, se administran en muchos más casos de los que se recomienda.

En el registro el clopidogrel se prescribe más en el SCASEST (ya sea tipo angina inestable o tipo IAM no Q) y los nuevos antiagregantes en el SCACEST. Más de un 60% de los pacientes con IAM no Q y más de un 70% de los pacientes con angina inestable recibieron clopidogrel como antiagregante de elección. Prácticamente la totalidad de los pacientes que presentaron un SCACEST fueron sometidos a angioplastia primaria, y en estos casos, en los que tanto el prasugrel como el ticagrelor han demostrado ser superiores al clopidogrel, y donde tienen una indicación IB en las guías de práctica clínica deberían indicarse siempre y salvo contraindicación (45). Pero en los datos del registro, la prescripción de prasugrel o ticagrelor en SCACEST solo sucedió en el 55,5% de los casos, un porcentaje bastante inferior al recomendado.

Los bajos porcentajes de prescripción de los nuevos antiagregantes en los pacientes con infarto comparados con los de los otros dos registros y con las recomendaciones de las guías, no se explican solo por la necesidad de anticoagulación oral o por el desconocimiento de las ventajas que presentan sobre el clopidogrel, sino que probablemente respondan a más de una causa, y de nuevo habría que mencionar la común inercia terapéutica, el miedo al sangrado y las razones económicas a este respecto.

### **6.0.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Anteriormente ya se ha comentado en qué casos fue más frecuente la realización de la coronariografía, cuáles fueron las razones principales que se registraron para no hacerse cuando se descartó y los resultados de la misma en los casos en los que se llevó a cabo.

También previamente se ha mencionado que el clopidogrel se administra más en los pacientes en los que se selecciona tratamiento médico conservador desde el principio o se remiten a cirugía de revascularización tras la coronariografía, y los

nuevos antiagregantes en los pacientes en los que la revascularización realizada es percutánea. Existen pocos o escasos datos en la literatura sobre el uso de los nuevos antiagregantes en pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente, y por eso resulta difícil comparar los resultados del estudio. Lo que sí se conoce, es el beneficio de completar el año tras el SCA con doble antiagregación (108), y en un cierto porcentaje de los pacientes del actual registro eso no se cumple.

La demostración de que una estrategia intervencionista consistente en la realización de una coronariografía y de una revascularización beneficia en términos clínicos a los pacientes con SCA de alto riesgo es indiscutible (44,183,184). Un hecho crucial es la identificación correcta de qué subgrupo de pacientes son los que más se benefician de esta estrategia, y en este sentido cobran especial importancia las escalas de riesgo recomendadas por las sociedades científicas, pero también debe tenerse en cuenta que existen ciertos subgrupos de pacientes en los que la revascularización conlleva aspectos peculiares, como los pacientes ancianos, los pacientes diabéticos, los pacientes con insuficiencia renal y las mujeres. Los pacientes ancianos, diabéticos y con insuficiencia renal son subgrupos de pacientes que deben ser considerados desde el principio de alto riesgo y por ese motivo en ellos, el beneficio de la revascularización es claramente favorable (185). En el caso de las mujeres existen diferencias en los resultados de la revascularización entre varones y mujeres, con resultados más desfavorables para las mujeres, con tasas de mortalidad hospitalaria mayores incluso en la era del stent y de la presencia de fármacos antiagregantes más potentes. Las causas de estas diferencias no están del todo claras pero se han vinculado a varios factores, como la edad más avanzada, la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la diabetes mellitus y las arterias coronarias de menor calibre (186). En cuanto a la cirugía de revascularización, la situación es similar, con tasas de mortalidad hospitalaria mayor en mujeres, diferencia que es muy

acusada en el subgrupo de pacientes diabéticas que, por otro lado, supone un subgrupo especialmente importante de mujeres con enfermedad coronaria.

La revascularización coronaria es una intervención terapéutica plenamente consolidada y, por tanto, incluida en todas las estrategias de tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria. El objetivo de la revascularización es mejorar el pronóstico o la sintomatología y calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica. En la selección del tipo de revascularización la participación del cardiólogo clínico es fundamental, debiendo ser capaz de detectar y seleccionar, sobre la base de datos clínicos, funcionales y anatómicos, a los pacientes que se pueden beneficiar de este tipo de revascularización, así como ayudar en la selección de la técnica (185).

En el presente registro, los pacientes de mayor edad, los pacientes diabéticos, los pacientes con insuficiencia renal y las mujeres fueron menos frecuentemente seleccionados para recibir algún tipo de estrategia terapéutica, hecho que distancia bastante la práctica clínica que se realiza de las recomendaciones vigentes en este tipo de pacientes en cuanto a revascularización se refiere.

Además, y dado que el estudio está realizado con la población de tres hospitales diferentes, se encontraron diferencias notables en el manejo de los pacientes en cada centro. Tanto el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia como el Hospital General Universitario de Alicante presentaron cifras más elevadas de realización de ACTP y menos casos de pacientes intervenidos quirúrgicamente que el Hospital General Universitario de Elche, donde tanto los pacientes seleccionados para tratamiento médico y cirugía fueron más numerosos.

El motivo principal que explica estos resultados radica en el hecho de la disposición de una sala de hemodinámica operativa durante las 24 horas del día en los dos primeros hospitales, a diferencia de la sala de hemodinámica del Hospital General Universitario de Elche, que solo funciona durante el turno de mañana y por tanto debe

derivar a los pacientes a partir de las 15:00 horas al Hospital General Universitario de Alicante para la realización de una coronariografía.

#### **6.0.4. DIFERENCIAS EN TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO Y AL ALTA**

El porcentaje de pacientes a los que se les prescribió doble antiagregación al alta fue inferior al de los pacientes que durante el ingreso fueron tratados con AAS más un IADP.

Las elevadas tasas de utilización de IADP durante el ingreso pero con una prescripción menor al alta traducen, por un lado, la alta aplicabilidad de las guías en los pacientes con SCA donde desde el inicio se prescribe la doble antiagregación, pero, por otro, la importante tasa e interrupción injustificada de la misma en el momento del alta. Todos los pacientes del registro tenían confirmado el diagnóstico de SCA, por tanto, el 100% de los pacientes debería haber sido dado de alta con doble antiagregación, y en cambio, solo se prescribe en el 84,5% de los pacientes.

No se ha comentado nada en los resultados sobre las complicaciones hemorrágicas que aparecieron durante el ingreso puesto que no era uno de los objetivos del estudio, pero es importante destacar que, aunque las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas, las tasas de hemorragia menor en el grupo de pacientes dados de alta con clopidogrel y en el grupo de pacientes tratado con nuevos antiagregantes fueron similares en ambos grupos (5,1% frente a 4,7%, respectivamente), y las tasas de hemorragia mayor fueron ligeramente superiores en el grupo del clopidogrel (1,1% frente a 0,7%) y por tanto, estos resultados no permiten explicar el porcentaje de pacientes no tratados con doble antiagregación al alta, que supera el 10%.

Probablemente la comorbilidad de los pacientes de edad más avanzada, o la necesidad de anticoagulación oral crónica hayan contribuido también de alguna

manera a la decisión de no indicar la doble antiagregación durante un año en algunos casos, al considerar de manera individual el riesgo/beneficio de los pacientes.

En cuanto al resto de la medicación recomendada en las guías de práctica clínica como parte de la prevención secundaria del tratamiento del SCA, las diferencias encontradas durante el ingreso y al alta fueron escasas.

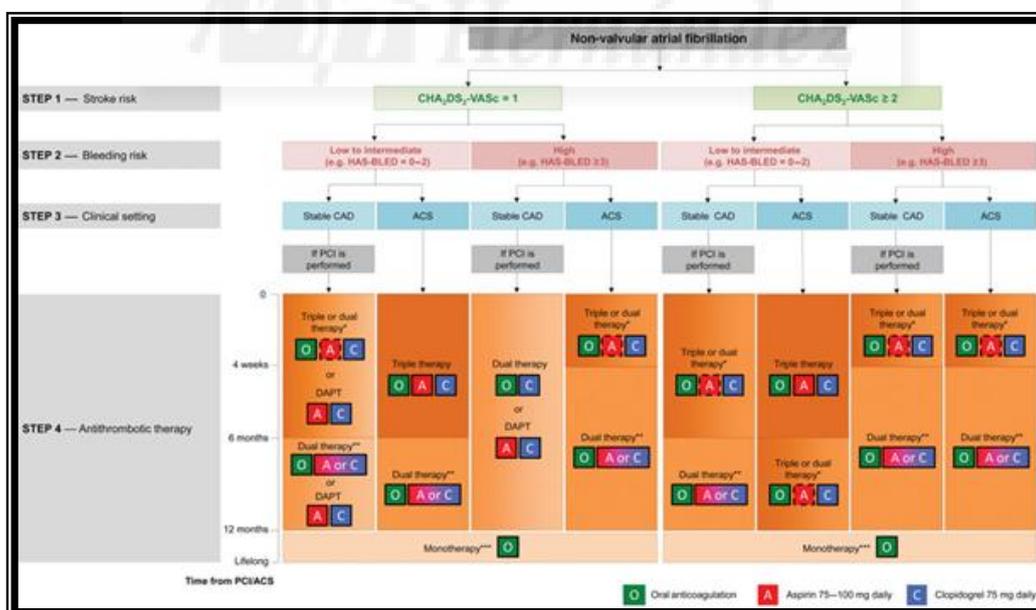
#### **6.0.5. FACTORES ASOCIADOS CON LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO**

##### **ANTIAGREGANTE**

Del análisis multivariante del registro, se deduce que el factor que más influía en la selección del antiagregante fue el tratamiento concomitante con anticoagulación oral. El hecho de estar recibiendo anticoagulación, o de suponer necesitarla en un futuro inmediato, hace que la probabilidad de la prescripción de clopidogrel sea de un 33% mayor que la de iniciar prasugrel o ticagrelor.

En el año 2014 se publicó en el *European Heart Journal* un documento de consenso donde se aborda el manejo antitrombótico de los pacientes con FA con indicación de anticoagulación indefinida y que sufren un SCA o son sometidos a una intervención coronaria percutánea (135). Los autores justifican la necesidad de actualización de este documento tras la introducción en la práctica clínica de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), de los nuevos antiagregantes (prasugrel y ticagrelor) y de los stents farmacoactivos de última generación ya que el previo se había publicado en el año 2010. La información procedente de ensayos clínicos randomizados que hayan abordado este escenario en concreto es muy limitada, de modo que la mayoría de las recomendaciones de este documento son por Consenso de Expertos y se basan en información procedente de estudios observacionales y de unos pocos estudios aleatorizados de pequeño tamaño. Por ello estas recomendaciones deben ser consideradas como una guía general de actuación, pero la decisión en cada paciente debe ser abordada de forma

individualizada. En cada paciente que precise anticoagulación permanente debería evaluarse tanto el riesgo de ictus como el riesgo de sangrado, y utilizar las escalas de riesgo específicas para ello (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) e iniciarse o mantenerse como norma general en el caso de que el paciente presente FA o ya esté previamente anticoagulado aunque presente un SCA. En este caso, se aconseja triple terapia y que ésta sea lo más corta posible, variando de 1 a 6 meses en función del contexto clínico, el riesgo isquémico y el riesgo de sangrado del paciente. Tras la fase inicial de triple terapia, se recomienda un periodo de anticoagulación oral y antiagregación simple, preferiblemente con 75 mg de clopidogrel en una única dosis diaria. En circunstancias muy concretas (especialmente en pacientes con bajo riesgo de trombosis de stent o eventos isquémicos recurrentes) se podría considerar desde el inicio, doble terapia con anticoagulación oral y clopidogrel en base a los resultados del ensayo clínico WOEST, pero dicha actitud no estaría indicada en ningún paciente del presente registro (187,188). En la siguiente tabla se recogen los diferentes regímenes antitrombóticos recomendados en función del contexto en el documento (figura 36):



**Figura 36.** Manejo antitrombótico en pacientes con FA y SCA/ACTP. *European Heart Journal* (2014) 35, 3155-3179.

Los resultados del presente registro, donde se prescribió clopidogrel alta alta en el 97,4% de los pacientes anticoagulados, están totalmente en consonancia con las recomendaciones de las sociedades científicas.

La segunda variable que más se asoció a la selección de un antiagregante, en este caso, a los nuevos antiagregantes, fue la realización de angioplastia. Otros factores que demostraron asociación estadísticamente significativa con la selección de clopidogrel como antiagregante fueron la edad de los pacientes, la presencia de HTA, los antecedentes de ACV previo o arteriopatía periférica previa, la presentación del SCA como angina inestable y la anemia, pero su asociación fue mucho menos importante que la que presentaron el tratamiento con anticoagulación oral o la realización de angioplastia.

La edad, además de ser uno de los factores que más influye a la hora de presentar un tipo de SCA u otro, también contribuye en la elección de un antiagregante determinado. A mayor edad, es más probable la selección de clopidogrel como tratamiento antiagregante. Como ya se ha comentado con anterioridad, el hecho de haber considerado a la edad como una variable continua, hace que cada año más que tiene el paciente la probabilidad de selección del clopidogrel aumente en casi un 1%.

Algo similar sucede con la hemoglobina, pero de forma inversa. Por cada punto que aumenta la hemoglobina, la probabilidad de recibir uno de los nuevos antiagregantes aumenta un 1,1%. De aquí se deduce que los pacientes con anemia tienen mayor probabilidad de recibir clopidogrel, algo que en principio resulta lógico al presentar menos margen de sangrado, pero que no se corrobora con los resultados del registro donde se observó que los pacientes tratados con los nuevos antiagregantes no sangraron más.

## **6.1. VALOR DE LAS ESCALAS DE RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE**

En el presente estudio, tanto la escala GRACE como la escala CRUSADE alcanzaron valores más elevados en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel mostrando diferencias estadísticamente significativas, pero en el posterior análisis multivariante se observó que ninguna de dos presentó influencia en la selección del antiagregante.

La conclusión que se deduce de ello es que probablemente la elección del antiagregante se base más en otros factores que en el resultado de las escalas de riesgo, confiriendo más importancia y dando prioridad a otras circunstancias como la edad o el sexo de los pacientes, la presencia de algunos FRCV, de ciertas comorbilidades o de determinados tratamientos. No se tiene en cuenta en cambio que precisamente estos factores que se acaban de mencionar forman parte de las mismas escalas de riesgo y que su presencia les confiere una mayor puntuación.

En los dos registros similares al este, no se valoró la utilización de las escalas de riesgo con la adecuada selección del antiagregante, y por tanto, los resultados del presente registro en este aspecto no son comparables con los resultados de los registros similares (176,177).

### **6.1.1. ESCALA GRACE**

La escala GRACE cuantifica la probabilidad de muerte y muerte o infarto de miocardio al ingreso y al alta y clasifica el riesgo isquémico en tres categorías diferentes según la puntuación obtenida en el momento del ingreso.

En la práctica clínica habitual se utiliza con más frecuencia la escala GRACE ya que ha demostrado ser superior que otras escalas para predecir eventos futuros a corto y largo plazo (189). Además, la escala GRACE permite una distribución más homogénea entre los diferentes grupos según el riesgo, y normalmente los pacientes

que fallecen o tienen complicaciones durante la hospitalización pertenecen al grupo de alto riesgo (190). Un estudio aleatorizado que comparó la estrategia invasiva temprana con la estrategia diferida en SCASEST encontró mayor beneficio en los pacientes con puntuación según la escala GRACE superiores a 140 (191).

En las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del SCACEST (45) se establece como recomendación específica que tanto el ticagrelor como el prasugrel sean utilizados preferiblemente al clopidogrel como antiagregante, pero no se menciona el riesgo de futuros eventos isquémicos, aunque en las guías sobre el manejo del SCASEST (12) sí se menciona tal riesgo y, de hecho, se recomienda específicamente ticagrelor en todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado o alto salvo contraindicación, o bien prasugrel si se va a realizar posteriormente una angioplastia.

En el actual registro se observa una mayor tendencia, estadísticamente significativa, a la administración de clopidogrel frente a prasugrel o ticagrelor cuando la escala GRACE es más elevada.

Como ya se ha comentado, no se pueden comparar ni los resultados ni la actitud terapéutica en este tema con los de los registros similares puesto que en ellos no se menciona nada al respecto, pero a diferencia de las recomendaciones que se transmiten en las guías de práctica clínica, y en contra de las recomendaciones de las sociedades científicas y de las evidencias publicadas, los pacientes de este registro que alcanzan puntuaciones más elevadas según la escala GRACE, y que por tanto se clasifican como de alto riesgo con una mayor probabilidad de muerte o infarto de miocardio son tratados con clopidogrel, el agente antitrombótico menos potente y eficaz de los tres.

### **6.1.2. ESCALA CRUSADE**

La escala CRUSADE es la escala que se recomienda en las guías de práctica clínica para estimar el riesgo hemorrágico en pacientes con SCA que van a precisar tratamiento con fármacos antiagregantes (42), y clasifica el riesgo de sangrado en 5 categorías diferentes según el riesgo de sangrado estimado.

En el presente estudio, los pacientes tratados con clopidogrel tenían una puntuación en la escala CRUSADE considerablemente más alta, con casi 10 puntos más con respecto a los pacientes tratados con ticagrelor o prasugrel. Aunque de la misma forma que sucede con la escala GRACE en el análisis multivariado no se observa asociación entre el resultado de la escala CRUSADE con la selección del antiagregante, en el actual registro se observa una mayor tendencia, estadísticamente significativa, a la administración de clopidogrel frente a prasugrel o ticagrelor cuando el riesgo estimado mediante la escala es más alta.

El sangrado es la complicación no isquémica más frecuente tras un SCA (con tasas que varían desde el 2,3 al 9,6% en los primeros 30 días tras presentar el SCA), constituyendo un importante factor pronóstico adverso para los pacientes con SCA (39–41). La mayoría de los pacientes, cuando presentan un sangrado lo suelen presentar en una única localización (39), siendo el sangrado más frecuente el gastrointestinal, seguido del relacionado con la punción femoral cuando la coronariografía se realiza mediante ese acceso. Gracias al desarrollo de la técnica por vía radial actualmente el sangrado vinculado a la coronariografía ha disminuido considerablemente, no solo en los pacientes que presentan un SCA sino también en los grupos sometidos a intervencionismo y de hecho, el uso del acceso radial se asocia de forma independiente con la supervivencia (43).

En el presente registro, el acceso radial es utilizado en el 70,4% de los pacientes a los que se les realizó la coronarografía, un porcentaje considerablemente

más bajo que el que se recomienda en la literatura. A pesar de ello, la tasa de hemorragias menores y mayores apenas superó en 5% en ambos grupos. Debería señalarse que los pacientes que fallecieron durante el ingreso fueron excluidos, y que por este motivo podrían haberse subestimado los éxitos causados por hemorragias siendo una de las principales limitaciones del estudio.

El riesgo asociado a la hemorragia es multifactorial. Frecuentemente los pacientes que presentan sangrado interrumpen el tratamiento con fármacos antitrombóticos lo que contribuye a que se beneficien menos de esta terapia farmacológica. Los pacientes con SCA que presentan complicaciones hemorrágicas son menos propensos a ser tratados con antiagregantes plaquetarios durante los primeros 6 meses después del alta (192). Una adecuada selección del agente antiplaquetario es imprescindible para intentar reducir el riesgo a corto y a largo plazo de los resultados adversos asociados con el sangrado, y este factor quizá pudiese haber influido en la selección del clopidogrel como agente antiagregante.

Existen múltiples factores que predisponen al sangrado (situación clínica, tratamientos farmacológicos administrados, procedimientos invasivos, etc...), pero de entre todos ellos, los factores más potentes son la edad, el sexo femenino, el antecedente de sangrado, la presencia de anemia o de insuficiencia renal y el uso de procedimientos invasivos (193).

La mayoría de los predictores de complicaciones hemorrágicas también lo son de eventos isquémicos, por lo que estas variables suelen estar compartidas en ambas escalas de estratificación de riesgo (41), y por este motivo debería ser imprescindible identificar todos los factores que predispongan para eventos isquémicos y hemorrágicos, utilizando tanto las escalas de riesgo isquémico como las escalas de riesgo hemorrágico a la hora de estratificar el riesgo global en un paciente con SCA, y los resultados de este estudio sugieren que esto no se ha realizado a la hora de

seleccionar el antiagregante en la población del estudio. La valoración debe realizarse en la evaluación inicial del paciente, con el objetivo de seleccionar la mejor estrategia terapéutica posible en función del riesgo isquémico y del riesgo hemorrágico, así como el tratamiento antiagregante óptimo.

## **6.2. INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE**

La edad, no solo es determinante en la selección del tratamiento antiagregante, también se observó que los diferentes tipos de SCA eran más o menos comunes en los distintos grupos de edad y que se predominaba una actitud más conservadora en los pacientes de mayor edad comparada con la estrategia realizada en los más jóvenes.

Los pacientes de mayor edad del registro (los mayores a 80 años) fueron los que presentaron una mayor prevalencia de anemia y fibrilación auricular. Además, en mayor porcentaje los pacientes mayores a 80 años estaban pretratados en el momento del ingreso con AAS, clopidogrel o anticoagulación oral. La presencia de enfermedad coronaria previa también fue más frecuente conforme aumentaba la edad, aunque esta superioridad ya se empezada a observar también en los pacientes algo más jóvenes (en el grupo con edad comprendida entre 70 y 79 años).

No hay dudas de que la edad tiene una relación directa con el tipo de SCA y que podría ser una de las principales razones por las cuales el abordaje terapéutico en los pacientes de mayor edad es distinto al que se realiza en los pacientes más jóvenes. Pero a pesar de esto, en la práctica clínica común se ha constatado un uso desproporcionadamente inferior de fármacos cardiovasculares y de terapias invasivas en los pacientes de edad avanzada con SCA de los cuales se beneficiarían, dato que también se observa en el presente registro y que traduce la generalización de la menor optimización del tratamiento habitualmente proporcionado a los pacientes de mayor

edad, ya sea por miedo al sangrado, por la existencia de dudas en su beneficio o por la mayor comorbilidad que presentan.

Las razones principales por las cuales los pacientes añosos resultan infratratados habitualmente, responden a que los datos derivados de los ensayos clínicos realizados en pacientes de mayor edad son muy limitados (ya que frecuentemente éstos pacientes son excluidos de los grandes estudios de intervención), a que existe una gran heterogeneidad entre los pacientes de edad avanzada y sobre todo, a la gran incertidumbre que existe acerca de los riesgos y beneficios con los fármacos más modernos sobre los que no hay tanta experiencia (4).

En este registro, además de administrar menos la medicación antiagregante y cardiovascular durante el ingreso y al alta, en general, los pacientes de más de 80 años son sometidos con menos frecuencia a la coronariografía diagnóstica, y cuando se hace, los tiempos se retrasan más allá de las 48 horas.

Todos estos factores probablemente sean las razones por las cuales la relación entre la edad y la selección de clopidogrel es directa y proporcional, y la razón por la cual a mayor edad la proporción de pacientes que reciben clopidogrel también es mayor, como se confirma en el análisis multivariado. En el presente registro y durante el ingreso, los pacientes mayores de 80 años recibieron clopidogrel en más del 80% de los casos, mientras que el porcentaje de pacientes que recibió prasugrel es cero y el de los pacientes que recibieron ticagrelor por encima de 80 años decae de una manera importante, a pesar de no existir limitaciones de su utilización por la edad. De hecho, de la población con edad superior a 80 años solo el 9,6% recibió ticagrelor, porcentaje bastante más bajo del recomendado y del observado en otros registros. Al alta, las dosis de administración tanto de clopidogrel como de los nuevos antiagregantes son todavía inferiores. Por el contrario, esta circunstancia no se observa en los pacientes más jóvenes, donde los nuevos antiagregantes se prescriben

en más casos al alta que durante el ingreso, y es importante señalar que estos datos son totalmente concordantes con los escasos datos publicados que hay en los registros similares (176,177).

El envejecimiento de la población que sobreviene tendrá como resultado un mayor número de pacientes de edad avanzada. Los cambios en la fisiología cardiovascular que se producen con el envejecimiento normal y las comorbilidades asociadas a una mayor edad, así como la respuesta variable a ciertos tratamientos como ya se ha mencionado, probablemente sean las razones principales por las cuales los objetivos terapéuticos se centren más en la reducción de los síntomas que en aumentar la supervivencia, y eso explicaría que puedan ser preferibles actitudes terapéuticas menos invasivas con menor beneficio pronóstico (194).

Sería interesante que los futuros ensayos clínicos incluyeran a pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la gran prevalencia que la patología cardiovascular presenta en este grupo de edad. Además, los resultados de los análisis de subgrupos de edad deben ser reportados de manera constante durante los ensayos, incluyendo los riesgos absolutos y relativos de eficacia y seguridad de los fármacos en cada grupo de edad. Los médicos deben individualizar el tratamiento en su práctica clínica habitual en cada paciente teniendo en cuenta las condiciones específicas que presentan los pacientes de mayor edad, intentando conseguir un beneficio global más que centrarse únicamente en los objetivos del tratamiento, para obtener el mejor resultado posible. Es probable que, con estos esfuerzos los riesgos del tratamiento en personas de edad avanzada puedan reducirse al mínimo.

### **6.3. INFLUENCIA DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE**

Como se ha comentado en el apartado de resultados, la estrategia terapéutica más realizada fue la angioplastia.

En los pacientes en los que se optó por tratamiento médico conservador el clopidogrel fue el antiagregante más seleccionado, e igualmente sucedió con los pacientes en los que se prefirió cirugía de revascularización coronaria. En cambio, entre los pacientes en los que se realizó angioplastia los porcentajes de administración de clopidogrel o uno de los nuevos antiagregantes fueron similares.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (12,45) son muy claras al respecto y sientan las mismas recomendaciones en cuanto la selección del antiagregante plaquetario en las diferentes estrategias terapéuticas, concediendo una posición de superioridad del prasugrel o el ticagrelor frente al clopidogrel. Las últimas guías de la American Heart Association (AHA) publicadas en febrero de 2015 sobre prevención secundaria después de la cirugía de revascularización coronaria también coinciden en este sentido y, establecen específicamente que después de la cirugía de revascularización coronaria debe administrarse doble antiagregación durante un año (nivel de evidencia IA) con aspirina y un IADP, prasugrel o ticagrelor preferibles al clopidogrel (nivel de evidencia IIaB) (108).

En los registros con los que comparamos el actual (176,177), las tasas de utilización de prasugrel o ticagrelor fueron más elevadas en los pacientes en los que se realizó angioplastia que en los de este registro, lo que una vez más traduce la infrautilización en nuestro medio de los nuevos antiagregantes. Sin embargo, mientras que en el registro danés de Grenn (177) el uso de la doble antiagregación en los pacientes que habían presentado un infarto pero no habían sido revascularizados fue solo del 51%, en el presente registro el 85% de los pacientes del grupo de tratamiento médico convencional y por tanto no revascularizados recibieron doble antiagregación.

Otra diferencia de este registro es que, en la asociación entre el stent implantado en la angioplastia y la elección del fármaco antiagregante se observó, que

cuando el stent era convencional, el clopidogrel era el fármaco seleccionado con más frecuencia, pero si al menos uno de los stents era farmacoactivo la proporción se invertía y los antiagregantes nuevos pasaban a ser los fármacos más prescritos, actitud que carece totalmente de evidencia científica.

No se menciona nada al respecto del tipo de stent en los registros publicados con anterioridad, pero está bien establecido en la literatura que independientemente de que el stent que se implante sea convencional o fármacoactivo, el prasugrel y el ticagrelor son superiores al clopidogrel y, salvo contraindicación, se debería indicar su uso tras la angioplastia.

En el presente registro también se observó que en los pacientes en los que la revascularización no había sido completa el clopidogrel había sido el antiagregante más seleccionado, probablemente por tratarse de un perfil de pacientes con mayor comorbilidad. Si se tiene en cuenta que los pacientes de mayor comorbilidad es probable que presenten también mayor afectación arterial en general, se puede deducir que precisamente estos pacientes podrían ser lo que más se beneficiarían de los fármacos más potentes, y en cambio es donde sobre todo se administra clopidogrel.

#### **6.4. INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA SELECCIÓN**

##### **DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE**

La proporción de pacientes que son atendidos con un SCA en los hospitales y presentan alteración de la función renal según los registros está en torno a un tercio (195). Además, está bien establecido que la insuficiencia renal constituye un predictor independiente de eventos cardiovasculares isquémicos con una presentación que tiende a ser más complicada y con mayor riesgo de muerte en esta población que en la población general. La insuficiencia renal también se asocia con una mayor predisposición a presentar hemorragias en pacientes que son sometidos a

tratamientos de intervencionismo coronario (196), y diversos registros publicados han sugerido que los pacientes con insuficiencia renal reciben tratamientos menos intensos después de presentar un SCA comparados con los pacientes con función renal normal.

Además de que los pacientes que presentan insuficiencia renal tengan menos probabilidades de recibir tratamiento farmacológico con medicación antiagregante tras un SCA, hay que añadir el hecho que, en caso de recibir antiagregación, en muchas ocasiones las dosis administradas son subóptimas, por la frecuente necesidad de ajustar las dosis de gran cantidad de fármacos en pacientes con insuficiencia renal. El hecho de utilizar dosis inferiores a las recomendadas hace que los fármacos antiagregantes sean menos eficaces en estos pacientes (sobre todo en insuficiencia renal severa (197)) y es probable que muchos de los pacientes que están siendo tratados no lo estén siendo en realidad o al menos, no en la medida en la que se debería. La utilización adecuada de los antiagregantes en pacientes con insuficiencia renal es un tema que está todavía pendiente de definir, ya que las evidencias científicas en estos pacientes son escasas debido a la pobre representación de pacientes con enfermedad renal moderada o severa en los ensayos clínicos sobre SCA.

En el presente registro, si el antiagregante más seleccionado durante el ingreso en todos los pacientes (tanto con insuficiencia renal como con función renal normal) fue el clopidogrel, en el grupo de pacientes con insuficiencia renal grave fue donde las diferencias fueron más evidentes, con una mayor predominancia de la administración del clopidogrel (88,1%).

Del mismo modo que sucedió con la edad, se encontraron diferencias entre la cantidad de pacientes que fueron tratados un IADP durante el ingreso y al alta, disminuyendo el porcentaje de pacientes que en el momento del alta fueron tratados

con doble antiagregación en todos los grupos con distinta función renal. Además, también en todos los grupos la prescripción de clopidogrel descendió al alta, aumentando la administración de los nuevos antiagregantes (incluso en los pacientes con disfunción renal severa), y en los pacientes función renal normal los nuevos antiagregantes predominaron sobre la prescripción de clopidogrel.

Estos datos coinciden totalmente con las indicaciones generales de antiagregación en el SCA en las guías de práctica clínica y con los pocos datos que hay de los registros similares ampliamente mencionados con anterioridad (176,177).

Ni las guías europeas ni las americanas publicadas sobre el manejo del SCA hacen recomendaciones específicas sobre el uso de clopidogrel en pacientes con IRC moderada o grave, en quienes el riesgo hemorrágico es mayor (12,45). Tampoco hay muchas evidencias científicas sobre la mayor o menor eficacia del prasugrel en pacientes con insuficiencia renal crónica, y sí se conoce el mayor riesgo de sangrado en estos casos, por lo que actualmente no existen recomendaciones específicas para su utilización en este tipo de pacientes. En cambio, los beneficios clínicos del ticagrelor en pacientes con insuficiencia renal sí quedaron demostrados en un análisis específico de subgrupos del estudio PLATO, donde el ticagrelor redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en comparación con el clopidogrel sin un incremento significativo en la tasa de sangrados mayores (198). Por otro lado, en los estudios de farmacocinética y farmacodinámica realizados con ticagrelor en voluntarios sanos y pacientes con insuficiencia renal crónica, se observó que las concentraciones circulantes de ticagrelor son de hasta un 17% menores en los pacientes con insuficiencia renal, sin que estas diferencias afectaran al grado de inhibición plaquetaria, similar en ambos grupos (199).

## **6.5. SWITCH EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

El switch consiste en el cambio de un antiagregante por otro en algún momento del tratamiento, cuando todavía no se ha completado el año tras el SCA. La modificación de un antiagregante por otro puede ser necesaria en algunos pacientes cuando se requiere una mayor eficacia, un mejor perfil de seguridad, cuando se pretende mejorar la adherencia al tratamiento o por cuestiones económicas (200).

Hasta la fecha, no hay muchos estudios que hayan investigado los efectos de la antiagregación cuando se realizan cambios entre los distintos antiagregantes, y la escasa información derivada de estos pequeños ensayos sugiere que el cambio a un nuevo antiagregante en pacientes con SCA o en aquellos pacientes en los que se ha implantado un stent coronario es más eficaz que continuar con el clopidogrel, sin que eso produzca un mayor aumento del sangrado del que se produciría si se hubiesen seleccionado estos antiagregantes desde el principio (201,202), dato que es importante conocer para así, perder el miedo a realizar cambios en el tratamiento y evitar la tan común inercia terapéutica.

La variabilidad individual de los efectos antiplaquetarios que el clopidogrel induce, como ya se ha comentado, tiene implicaciones clínicas importantes que pueden resultar en un mayor riesgo de recurrencias aterotrombóticas, incluyendo la tan temida trombosis del stent. Los nuevos inhibidores del receptor de la ADP P2Y<sub>12</sub> como el prasugrel o el ticagrelor, que se caracterizan por unos efectos inhibidores en las plaquetas más potentes y consistentes, representan una oportunidad como terapias alternativas para superar las limitaciones del clopidogrel. Tanto el prasugrel como el ticagrelor disminuyen significativamente la tasa de reinfarto y de la trombosis del stent, pero además el ticagrelor se acompaña de un mejor perfil de seguridad, pues no incrementa la tasa total de hemorragias mayores (203).

Existen muchas dudas acerca de lo que potencialmente podría suceder durante los periodos de tiempo en los que el paciente está sin ningún antiagregante cuando se cambia de uno a otro. Durante esos periodos de tiempo variables, la inhibición plaquetaria puede no ser del todo efectiva y podría dar lugar a fenómenos trombóticos, o por el contrario, la superposición de dos antiagregantes administrados en dos periodos de tiempo demasiado próximos podría causar una inhibición plaquetaria excesiva aumentando demasiado el riesgo de hemorragia (200). Esta última cuestión es la razón por la cual existe cierta preocupación respecto a lo que sucedería si dos de estos agentes se superpusiesen, ya que potencialmente podría aumentar el riesgo de sangrado, y ser la responsable de que exista una excesiva inquietud que esté evitando la realización de más casos de switch (204).

No parece existir tal riesgo de sangrado elevado y en base a esto, cuando se realiza el switch, la dosis de carga del nuevo agente debería ser considerada en casi todas las situaciones para evitar cualquier posible laguna en la inhibición plaquetaria óptima (204), pero a menudo cuando se realiza el cambio entre antiagregantes se administra una dosis de carga incompleta e incluso se comienza directamente con la dosis de mantenimiento del segundo antiagregante, sin administrar dosis de carga.

La comprensión de las estrategias y las implicaciones del cambio de los regímenes de tratamiento antiplaquetario es, por lo tanto, fundamental en el ámbito clínico (205).

#### **6.5.1. INDICIDENCIA DEL SWITCH**

Actualmente los datos publicados en la literatura sobre cuál es la incidencia en la vida real del switch en pacientes con SCA son muy variables, con un amplio rango que varía desde el 5 al 50% cuando el cambio es de clopidogrel a uno de los nuevos antiagregantes y del 5 al 13,6% cuando es al revés, es decir, cuando el paciente estaba siendo tratado con prasugrel o ticagrelor y se cambia a clopidogrel (206–210).

La incidencia del switch realizado en este registro fue del 25,9%, con proporción variable entre los pacientes en los que el cambio se había realizado durante los días en los que permanecieron ingresados en el hospital y en los que el switch se realizó justo en el momento del alta. Como en la literatura, el cambio más realizado fue la modificación de clopidogrel a uno de los nuevos antiagregantes, en un 54,3% de los casos realizándose a ticagrelor y en un 28,8% a prasugrel. En el registro realizado en Dinamarca en el año 2012 los datos del cambio de antiagregantes entre si difieren considerablemente, de manera que tan solo en el 3% de los pacientes tratados con clopidogrel éste fue suspendido para ser sustituido por otro. Este hecho probablemente se explique porque un mayor número de pacientes estaba siendo tratado ya desde el inicio con prasugrel y con ticagrelor en la población danesa (177).

La razón por la cuál en casi el doble de los casos el ticagrelor se prefiere en el switch al prasugrel quizá tenga que ver con que mientras que en el estudio pivotal del ticagrelor (el estudio PLATO) (68) fueron incluidos pacientes tratados previamente con clopidogrel, en el estudio principal del prasugrel (estudio TRITON-TIMI 38) (67) el tratamiento previo con otro inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> fue motivo de exclusión. Al respecto es necesario señalar que, posteriormente otro estudio realizado con prasugrel, el estudio TRILOGY-ACS (211) sí incluyó a pacientes que habían sido pretatados con clopidogrel antes de la aleatorización para recibir prasugrel.

El beneficio de administrar ticagrelor en pacientes que han presentado un SCA independientemente del tratamiento previo con clopidogrel se refleja en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre revascularización miocárdica (132), pero no se especifica en las guías americanas (17). En ninguna de las guías publicadas se reflejan recomendaciones específicas sobre el cambio de clopidogrel a prasugrel, aunque sea con éste fármaco con el que existen más registros de switch por el hecho de estar más tiempo comercializado.

### **6.5.2. FACTORES ASOCIADOS AL SWITCH**

Como se ha mencionado previamente, existen muchas y muy variadas razones para realizar el switch: mayor eficacia o un mejor perfil de seguridad de uno de los antiagregantes, mayor adherencia al tratamiento cuando el fármaco se administra una vez al día, razones económicas por el mayor precio del ticagrelor o del prasugrel, variabilidad en la respuesta de la inhibición de plaquetas del clopidogrel, etcétera..., pero la principal limitación para un mayor uso de los nuevos antiagregantes según la literatura ha sido que muchos pacientes estaban recibiendo tratamiento previo con clopidogrel en el momento de presentar el SCA (167). La inercia terapéutica que en general se tiende a realizar en la práctica médica habitual, dificulta que posteriormente el paciente reciba alguno de los dos nuevos antiagregantes cuando ya está recibiendo clopidogrel, ya sea en la sala de urgencias nada más presentar el evento isquémico o incluso antes, en la ambulancia o en el primer lugar de contacto médico. Este hecho resulta paradójico, ya que precisamente en los pacientes que presentan un SCA mientras están siendo tratados con clopidogrel sería en los que habría que cambiar a otro antiagregante más eficaz, y en cambio se vuelve a prescribir clopidogrel a pesar de haber quedado demostrado que en ellos no ha sido tan eficaz como debería haberlo sido en la aparición de nuevos eventos.

En los registros que se han publicado, los pacientes en los que se realizaron cambios entre antiagregantes en beneficio del clopidogrel tenían más factores de riesgo asociados a la posibilidad de presentar hemorragia, tales como la edad avanzada, bajo índice de masa corporal, ACV previo, cirugía de revascularización coronaria, FA o el uso concomitante de anticoagulantes orales (176,211–213).

En el presente registro, el switch fue más frecuente en los pacientes más jóvenes y en varones, aunque en el análisis multivariado no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la realización de switch. La edad si demostró significación estadística, de forma que, a la inversa de lo que sucede con la

selección de clopidogrel, al tratarse de una variable continua cada año menos que tiene el paciente aumenta en casi un 1% la posibilidad de switch. En más del 50% de los casos realizados de switch éste se produjo en pacientes menores de 70 años, quizá porque al presentar habitualmente menos comorbilidad no se tenga tanta precaución al hacerlo o quizá porque hay menos dudas sobre la superioridad de los nuevos antiagregantes en la prevención de nuevos eventos isquémicos, y sea precisamente en los pacientes más jóvenes donde más se pretenden evitar, aunque según las escalas de riesgo sean pacientes con menor riesgo estimado al ser precisamente la edad un factor determinante en dichas escalas.

La variable que más influyó en la realización del switch en el análisis multivariado fue la realización de angioplastia, siendo además en los casos sometidos a angioplastia donde más cambios entre antiagregantes se produjeron. Teniendo en cuenta, como se ha mencionado previamente, que en el grupo de pacientes con angioplastia es donde se administran más los nuevos antiagregantes desde el inicio, si se añaden que en estos casos además las modificaciones más frecuentes son las que suponen paso de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor el número de pacientes con angioplastia tratados finalmente con estos fármacos es todavía mayor al de los pacientes con angioplastia tratados con clopidogrel.

La segunda variable que más influencia presentó en la realización del switch fue la elección de tratamiento médico como estrategia terapéutica, y es importante señalar este hecho porque precisamente fue en estos pacientes en los casos donde inicialmente más se administró el clopidogrel. Probablemente en estos casos, el switch más frecuente no fuese el cambio de clopidogrel hacia los nuevos antiagregantes, sino al revés.

Otros factores que demostraron influencia en la realización del switch de forma significativa aunque menos importante fueron los valores elevados de creatinina (o

ausencia de IR), el uso de medicación betabloqueante y la ausencia de tratamiento con anticoagulación oral.

Actualmente no existen recomendaciones en las guías que especifiquen cómo y cuándo es conveniente realizar el cambio de un antiagregante por otro, y puesto que tampoco existen muchos datos que definan en qué pacientes es mejor la selección de un antiagregante en concreto, la decisión de qué fármaco es mejor en cada caso queda prácticamente a criterio del clínico, como sucede en este registro.

### **6.5.3. DOSIS DE CARGA EN EL SWITCH**

Apenas existen datos publicados en la vida real aportando información sobre la administración de dosis de carga en los pacientes en lo que se realiza el switch. Todos los datos que se tienen acerca de las dosis de carga del switch, se derivan de los resultados de los estudios preliminares, la mayoría realizados antes de la comercialización de estos fármacos, o de los principales estudios con los nuevos fármacos antiagregantes (73,74).

En general, la administración de la carga total del segundo antiagregante fue más frecuente que la administración de la carga parcial. No se encontraron diferencias entre los hombres y las mujeres a la hora de recibir la dosis de carga total o parcial, como tampoco se hallaron diferencias en la edad de los pacientes de ambos grupos.

La dosis de carga se administraba con mayor frecuencia independientemente de cuál fuese el diagnóstico al alta, sin diferencias entre los distintos tipo de SCA.

En general, todos los especialistas prefieren administrar la dosis de carga completa en lugar de la parcial, y aunque no existen diferencias significativas que permitan determinar cuáles son los especialistas que habitualmente realizan más esta estrategia, parece que los hemodinamistas son los especialistas que más administran la dosis de carga completa cuando realizan ellos el switch, hecho que también se refleja en la literatura.

En el registro, existe una relación directa entre el switch y la AAS referente a las dosis de carga: los pacientes que no recibieron dosis de carga de AAS tampoco recibieron dosis de carga del segundo antiagregante al hacer el switch hasta en un 75% de los casos. A los pacientes a los que sí se les administró dosis de carga de AAS de 300 mg, recibieron en su mayoría también la dosis de carga completa del IADP al realizar el switch.

### ***Dosis de carga en el switch de clopidogrel a ticagrelor***

Este cambio se produjo en casi la mitad de los pacientes incluidos en la fase III del estudio PLATO, lo que demuestra que el ticagrelor es seguro aunque se haya administrado previamente clopidogrel. Los pacientes que fueron asignados al azar para recibir tratamiento con ticagrelor recibieron la dosis de carga de 180 mg con independencia del momento en el que hubiesen recibido la última dosis de clopidogrel, y los que recibieron directamente la dosis de mantenimiento de 90 mg de ticagrelor lo hicieron 12 horas después de la dosis de carga. En consecuencia y a tenor de los resultados del estudio principal, en la fase aguda de la enfermedad debe administrarse siempre la dosis de carga cuando se realice el cambio de clopidogrel a ticagrelor.

Los resultados del estudio pivotal del ticagrelor no solo demuestran que la administración de ticagrelor es segura tras el uso del clopidogrel, sino que al realizar el cambio debe administrarse la dosis de carga y puede hacerse con tranquilidad.

En el presente registro, más del 50% de los casos de switch fueron modificaciones de clopidogrel a ticagrelor, lo que sugiere que existe cierta confianza entre los facultativos en esta práctica.

### ***Dosis de carga en el switch de clopidogrel a prasugrel***

La mayor parte del conocimiento sobre la estrategia óptima del cambio de clopidogrel a prasugrel viene específicamente de datos de estudios hemodinámicos

dado que en el estudio TRITON-TIMI 38 no se permitió la inclusión de pacientes tratados previamente con clopidogrel. Los resultados de estos estudios indican que la administración de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel tiene efectos inhibidores plaquetarios potentes e inmediatos, con independencia de si el paciente en cuestión había recibido o no la dosis de carga del clopidogrel en las anteriores 24 horas (214–222).

Por tanto, son los médicos responsables quienes deben decidir la estrategia a seguir en función de la potencia de la inhibición plaquetaria que pretendan obtener, teniendo en cuenta que si es en la fase aguda, debería considerarse la administración de 60 mg de dosis de carga con independencia de la última dosis de la administración de clopidogrel. Si por el contrario, el momento del cambio se aleja del momento agudo, podría iniciarse directamente el tratamiento con 10 mg de prasugrel a las 24 horas de haber administrado el clopidogrel.

#### ***Dosis de carga en el switch de ticagrelor a clopidogrel***

Los datos sobre cuál es la mejor estrategia en el cambio de ticagrelor a clopidogrel son muy limitados, pero muestran que la administración de 75 mg de clopidogrel no consigue alcanzar los efectos antiplaquetarios deseados en los 3 ó 5 días que tarda el ticagrelor en dejar de hacer efecto cuando es suspendido. Además, el clopidogrel tiene un perfil dinámico muy impredecible y variable incluso cuando se administran dosis de 600 mg (223).

La superior capacidad del ticagrelor para reducir la trombosis del stent comparado con el clopidogrel en los pacientes que han sufrido un SCA y han sido sometidos a angioplastia con la implantación de un stent es consistente en muchos tipos de pacientes, stents y subgrupos de tratamiento como se demostró en el estudio PLATO (74). La trombosis del stent es consistentemente más baja con el ticagrelor, con independencia del tipo de SCA, del tipo de stent, de la dosis de carga de aspirina

o de ciertas características clínicas del paciente, como por ejemplo, la diabetes. Además de que el ticagrelor reduce la trombosis del stent tanto en la fase subaguda como en la tardía, en el periodo de tiempo en el que se realiza el cambio de ticagrelor a clopidogrel puede haber un cierto espacio de tiempo durante el cuál el paciente está bajo menor efecto antiagregante, y por este motivo encontrar cuál es el momento menos peligroso para realizar el cambio es difícil.

### ***Dosis de carga en el switch de prasugrel a clopidogrel***

También son muy limitados los datos sobre cuál es la forma más idónea de realizar el cambio de prasugrel a clopidogrel. Los datos farmacodinámicos indican que el prasugrel tiene una vida media larga de 7 a 10 días y que este tiempo es suficiente para permitir al clopidogrel, menos potente, alcanzar sus efectos antiplaquetarios aunque se inicie el tratamiento con tan solo 75 mg diarios. Pero, como se ha mencionado previamente, el perfil dinámico tan impredecible y tan variable del clopidogrel sugiere que la dosis de carga de 600 mg debería ser administrada sobretodo en el momento agudo del SCA o cuando la angioplastia es de un alto riesgo trombótico.

### ***Dosis de carga en el switch de ticagrelor a prasugrel***

Tanto en la literatura como en este registro hay muy pocos casos reportados sobre el cambio entre los nuevos antiagregantes entre sí. Las causas del cambio de ticagrelor a prasugrel que se proponen en los datos publicados como más probables son, por un lado, el posible aumento del cumplimiento terapéutico una vez conocida la anatomía coronaria puesto que la administración de prasugrel es una vez al día y la del ticagrelor dos, y la aparición de disnea con el ticagrelor (224,225).

Datos farmacohemodinámicos sugieren una potencial interacción cuando se cambia de ticagrelor a prasugrel (226). Esta interacción puede ser disminuida administrando la dosis de carga de 60 mg de prasugrel pero esperando 24 horas tras

la administración de la dosis de mantenimiento del ticagrelor, aunque esta hipótesis debería ser corroborada con más estudios.

### ***Dosis de carga en el switch de prasugrel a ticagrelor***

Las potenciales razones para el cambio de prasugrel a ticagrelor incluyen el bajo peso (<60 kg) o la presencia de un accidente cerebrovascular (208,212,213).

No existen datos clínicos del cambio de prasugrel a ticagrelor, pero actualmente está en investigación en el estudio SWAP-3 si la administración de 180 mg de ticagrelor 24 horas después de la dosis de mantenimiento de 10 mg de prasugrel podría ser una estrategia óptima en el tratamiento del SCA cuando se quieren realizar cambios entre los nuevos antiagregantes.

En el presente estudio, a diferencia de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, se reserva la medicación antiagregante más potente para los pacientes que a priori, parecen de menor riesgo, probablemente porque el clopidogrel presenta un mejor perfil de seguridad o su manejo se domina mejor (48).

Sorprende que, a pesar de la gran información científica de la que se dispone actualmente, derivada de la publicación de numerosos estudios y ensayos clínicos con evidencias robustas que posicionan al prasugrel y al ticagrelor por encima del clopidogrel en pacientes con más riesgo se siga utilizando más el clopidogrel que ningún otro fármaco, sobre todo cuando en las guías de práctica clínica queda relegado únicamente a cuando uno de los otros dos antiagregantes no estén disponibles o estén contraindicados. Es posible que un mejor conocimiento de los fármacos y en base a ello, una selección adecuada individual en cada paciente pudiera permitir una mejor selección del antiagregante adecuado en cada caso, con el fin de conseguir el mejor pronóstico posible en los pacientes con SCA.

En definitiva, la existencia de distintas poblaciones de pacientes que necesitan diferentes regímenes de tratamiento específicos, como por ejemplo, los pacientes diabéticos o los que precisan anticoagulación oral prolongada, hacen que se requiera un buen juicio clínico y un examen minucioso de todos los factores de riesgo presentes en cada individuo, así como de las diferentes situaciones clínicas en cada caso. De hecho, en referencia a la anticoagulación oral, en algunos casos a ciertos pacientes se les prescribe un anticoagulante oral de forma más o menos prolongada solo por haber presentado un único episodio de FA en el momento agudo del SCA, o por la presencia de un trombo apical, y ello hace que por este motivo sean descartados directamente para recibir prasugrel o ticagrelor como parte del tratamiento antiagregante. Una valoración cuidadosa de las circunstancias y de los factores que determinan la prescripción de cada fármaco puede minimizar o evitar situaciones como éstas, en las que se priva de ciertos tratamientos claramente más beneficiosos a muchos pacientes.

Los factores que deben tenerse en cuenta antes de la prescripción de cualquier antiagregante incluyen aquellos relacionados con las características clínicas del paciente, procedimientos del tratamiento, complejidad de las lesiones y el tipo de stent implantado, pero también aquellos relacionados con el ámbito socioeconómico en el que se encuentran. Actualmente se prevé que además de los estudios que hay actualmente en marcha se lleven a cabo más proyectos que traten de aclarar e integrar aún más la comprensión con respecto a la doble antiagregación.





## **7. LIMITACIONES**



## **7. LIMITACIONES**

Los resultados del presente estudio reflejan los datos obtenidos a partir de un registro elaborado por tres hospitales distintos del levante español. Aunque los registros suelen representar mejor la práctica clínica habitual que los ensayos clínicos, la población que incluye suele ser muy variada, heterogénea y con diversas características clínicas que hacen que sea difícil extraer conclusiones generalizadas sobre una determinada actitud terapéutica. Los pacientes dados de alta con SCA de los tres hospitales que han participado fueron incluidos en el registro de manera consecutiva evitando de una forma meticulosa las posibles pérdidas de casos, y traduce la práctica clínica habitual de estos tres hospitales pero no refleja la práctica clínica general del resto de hospitales de España.

El presente registro es un estudio prospectivo y observacional, reflejando así una situación real y aunque proporciona datos extensos y fiables hay cierta información que no se pudo recoger, y que por tanto está infraestimada, como por ejemplo, la información basal derivada de ciertas pruebas diagnósticas que no se realizaron en todos los pacientes durante el ingreso, o las razones para no utilizar los nuevos fármacos antiagregantes, aunque es posible que solo el hecho de realizar esta pregunta ya podría favorecer un mayor uso de estos fármacos.

La selección de los pacientes que se incluían en el registro se basó en el diagnóstico al alta de SCA pero no se incluyeron aquellos pacientes que ingresaron con dicho diagnóstico pero fallecieron durante el ingreso. Esto puede tener importancia y haber influido en las puntuaciones en las escalas de riesgo utilizadas (GRACE y CRUSADE), ya que habitualmente los pacientes que fallecen en el transcurso de un SCA suelen ser pacientes con un perfil de mayor riesgo.

Aunque sí se ha realizado seguimiento en el presente registro, no se ha incluido ningún dato referente al mismo al tratarse de un estudio meramente descriptivo sobre la utilización de los antiagregantes en la población general en el momento del alta hospitalaria.

El hecho de que los investigadores participaran en el registro de manera voluntaria facilitaba la inclusión de forma consecutiva de los pacientes, pero el largo periodo de reclutamiento del estudio (dos años) podría haber contribuido al descenso en la inclusión de pacientes y por tanto a la calidad de los datos debido al cansancio de los investigadores.

Para aportar mayor solidez y rigurosidad científica a los resultados de este estudio, se ha contratado a un equipo especialista para realizar un control de calidad externo.





## **8. CONCLUSIONES**



## **8. CONCLUSIONES**

### **8.1. OBJETIVOS GENERALES**

1. En los pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA, el clopidogrel se selecciona como tratamiento antiagregante en el 57,8%, el ticagrelor en el 28,8% y el prasugrel en el 13,4% de los pacientes.
2. Los pacientes en los que se prescribe el clopidogrel como tratamiento antiagregante presentan un perfil clínico de mayor gravedad comparado con el de los pacientes en los que se selecciona ticagrelor o prasugrel.
3. Los pacientes que reciben clopidogrel son pacientes de mayor edad, presentan mayor prevalencia de los FRCV más clásicos como la HTA o la DM, mayor presencia de enfermedad coronaria previa, enfermedad cerebrovascular previa, arteriopatía periférica previa, anemia, insuficiencia renal crónica o fibrilación auricular. En cambio, los pacientes que reciben ticagrelor o prasugrel son pacientes preferentemente varones, más jóvenes, con menos FRCV y menor comorbilidad.

### **8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Las puntuaciones alcanzadas tanto en la escala de riesgo isquémico GRACE en pacientes con SCA, como en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE, son más altas en pacientes que reciben clopidogrel.
2. La edad es uno de los factores más determinantes en la selección del tratamiento antiagregante, de manera que los pacientes de mayor edad reciben con más frecuencia clopidogrel que ticagrelor o prasugrel como tratamiento al alta tras presentar un SCA. Además, la probabilidad de recibir clopidogrel, en lugar de uno de los nuevos antiagregantes, aumenta con la edad de manera directamente proporcional.

3. Cuando se seleccionan el tratamiento médico conservador o la cirugía de revascularización coronaria como estrategias terapéuticas, se administra marcadamente con mayor frecuencia clopidogrel que ticagrelor o prasugrel. En cambio, cuando se realiza angioplastia como terapia de revascularización, el porcentaje de pacientes que reciben ticagrelor o prasugrel es ligeramente superior al de los pacientes que reciben clopidogrel.
4. El antiagregante más utilizado en todos los grupos con diferente función renal es el clopidogrel, siendo en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave donde la superioridad del clopidogrel sobre el ticagrelor y el prasugrel es más notable. En general, el uso de los tres antiagregantes es menor en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave
5. La frecuencia del switch es de aproximadamente un 25%, siendo los cambios más frecuentes la sustitución del clopidogrel por ticagrelor en primer lugar, y por prasugrel en segundo lugar. En el 54,4% de los casos en los que se realiza el switch, el cambio realizado es de clopidogrel a ticagrelor y en el 28,8%, de clopidogrel a prasugrel. Cuando se realiza el switch, con mayor frecuencia se administra la dosis de carga total del segundo antiagregante. El tratamiento médico conservador y la angioplastia como estrategias terapéuticas seleccionadas son los factores que más influyen en que se haga o no switch durante el tratamiento.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST | Revista Española de Cardiología [Internet]. [citado 2 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-practica-clinica-esc-el/articulo/90093019/>
2. Organization WH. The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization; 2008. 156 p.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 1 de febrero de 2011;123(4):e18-209.
4. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 15 de mayo de 2007;115(19):2549-69.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 1 de enero de 2013;127(1):e6-245.
6. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. abril de 2006;27(7):789-95.
7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. octubre de 2006;27(19):2285-93.
8. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 15 de enero de 2003;91(2):224-7.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. septiembre de 2000;21(17):1406-32.
10. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. diciembre de 2002;23(23):1809-40.
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. julio de 2007;28(13):1598-660.

12. 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 de enero de 2016;37(3):267-315.
13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 5 de septiembre de 2000;102(10):1193-209.
14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 1 de octubre de 2002;106(14):1893-900.
15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 14 de agosto de 2007;116(7):e148-304.
16. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 14 de agosto de 2012;126(7):875-910.
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 23 de diciembre de 2014;130(25):e344-426.
18. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2000;36(7):2056-63.
19. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 18 de octubre de 2005;46(8):1479-87.
20. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* enero de 2005;149(1):67-73.
  21. Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J, et al. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart Br Card Soc.* noviembre de 2006;92(11):1571-6.
  22. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* agosto de 2008;61(8):803-16.
  23. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* febrero de 2015;68(2):98-106.
  24. Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2002;55(4):337-46.
  25. Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Fernández Vázquez F, Möller I, Abán S, et al. [Influence of hospital type on treatment and prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2010;63(4):390-9.
  26. Ferrer Hita JJ, Domínguez Rodríguez A, García González MJ, Abreu González P, Bethencourt Muñoz M, Marrero Rodríguez F. [Influence of diabetes mellitus on the management and prognosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2006;59(4):383-6.
  27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl.* 11 de septiembre de 2004;364(9438):937-52.
  28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* octubre de 2012;33(20):2551-67.
  29. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* agosto de 2004;126(2):461-9.
  30. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med.* 1 de noviembre de 1984;311(18):1144-7.

31. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 21 de noviembre de 2001;286(19):2405-12.
32. Hillis LD, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2009;360(21):2237-40.
33. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J*. enero de 2002;23(1):41-9.
34. Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, Pérez-Pérez AJ, Estévez-Loureiro R, Piñón-Esteban P, et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. marzo de 2012;65(3):227-33.
35. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 27 de octubre de 2003;163(19):2345-53.
36. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 16 de agosto de 2000;284(7):835-42.
37. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. mayo de 2005;26(9):865-72.
38. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1 de abril de 2004;93(7):813-6.
39. Moscucci M, Fox K a. A, 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*. octubre de 2003;24(20):1815-23.
40. 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*. 22 de agosto de 2006;114(8):774-82.
41. Manoukian SV, 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*. 27 de marzo de 2007;49(12):1362-8.
42. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, 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*. 14 de abril de 2009;119(14):1873-82.

43. Barthélémy O, Silvain J, Brieger D, Mercadier A, Lancar R, Bellemain-Appaix A, et al. Bleeding complications in primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction in a radial center. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 de enero de 2012;79(1):104-12.
44. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet Lond Engl.* 7 de septiembre de 2002;360(9335):743-51.
45. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* octubre de 2012;33(20):2569-619.
46. American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 29 de enero de 2013;61(4):e78-140.
47. Luepker RV, Raczyński JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR, Hedges JR, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA.* 5 de julio de 2000;284(1):60-7.
48. García Del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 24th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2014). *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* diciembre de 2015;68(12):1154-64.
49. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P-Y, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 9 de diciembre de 2003;108(23):2851-6.
50. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 7 de noviembre de 2006;114(19):2019-25.
51. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. «Stent 4 Life» targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* marzo de 2009;4(5):555, 557.
52. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA.* 15 de junio de 2005;293(23):2865-72.

53. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 4 de febrero de 2009;301(5):487-8.
54. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 7 de diciembre de 2006;355(23):2395-407.
55. Ioannidis JPA, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. diciembre de 2007;154(6):1065-71.
56. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. enero de 2009;30(2):183-91.
57. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. julio de 2009;30(13):1598-606.
58. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 24 de mayo de 2000;283(20):2686-92.
59. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet Lond Engl*. 14 de septiembre de 2002;360(9336):825-9.
60. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 6 de diciembre de 2011;124(23):2512-21.
61. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 4 de agosto de 2004;44(3):E1-211.
62. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. noviembre de 2007;28(22):2706-13.
63. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 6 de junio de 2002;346(23):1773-80.
64. Serra Peñaranda A, Miranda Guardiola F, Vaquerizo Montilla B. Novedades en stents farmacológicos. Actualización y futuros desarrollos. *Rev Esp Cardiol*. 30 de noviembre de 2010;10(Supl.C):2-11.

65. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA*. 18 de diciembre de 2013;310(23):2510-22.
66. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 20 de junio de 2006;113(24):2803-9.
67. Kałuzka GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. abril de 2000;35(5):1288-94.
68. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 13 de febrero de 2007;115(6):813-8.
69. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 27 de abril de 2004;109(16):1930-2.
70. Park D-W, Park S-W, Park K-H, Lee B-K, Kim Y-H, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 1 de agosto de 2006;98(3):352-6.
71. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 19 de diciembre de 2006;48(12):2584-91.
72. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. agosto de 2005;65(4):516-9.
73. 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*. 15 de noviembre de 2007;357(20):2001-15.
74. 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*. 10 de septiembre de 2009;361(11):1045-57.
75. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet Lond Engl*. 9 de octubre de 2010;376(9748):1233-43.
76. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary

- angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 25 de agosto de 1998;98(8):734-41.
77. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 28 de marzo de 2002;346(13):957-66.
  78. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 21 de junio de 2001;344(25):1895-903.
  79. ten Berg JM, van 't Hof AWJ, Dill T, Heesterhans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1 de junio de 2010;55(22):2446-55.
  80. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA*. 16 de abril de 2008;299(15):1788-99.
  81. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, et al. Eptifibatid is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 3 de agosto de 2010;56(6):470-5.
  82. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1 de marzo de 2012;109(5):624-8.
  83. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. noviembre de 2009;30(22):2705-13.
  84. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 5 de abril de 2006;295(13):1519-30.
  85. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 5 de febrero de 1994;343(8893):311-22.
  86. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet Lond Engl*. 16 de diciembre de 2000;356(9247):2028-30.
  87. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute

- Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. diciembre de 2008;29(23):2909-45.
88. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 25 de septiembre de 1993;342(8874):759-66.
  89. Langer A, Goodman SG, Topol EJ, Charlesworth A, Skene AM, Wilcox RG, et al. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study: prognosis in patients with non-Q wave myocardial infarction. (LATE Study Investigators). *J Am Coll Cardiol*. mayo de 1996;27(6):1327-32.
  90. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Nielsen TT, Andersen HR. Are we underestimating the full potential of early thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction? *Heart Br Card Soc*. mayo de 2003;89(5):483-4.
  91. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 13 de agosto de 1988;2(8607):349-60.
  92. 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 Lond Engl*. 5 de noviembre de 2005;366(9497):1607-21.
  93. 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*. 24 de marzo de 2005;352(12):1179-89.
  94. 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 Lond Engl*. 28 de febrero de 2009;373(9665):723-31.
  95. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*. agosto de 2010;3(4):297-307.
  96. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 25 de agosto de 2001;358(9282):605-13.
  97. Peters RJG, Joyner C, Bassand J-P, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J*. febrero de 2008;29(3):324-31.
  98. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2009;360(26):2705-18.

99. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 16 de febrero de 2008;371(9612):559-68.
100. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 12 de enero de 2010;55(2):102-10.
101. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briaies J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 de septiembre de 2004;364(9439):1045-53.
102. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 20 de agosto de 2003;42(4):634-41.
103. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2 de agosto de 2005;46(3):417-24.
104. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. abril de 2011;32(8):972-82.
105. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. septiembre de 2010;31(17):2156-69.
106. White HD. Systems of care: need for hub-and-spoke systems for both primary and systematic percutaneous coronary intervention after fibrinolysis. *Circulation*. 15 de julio de 2008;118(3):219-22.
107. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. Prognostic impact of staged versus «one-time» multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 9 de agosto de 2011;58(7):704-11.
108. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, et al. Secondary Prevention After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 10 de marzo de 2015;131(10):927-64.
109. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a

- phase II study of «bridging» antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth.* marzo de 2010;104(3):285-91.
110. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 15 de octubre de 2003;42(8):1348-56.
  111. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 16 de agosto de 2001;345(7):494-502.
  112. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J.* agosto de 2005;26(16):1676-82.
  113. Atención a los pacientes con enfermedades cardíacas agudas y críticas. Posición de la Sociedad Española de Cardiología | Revista Española de Cardiología [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/pdf/90449136/S300/>
  114. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med.* 12 de abril de 2004;164(7):733-40.
  115. Berger AK, Duval S, Jacobs DR, Barber C, Vazquez G, Lee S, et al. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol.* 15 de febrero de 2008;101(4):428-34.
  116. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* abril de 1998;31(5):967-72.
  117. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Hoorntje JCA, Dambrink J-HE, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation.* 8 de junio de 2004;109(22):2737-43.
  118. 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.* 24 de octubre de 2000;102(17):2031-7.
  119. Fox K a. A, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart Br Card Soc.* febrero de 2007;93(2):177-82.
  120. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an

- international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 15 de marzo de 1995;91(6):1659-68.
121. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 12 de junio de 1999;353(9169):2001-7.
  122. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 14 de junio de 2016;67(23):2705-15.
  123. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl*. 8 de octubre de 2005;366(9493):1267-78.
  124. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA*. 1 de agosto de 2001;286(5):533-5.
  125. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 8 de abril de 2004;350(15):1495-504.
  126. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 1 de enero de 2013;01.cir.0000437738.63853.7a.
  127. Dickstein K, Kjeksus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet Lond Engl*. 7 de septiembre de 2002;360(9335):752-60.
  128. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1 de mayo de 2015;115(9):1212-21.
  129. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 4 de septiembre de 2004;364(9437):849-57.
  130. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2 de septiembre de 1999;341(10):709-17.
  131. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 3 de abril de 2003;348(14):1309-21.

132. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, 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.* 1 de octubre de 2014;35(37):2541-619.
133. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* junio de 2008;133(6 Suppl):670S-707S.
134. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 3 de junio de 2000;355(9219):1936-42.
135. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 1 de diciembre de 2014;35(45):3155-79.
136. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 26 de febrero de 2008;51(8):818-25.
137. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen M-A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* marzo de 2007;28(6):726-32.
138. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation.* 22 de noviembre de 2005;112(21):3225-31.
139. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 1 de junio de 2010;31(11):1311-8.
140. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand J-P, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol.* 30 de octubre de 2007;50(18):1742-51.

141. Gargiulo G, Valgimigli M. Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin for Acute Coronary Syndromes: Do We Have a Winner? *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* agosto de 2016;69(8):721-4.
142. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Suryapranata H, De Luca G. Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes: An Updated Meta-analysis of Randomized Trials. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* agosto de 2016;69(8):732-45.
143. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 5 de mayo de 2001;357(9266):1385-90.
144. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2 de enero de 1999;353(9146):9-13.
145. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2001;344(22):1651-8.
146. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* febrero de 2005;26(3):215-25.
147. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 3 de octubre de 2012;308(13):1340-9.
148. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. [IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT)]. *Vnitřní Lékařství.* diciembre de 2014;60(12):1095-101.
149. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med.* mayo de 1998;16(3):219-24.
150. Théroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* marzo de 1985;5(3):717-22.
151. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 1986;57(11):899-906.
152. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 6 de enero de 2011;364(1):11-21.
153. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 25 de abril de 2007;297(16):1775-83.

154. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 8 de enero de 1994;308(6921):81-106.
155. Roldán Rabadán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. El futuro es hoy. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10:12-22.
156. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost JTH*. noviembre de 2006;4(11):2317-26.
157. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol*. enero de 2010;63(1):60-76.
158. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 14 de septiembre de 2005;294(10):1224-32.
159. Schömig A. Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*. 10 de septiembre de 2009;361(11):1108-11.
160. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2 de junio de 2009;119(21):2758-64.
161. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 14 de octubre de 2008;118(16):1626-36.
162. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet Lond Engl*. 23 de enero de 2010;375(9711):283-93.
163. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. diciembre de 2010;31(24):3006-16.
164. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 7 de mayo de 2015;372(19):1791-800.
165. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 25 de abril de 1996;334(17):1084-9.

166. Park KW, Kim H-S. Options to overcome clopidogrel response variability. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(2):287-92.
167. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2016;13(1):11-27.
168. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 20 de diciembre de 2000;284(23):3043-5.
169. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
170. 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.* 25 de noviembre de 2006;333(7578):1091.
171. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* julio de 1987;76(1):142-54.
172. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 1 de marzo de 2016;133(9):916-47.
173. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science. *Circulation.* 1 de enero de 2016;CIR.0000000000000381.
174. Medina HM, Cannon CP, Zhao X, Hernandez AF, Bhatt DL, Peterson ED, et al. Quality of acute myocardial infarction care and outcomes in 33,997 patients aged 80 years or older: findings from Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD). *Am Heart J.* agosto de 2011;162(2):283-290.e2.
175. WHO | Definition of an older or elderly person [Internet]. WHO. [citado 18 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
176. 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.* enero de 2014;167(1):68-76.e2.
177. Green A, Pottgård A, Broe A, Diness TG, Emneus M, Hasvold P, et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010880.
178. Serebruany VL, Cherepanov V, Tomek A, Kim MH. Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 15 de septiembre de 2015;195:104-10.

179. Lemesle G, Bauters A, Bauters C. Antithrombotic therapy in diabetic patients with coronary artery disease. *Panminerva Med.* junio de 2015;57(2):87-99.
180. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 24 de mayo de 2016;ehw106.
181. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost.* octubre de 2011;106(4):572-84.
182. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost.* enero de 2010;103(1):13-28.
183. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet Lond Engl.* 28 de agosto de 1999;354(9180):708-15.
184. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 21 de junio de 2001;344(25):1879-87.
185. Alonso Martín JJ, Curcio Ruigómez A, Cristóbal Varela C, Tarín Vicente MN, Serrano Antolín JM, Talavera Calle P, et al. Indicaciones de revascularización: aspectos clínicos. *Rev Esp Cardiol.* febrero de 2005;58(2):198-216.
186. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic registry. *J Am Coll Cardiol.* 15 de mayo de 2002;39(10):1608-14.
187. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST). *Am Heart J.* noviembre de 2009;158(5):713-8.
188. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 30 de marzo de 2013;381(9872):1107-15.
189. Bueno H, Fernández-Avilés F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart Br Card Soc.* enero de 2012;98(2):162-8.
190. Redalyc. Validación de las escalas de riesgo TIMI y GRACE para el síndrome coronario agudo en una cohorte contemporánea de pacientes - 163132885006.pdf [Internet]. [citado 3 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1631/163132885006.pdf>

191. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2009;360(21):2165-75.
192. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, Rumsfeld JS, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation*. 18 de noviembre de 2008;118(21):2139-45.
193. Sánchez-Martínez M, Manzano-Fernández S, Valdés M, Marín F. ¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2014;14:10-7.
194. Jackson CF, Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol*. agosto de 2011;64(8):697-712.
195. Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 22 de noviembre de 2011;58(22):2263-9.
196. Maree AO, Margey RJ, Selzer F, Bajrangee A, Jneid H, Marroquin OC, et al. Renal insufficiency, bleeding and prescription of discharge medication in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Dynamic Registry. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. agosto de 2016;17(5):302-7.
197. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreiro JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 16 de marzo de 2010;55(11):1139-46.
198. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 14 de septiembre de 2010;122(11):1056-67.
199. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. mayo de 2006;27(9):1038-47.
200. Bagai A, Chua D, Cohen EA, Saw J, Verma S, Vijayaraghavan R, et al. Pharmacodynamic and clinical implications of switching between P2Y12 receptor antagonists: considerations for practice. *Crit Pathw Cardiol*. diciembre de 2014;13(4):156-8.
201. 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*. 13 de junio de 2016;9(11):1089-98.
202. Chandrasekhar J, Hibbert B, Froeschl M, So D, Mehran R, May ML, et al. The impact of switching P2Y12 receptor inhibitor therapy during index hospitalization: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. enero de 2016;72(1):83-91.

203. Roldán-Rabadán I, Tello-Montoliu A, Marín F. Optimicemos el uso de los nuevos antiagregantes orales. Propuesta de protocolos comunes en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2014;14:38-44.
204. Yamaç AH, Göktekin O. [Switching from clopidogrel to prasugrel: Efficacy and safety data]. *Türk Kardiyol Derneği Arş Türk Kardiyol Derneğinin Yayın Organıdır.* octubre de 2015;43 Suppl 2:20-4.
205. Azmoon S, Angiolillo DJ. Switching antiplatelet regimens: alternatives to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: a review of the literature and practical considerations for the interventional cardiologist. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* febrero de 2013;81(2):232-42.
206. 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 Heart J Acute Cardiovasc Care.* octubre de 2015;4(5):441-52.
207. De Luca G, Verdoia M, Schaffer A, Suryapranata H, Parodi G, Antonucci D, et al. Switching from high-dose clopidogrel to prasugrel in ACS patients undergoing PCI: a single-center experience. *J Thromb Thrombolysis.* octubre de 2014;38(3):388-94.
208. 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.* agosto de 2014;7(4):585-93.
209. Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, Torguson R, Chen F, Kent KM, et al. Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 15 de marzo de 2013;111(6):841-5.
210. 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.* mayo de 2015;39(4):499-507.
211. 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.* 4 de octubre de 2012;367(14):1297-309.
212. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, et al. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel--the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* junio de 2015;4(3):220-9.
213. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Efron 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 Heart J Acute Cardiovasc Care.* diciembre de 2015;4(6):499-508.

214. 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: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 18 de diciembre de 2007;116(25):2923-32.
215. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. enero de 2010;103(1):213-23.
216. 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*. 21 de septiembre de 2010;56(13):1017-23.
217. 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*. 12 de junio de 2012;59(24):2159-64.
218. 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 (TRIPLLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 1 de octubre de 2013;6(5):567-74.
219. Sardella G, Calcagno S, Mancone M, Palmirotta 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: the RESET GENE trial. *Circ Cardiovasc Interv*. octubre de 2012;5(5):698-704.
220. 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.
221. 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*. octubre de 2014;38(3):395-401.
222. Aradi D, Tornyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 25 de marzo de 2014;63(11):1061-70.
223. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with antiplatelet drugs in invasively managed patients with coronary artery disease in the contemporary era: review of the evidence and practice guidelines. *Circ Cardiovasc Interv*. marzo de 2015;8(3):e002301.

224. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. diciembre de 2011;32(23):2945-53.
225. Gaubert M, Laine M, Richard T, Fournier N, Gramond C, Bessereau J, et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol*. 15 de abril de 2014;173(1):120-1.
226. 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*. 22 de abril de 2014;63(15):1500-9.







## **10. ANEXOS**



## 10. ANEXOS

### ANEXO I: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Servicios de Cardiología de: Hospital General Universitario de Alicante, Hospital General Universitario de Elche y Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado:

**“UTILIZACIÓN DE LA ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO: VARIABLES QUE INFLUYEN EN SU INDICACIÓN, POSOLOGÍA Y CAMBIOS”**, que está siendo realizado en los Servicios de CARDIOLOGÍA del Hospital General Universitario de Alicante, Hospital General Universitario de Elche y Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de los tres Hospitales.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

Analizar el perfil de pacientes en los que se usan los diferentes antiagregantes .

Valoración del riesgo isquémico, hemorrágico, tipo de indicación del tratamiento y cumplimentación al alta.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en este estudio ya que ha padecido un Síndrome Coronario Agudo y por tanto va a tener que tomar en los próximos meses medicación antiagregante.

#### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

La participación en el estudio consiste en permitir la recogida de datos clínicos con fines de investigación. Los datos se recogerán durante su ingreso en el Hospital y mediante seguimiento telefónico al mes y a los 3 y 12 meses tras el alta hospitalaria.

Los resultados serán introducidos en una base de datos cuyo manejo será totalmente confidencial. La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

#### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Es muy posible que los resultados de esta investigación puedan ayudar a conocer mejor el manejo de su enfermedad y a que contribuyan a mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

#### **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Asimismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

#### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Asimismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con los investigadores del proyecto, los Dres. Miriam Sandín Rollán (Hospital Universitario General de Elche), Juan Miguel Ruiz Nodar / Teresa Lozano (Hospital Universitario General de Alicante) y Francisco Marín (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia).

**Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, manteniendo en todo momento la máxima confidencialidad. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el paciente puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**"UTILIZACIÓN DE LA ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO: VARIABLES QUE INFLUYEN EN SU INDICACIÓN, POSOLOGÍA Y CAMBIOS",**

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas a los responsables del estudio todas las dudas que pudiera tener al respecto.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente.

Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, pudiendo retirar mi consentimiento sin tener que dar explicaciones y sin que ello perjudique en ningún caso en la asistencia médica que he de recibir.

Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Fecha

Firma del Investigador:

Fecha

## ANEXO II: APROBACIÓN DEL REGISTRO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN



**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> ROCIO CAÑO ALAMEDA  
HOSP. GRAL. UNIV DE ALICANTE  
CENTRO DIAGNÓSTICO 2<sup>a</sup> PLANTA  
C/ PINTOR BAEZA, 12  
03010 - ALICANTE



Fecha: 5 de febrero de 2015

**REFERENCIA:** ESTUDIO JRN-NAG-2014-01

**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“Utilización de la antiagregación en el síndrome coronario agudo: variables que influyen en su indicación, posología y cambios”**, con código **JRN-NAG-2014-01**



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 2829 / RG 5379  
Fecha: 09/02/2015 10:00:48

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



am agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(4)</sup>

Madrid, a 5 de febrero de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y 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.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> ROCIO CAÑO ALAMEDA**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **10 de diciembre de 2014**, por **D<sup>a</sup> ROCIO CAÑO ALAMEDA**, para la clasificación del estudio titulado **“Utilización de la antiagregación en el síndrome coronario agudo: variables que influyen en su indicación, posología y cambios”**, con código **JRN-NAG-2014-01** y cuyo promotor es **D. JUAN MIGUEL RUIZ NODAR**, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **27 de enero de 2015**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **11 de diciembre de 2014**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### “UTILIZACIÓN DE LA ANTIAGREGACIÓN EN EL SINDROME CORONARIO AGUDO: VARIABLES QUE INFLUYEN EN SU INDICACIÓN, POSOLOGÍA Y CAMBIOS”

#### 1.-DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE:

- Nº paciente:
- Edad: \_\_\_\_\_
- Sexo: 1. Varón 2. Mujer
- Peso (Kg) \_\_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_
- Hospital de ingreso: 1. Alicante 2. Murcia 3. Elche
- Fecha alta (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

#### 2.- DATOS CLÍNICOS BASALES:

- HTA: Si / no
- DM: Si / no
- DMID: Si / No
- Tabaquismo: Si / No
- Dislipemia: Si / No
- Hª familiar de c. isquémica: Si / No
- Antecedentes personales de c. isquémica: Si / No
- Estenosis coronaria previa >50%: Si / No
- Revascularización coronaria previa: Si / No
- ACTP previa: Si/No
- Bypass previo: Si/No
- ACV o AIT previo: Si / No
- Arteriopatía periférica: Si / No
- AAS últimos 7 días: Si / No
- Tratamiento previo con Clopidogrel: Si / No
- Tto previo con anticoagulantes orales: Si / No (en caso afirmativo, cual \_\_\_\_\_)

\*web GRACE: <http://www.outcomes.org/grace>

\*web CRUSADE: <http://www.crusadebleedingscore.org/>

**3.-INGRESO:**

- Tipo de SCA: 1. Angina inestable 2. IAMSEST 3. IAMCEST
- Parada cardiaca: Si / No
- Unidad que recibe al paciente: 1. M. Interna 2.Sala Cardiología 3.U. coronaria 4.UCI
- TA al ingreso (mmHg) \_\_\_\_\_
- FC al ingreso (lpm) \_\_\_\_\_
- Killip: 1.I 2.II 3.III 4.IV
- ECG basal: 1. RS 2. FA 3. Marcapasos BRIHH: Si / No
- Creatinina al ingreso (mg/dL) \_\_\_\_\_
- FG MDRD (ml/min/1.73m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_
- Hb al ingreso (g/dL): \_\_\_\_\_
- Hematocrito al ingreso (%): \_\_\_\_\_
- CPK pico (UI/L): \_\_\_\_\_
- CKmb pico (UI/L): \_\_\_\_\_
- Troponina pico: \_\_\_\_\_ (indicar tipo de troponina: I o T o ultrasensible)
- Troponina positiva: Si / No
- Troponina >10 veces límite superior de referencia: Si / No
- Cambios dinámicos del ST o inversión isquémica de onda T: Si / No
- Puntuación GRACE hospitalario\* \_\_\_\_\_ GRACE 6 meses\*
- Puntuación CRUSADE \*\* \_\_\_\_\_

**4.-TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO:**

- AAS: Si / No
- AAS dosis de carga: Si / No
- Heparina: 0.ninguna 1.Sódica 3.HBPM 4.Bivalirudina 5.Fondaparinux
- Inhibidor ADP (Inh ADP) (Varios si procede): 0. Ninguno 1.Clopidogrel 2.Prasugrel 3.Ticagrelor
- Inh ADP (quién administra 1<sup>a</sup> dosis):  
0. No 1.SAMU 2.Urgencias 3.UCI 4.Cardiólogo 5.Hemodinamista 6. Tto previo al ingreso
- Dosis carga clopidogrel (mg): 0. No 1. 300 2. 600 3. 900
- Uso anti-IIb/IIIa durante el ingreso: Si / No
- En caso afirmativo, dónde (más de 1 si procede): 1. Urgencias 2.UCI 3.Planta 4. Sala hemodinámica
- Suspensión inhADP durante el ingreso: Si / No

- Primer switch inhADP:
 

1.Clopi a Prasu	4.Tica a Clopi
2.Clopi a Tica	5.Prasu a Tica
3.Prasu a Clopi	6.Tica a Prasu
- Dosis de carga del nuevo fármaco: 0. No 1. Carga parcial 2. Carga total
- Primer switch inhADP (quien lo realiza):
  1. No 1.SAMU 2.Urgencias 3.UCI .4.Cardiólogo 5. Hemodinamista
- Segundo switch inhADP:
 

1.Clopi a Prasu	4.Tica a Clopi
2.Clopi a Tica	5.Prasu a Tica
3.Prasu a Clopi	6.Tica a Prasu
- Segundo switch inhADP (quien lo realiza):
  0. No 1.SAMU 2.Urgencias 3.UCI .4.Cardiólogo 5. Hemodinamista

#### 5.-OTROS TRATAMIENTOS:

- Betabloqueantes: Si /No
- IECA o ARA II: Si / No
- Antag del calcio: Si / No
- Estatinas: Si / No

#### 6.-DATOS DE LA CORONARIOGRAFÍA:

- Cateterismo realizado: Si /No
- Momento cate: 0.No 1.ACTP primaria 2. 24-48h 3.>48h
- Motivo no realizar cate:
  1. Test isquemia negativo
  2. Comorbilidad (cual:\_\_\_\_\_)
  3. Edad avanzada
  4. Anatomía conocida
  5. Dolor atípico/bajo riesgo
  6. Paciente rechaza
  7. Traslado a otro centro
- Vía acceso: 0. No realizado 1.Femoral 2.Radial
- Coronarias normales/lesión no significativa: Si / No
- Afectación tronco común: Si / No

- Nº vasos enfermos:
  0. Normales o irregularidades
  1. Enf 1 vaso
  2. Enf 2 vasos
  3. Enf 3 vasos o TCI
  4. Lesiones no significativas (estenosis 10-50%)
- FEVI (%): \_\_\_\_\_
- Método cálculo FEVI: 1. Ecocardiograma 2. Ventriculografía 3. Ambos
- Revascularización: 0.No 1.ACTP 2.Cirugía
- Revascularización completa: Si / No
- Nº vasos revascularizados: \_\_\_\_\_
- Nº stents implantados: \_\_\_\_\_
- Longitud total stents implantados (mm): \_\_\_\_\_
- Algún stent farmacoactivo: Si / No

#### **7.-EVOLUCIÓN HOSPITALARIA:**

- Complicación hospitalaria isquémica:
  - 0.No 1.Angina refractaria 2.IAM 3.Muerte cardiaca 4.Muerte no cardiaca
- Describir complicación isquémica: \_\_\_\_\_
- Complicación hemorrágica: 0.No 1.Menor 2.Mayor (ver definición\*\*\*)
- Describir complicación hemorrágica: \_\_\_\_\_
- Alta (fecha: dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_ Nº de días de ingreso \_\_\_\_\_

#### **8.- TRATAMIENTO AL ALTA:**

- AAS: Si / No
- Inhibidor bomba protones: Si / No      Ranitidina: Si / No
- InhADP:      0.Ninguno 1.Clopidogrel 2. Prasugrel 3.Ticagrelor
- Anticoagulantes orales: 0. No 1.Dicumarínicos 2.Dabigatran 3.Rivaroxaban 4.Apixabán
- $\beta$ bloqueantes: Si /No
- IECA/ARAI: Si/No
- Antagonistas Ca: Si /No
- Estatina: Si / No

## **ANEXO IV: ABSTRACTS ORIGINALES Y COMUNICACIONES EN CONGRESOS DEL REGISTRO**

### **1. European Society of Cardiology Congress Roma. Septiembre de 2016.**

“Antiplatelet Therapy In Acute Coronary Syndrome Patients With Anemia”. N Vicente Ibarra, M Sandín Rollán, V Pernias Escrig, E Candela Sánchez, L Carrillo Alemán, MJ Macías Villanego, A Vicedo López, T Lozano Palencia, M Quintana Giner, A Veliz Martínez, MA Esteve Pastor, E Orenes Pinero, A Tello Montoliu, F Marín, JM Ruiz Nodar.

**2. European Society of Cardiology Congress Roma. Septiembre de 2016.** “Management of acute coronay síndrome in the elderly: comparison of antiplatelet treatment, revascularization rates and outcome”. E Orenes Piñero, A Quintana-Giner, A Esteve Pastor, JM Rivera Caravaca, M Valdés, V Pernias Escrig, M Sandín Rollán, N Vicente Ibarra, MJ Macias Villanego, E Candela, L Carrillo, T Lozano, A Vicedo, J.M Ruiz Nodar y F Marín.

### **3. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Switch de Clopidogrel a inhibidores más potentes del receptor P2Y12 en pacientes con síndrome coronario agudo. ¿Una nueva dosis de carga añade riesgo sangrado?” E Candela, L Carrillo, T Lozano, N Vicente, V Pernias, A Veliz, F Marin, JM Ruiz-Nodar.

### **4. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Diferencias en el manejo y pronóstico del síndrome coronario agudo según el género. Resultados de un estudio contemporáneo” ME Guzmán-Román. M Macias-Villanego. T Lozano-Palencia. N Vicente-Ibarra. M Sandin-Rollan. MA Esteve-Pastor. F Marin. JM Ruiz-Nodar.

### **5. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Principales predictores para la prescripción de los nuevos antiagregantes en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a revascularización con stent” ME Guzmán-Román. M Macias-Villanego. T Lozano-Palencia. N Vicente-Ibarra. M Sandin-Rollan. MA Esteve-Pastor. F Marin. JM Ruiz-Nodar.

**6. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Uso actual y relevancia de las escalas de riesgo la elección de tratamiento antiagregante en pacientes con SCA”. V Pernias Escrig, N Vicente Ibarra, M Sandín Rollán, MA Esteve Pastor, L Carrillo Alemán, E Candela Sánchez, F Marín Ortuño y JM Ruiz Nodar.

**7. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Diferencias actuales en el tratamiento y morbi-mortalidad a medio plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad de tres vasos y/o tronco coronario izquierdo” N Vicente Ibarra, V Pernias Escrig, M Sandín Rollán, L Carrillo Alemán, M Macías Villanego, JM Rivera-Caravaca, JM Ruiz Nodar y F Marín Ortuño.

**8. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Tasa de eventos hemorrágicos mayores en pacientes tratados con nuevos inhibidores del receptor P2Y12 revascularizados con stent tras síndrome coronario agudo”. L Carrillo Alemán, E Candela Sánchez, M Macías Villanego, N Vicente Ibarra, V Pernias Escrig, MA Esteve Pastor, F Marín Ortuño y JM Ruiz Nodar.

**9. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Evolución y cambios en el tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario agudo”. MA Esteve Pastor, E Orenes Piñero, M Macías Villanego, T Lozano, V Pernias, M Valdés, JM Ruiz Nodar y F Marín.

**10. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Pronóstico y tratamiento antiplaquetario en los pacientes con anemia y síndrome coronario agudo”. N Vicente Ibarra, V Pernias Escrig , M Sandín Rollán, A Vicedo López, ME Guzmán , E Orenes Pinero, F Marín Ortuño, JM Ruiz Nodar.

**11. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“ Uso de los nuevos inhibidores del receptor P2Y12 en pacientes con riesgo de sangrado alto o muy alto según la escala CRUSADE. Resultados de un registro contemporáneo”. L Carrillo

Alemán, E Candela Sánchez, T Lozano Palencia, N Vicente Ibarra, M Sandín Rollán, E Orenes Piñero, F Marín Ortuño y JM Ruiz Nodar.

**12. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Infrautilización de los nuevos antiagregantes en pacientes con síndrome coronario agudo y antecedente de enfermedad cardiovascular” MA Esteve Pastor, E Orenes Piñero, N Ibarra Vicente, L Carrillo, E Candela, M Valdés, JM Ruiz Nodar y F Marín.

**13. Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza, Octubre de 2016.**

“Efecto del bajo peso corporal sobre la terapia antiplaquetaria y los resultados clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo”. A Tello Montoliu, JM Rivera-Caravaca, L Carrillo, Nuria Ibarra, T Lozano, M Valdés, JM Ruiz Nodar y F Marín.

