

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Programa dirigido a la disminución de hemorragias en pacientes con
síndrome coronario agudo mediante la optimización de la terapia
antitrombótica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana de Lorenzo Pinto

Directores

Héctor Bueno Zamora
Ana Herranz Alonso
Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**PROGRAMA DIRIGIDO A LA DISMINUCIÓN DE HEMORRAGIAS
EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO MEDIANTE
LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA**

TESIS DOCTORAL

ANA DE LORENZO PINTO

Bajo la dirección de los doctores

Dr. Héctor Bueno Zamora

Dra. Ana Herranz Alonso

Dra. Irene Iglesias Peinado

MADRID, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



PROGRAMA DIRIGIDO A LA DISMINUCIÓN DE HEMORRAGIAS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO MEDIANTE LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

TESIS DOCTORAL

ANA DE LORENZO PINTO

MADRID, 2015

Dr. Héctor Bueno Zamora, Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Dra. Ana Herranz Alonso, Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: **“Programa dirigido a la disminución de hemorragias en pacientes con síndrome coronario agudo mediante la optimización de la terapia antitrombótica”** y llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia Dña. Ana de Lorenzo Pinto ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, marzo de 2015.

Dr. D. Héctor Bueno Zamora

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Este proyecto de investigación ha sido posible gracias a la subvención concedida por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. (Orden SAS/2377/2010, de 7 de Septiembre de 2010) en la convocatoria de ayudas para la investigación clínica independiente. Código del proyecto: EC10-028

AGRADECIMIENTOS

INDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	19
ÍNDICE DE ANEXOS	23
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	25
ABSTRACT.....	27
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1 Fisiopatología	35
1.1.1 Enfermedad coronaria.....	35
1.1.2 Trombosis coronaria.....	37
1.2 Clasificación del SCA en función de la elevación del segmento ST.....	37
1.3 Diagnóstico y evaluación del riesgo.....	38
1.3.1 SCASEST	38
1.3.2 SCACEST	44
1.4 Tratamiento	45
1.4.1 SCASEST	46
1.4.2 SCACEST	64
1.5 Complicaciones hemorrágicas	69
1.5.1 Clasificación	69
1.5.2 Frecuencia de aparición.....	72
1.5.3 Evaluación de riesgo.....	72
1.5.4 Predictores de riesgo hemorrágico	73
1.5.5 Impacto de las hemorragias en el pronóstico	76
1.5.6 Manejo de las complicaciones hemorrágicas.....	77
1.5.7 Impacto de la transfusión sanguínea.....	79
1.5.8 Recomendaciones para la prevención de las complicaciones hemorrágicas.....	81
1.5.9 Datos de hemorragias en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón	81
1.6 Justificación.....	82
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	83
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	85
2.2 OBJETIVOS.....	85
2.2.1 Objetivo primario	85
2.2.2 Objetivos específicos	85

3. MATERIALES Y MÉTODOS	87
3.1 Diseño del estudio	89
3.2 Población de estudio y ámbito de estudio	89
3.2.1 Criterios de inclusión	89
3.2.1 Criterios de exclusión	89
3.2.2 Ámbito de estudio	89
3.3 Periodo de estudio	90
3.4 Medidas de intervención	90
3.5 Recogida de datos	93
3.5.1 Variables del estudio	93
3.5.2 Aclaraciones.....	95
3.6. Evaluación de la idoneidad de las prescripciones.....	95
3.7 Clasificación de hemorragias	101
3.8 Plan de trabajo	101
3.9 Cálculo del tamaño muestral	102
3.10 Análisis estadístico	103
3.11 Consideraciones éticas.....	104
4. RESULTADOS	107
4.1 Características basales de las dos cohortes de pacientes	109
4.1.1 Características demográficas.....	109
4.1.2 Factores de riesgo cardiovascular	110
4.1.3 Historia médica/ comorbilidades	111
4.1.4 Tratamiento farmacológico previo	112
4.1.5 Diagnóstico	114
4.1.6 Datos analíticos	114
4.2 Tratamiento	115
4.2.1 Atención prehospitalaria	115
4.2.2 Reperusión miocárdica en SCACEST	115
4.2.3 Coronariografía y revascularización coronaria	116
4.2.4. Tratamiento farmacológico	117
4.3 Complicaciones cardiológicas	121
4.4 Complicaciones hemorrágicas	121
4.4.1 Factores de riesgo hemorrágicos	122
4.4.2 Incidencia, clasificación y características de los sangrados.....	123
4.4.3 Relevancia clínica de los sangrados y necesidad de transfusiones sanguíneas	124

4.4.4 Sangrados según diagnóstico	125
4.4.5 Sangrados según tratamiento antitrombótico	126
4.5 Efectos de la intervención.....	127
4.5.1 Efectos sobre la adecuación de las prescripciones de fármacos antitrombóticos...	127
4.5.2 Efectos de la intervención sobre las hemorragias.....	129
4.6 Destino	148
4.7 Implicaciones económicas de la reducción de sangrados	149
5. DISCUSIÓN.....	151
5.1 Características de la intervención.....	155
5.2 Pacientes en tratamiento con fármacos antitrombóticos cuya dosificación depende del peso corporal	156
5.3 Sobredosificaciones con fármacos antitrombóticos.....	157
5.4 Reducción de la incidencia de sangrados	158
5.4.1 Sangrados según diagnóstico, localización del sangrado y necesidad de transfusión sanguínea.....	161
5.5 Número de fármacos antitrombóticos empleados.....	162
5.6 Adecuación de las prescripciones por fármaco y posible impacto en la reducción de las hemorragias	162
5.7 Destino	170
5.8 Validez externa de los resultados	170
5.9 Limitaciones del estudio	171
6. CONCLUSIONES	173
7. BIBLIOGRAFÍA	175
8. ANEXOS	193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. (A) Representación del corazón humano con las arterias coronarias. El detalle muestra la presencia de una placa de ateroma en la arteria coronaria izquierda. (B) Estructura de la de la arteria sana	35
Figura 2. Esquema del proceso de formación y desarrollo de la placa de ateroma, desde las primeras etapas, la posibilidad de estabilización o desestabilización y, en este último caso, la trombosis	36
Figura 3. El espectro de los síndromes coronarios agudos	38
Figura 4. SCASEST (oclusión parcial) frente a SCACEST (oclusión total).....	38
Figura 5. Ejemplo de liberación de marcadores cardiacos en un paciente con SCASEST (el área sombreada significa el intervalo de normalidad).....	40
Figura 6. Calculadora de riesgo isquémico GRACE.....	43
Figura 7. Resumen de los distintos tratamientos antitrombóticos en SCASEST	47
Figura 8. Mecanismo de acción de la HNF	54
Figura 9. Mecanismo de acción de la HBPM	56
Figura 10. Angioplastia coronaria con balón e implantación de stent.....	63
Figura 11. Resultado de una cirugía de bypass aortocoronaria	64
Figura 12. Estrategias de reperfusión	65
Figura 13. Valoración del riesgo hemorrágico en pacientes con SCASEST, según el registro CRUSADE	73
Figura 14. Curvas de Kernel de mortalidad intrahospitalaria o hemorragias de acuerdo con el ACr de los pacientes tratados con HNF y HBPM	74
Figura 15. Sangrado y mortalidad: mecanismos potencialmente involucrados	77
Figura 16. Curva de disociación de la hemoglobina	80
Figura 17. Cronograma de trabajo	90
Figura 18. Grúa LIKO [®] , modelo VIKING [®] de la casa comercial Hill-Rom [®]	92
Figura 19. Báscula para la medida del peso corporal para la grúa VIKING	92
Figura 20. Tamaño muestral del estudio.....	109
Figura 21. Porcentaje de sangrados según la clasificación BARC en los dos grupos de estudio	130
Figura 22. Asociación entre el número de fármacos antitrombóticos administrados y el desarrollo de hemorragias en los dos grupos de estudio	131
Figura 23. Impacto de las intervenciones en la reducción de los eventos hemorrágicos relacionados con abciximab, de acuerdo con los tres factores en los que se intervino.....	138

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estratificación del riesgo en los SCASEST según la Sociedad Española de Cardiología ..	42
Tabla 2. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses, tras el alta en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto de los registros poblacionales, según la clasificación de riesgo GRACE .	44
Tabla 3. Características comparativas de los antagonistas de los receptores P2Y ₁₂ del ADP en las plaquetas	52
Tabla 4. Recomendaciones para la administración de antiagregantes orales en pacientes con SCASEST	60
Tabla 5. Recomendaciones para el uso de antiagregantes parenterales en pacientes con SCASEST	61
Tabla 6. Recomendaciones para el uso de anticoagulantes en pacientes con SCASEST	62
Tabla 7. Dosificación de fármacos fibrinolíticos en pacientes con SCACEST	67
Tabla 8. Dosis de tratamientos antiplaquetarios adjuntos en pacientes con SCACEST	68
Tabla 9. Dosis del tratamiento anticoagulante adjunto en pacientes con SCACEST	68
Tabla 10. Clasificación y definición de las hemorragias según diversos estudios.....	70
Tabla 11. Nueva clasificación de hemorragia propuesta por The Bleeding Academic Research Consortium.....	70
Tabla 12. Predictores de riesgo hemorrágico	74
Tabla 13. Fármacos antitrombóticos revisados	90
Tabla 14. Esquema de dosificación de tirofiban	97
Tabla 15. Esquema de dosificación de la enoxaparina	99
Tabla 16. Esquema de dosificación de la bivalirudina.....	100
Tabla 17. Características demográficas de las dos poblaciones de estudio.....	110
Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular de las dos poblaciones de estudio	110
Tabla 19. Historia médica/comorbilidades de las dos poblaciones de estudio	112
Tabla 20. Tratamiento farmacológico previo de las dos poblaciones de estudio.....	113
Tabla 21. Diagnóstico al ingreso de las dos poblaciones de estudio	114
Tabla 22. Datos analíticos de las dos poblaciones de estudio	114
Tabla 23. Atención prehospitalaria recibida de las dos poblaciones de estudio	115
Tabla 24. Reperusión miocárdica en las dos poblaciones de estudio diagnosticadas de SCACEST	115
Tabla 25. Tratamiento empleado en las dos poblaciones de estudio diagnosticadas de SCASEST	116

Tabla 26. Empleo de la coronariografía y de la ICP en las dos poblaciones de estudio.....	116
Tabla 27. Distribución de las prescripciones de antitrombóticos en los dos grupos de estudio.....	118
Tabla 28. Distribución de las prescripciones de fármacos antitrombóticos según el diagnóstico en las dos poblaciones de estudio	119
Tabla 29. Distribución de las prescripciones de otros fármacos en los dos grupos de estudio.....	120
Tabla 30. Complicaciones cardiológicas durante el ingreso en las dos poblaciones de estudio.....	121
Tabla 31. Factores de riesgo hemorrágico presentes en las dos poblaciones de estudio	122
Tabla 32. Sangrados totales y distribución de sangrados según clasificación BARC.....	123
Tabla 33. Características de los sangrados en las dos poblaciones de estudio	124
Tabla 34. Sangrados según relevancia clínica	124
Tabla 35. Necesidad de transfusión sanguínea en las dos poblaciones de estudio.....	125
Tabla 36. Porcentaje de hemorragias, según el diagnóstico, en las dos poblaciones de estudio	125
Tabla 37. Incidencia de sangrados en función de si el paciente había recibido o no cada uno de los fármacos antitrombóticos	126
Tabla 38. Porcentaje de pacientes pesados en las dos poblaciones de estudio.....	127
Tabla 39. Prescripción de dosis de fármacos antitrombóticos superiores a las recomendadas en las dos poblaciones de estudio	128
Tabla 40. Sangrados totales, sangrados según relevancia clínica y medidas de asociación.....	129
Tabla 41. Características de las prescripciones de ácido acetilsalicílico en las dos poblaciones de estudio.....	132
Tabla 42. Características de las prescripciones de clopidogrel en las dos poblaciones de estudio	133
Tabla 43. Distribución de las prescripciones de clopidogrel según la dosis administrada y el diagnóstico del paciente en las dos poblaciones de estudio	134
Tabla 44. Características de las prescripciones de prasugrel en las dos poblaciones de estudio	135
Tabla 45. Aceptación de las medidas propuestas para la mejora de la adecuación de la utilización de abciximab en las dos poblaciones de estudio.....	136
Tabla 46. Características de las hemorragias en las dos poblaciones de estudio tratadas con abciximab	137
Tabla 47. Características de las prescripciones de tirofiban en las dos poblaciones de estudio.....	139
Tabla 48. Características de las prescripciones de heparina no fraccionada en las dos poblaciones de estudio	140

Tabla 49. Características de las prescripciones de enoxaparina en las dos poblaciones de estudio.....	141
Tabla 50. Distribución de las prescripciones de enoxaparina y fondaparinux en los pacientes diagnosticados de SCASEST de las dos poblaciones de estudio.....	142
Tabla 51. Sangrados totales y características del sangrado en los pacientes diagnosticados de SCASEST en las dos poblaciones de estudio.....	143
Tabla 52. Distribución de las prescripciones de enoxaparina y fondaparinux en pacientes con SCASEST, según los factores de riesgo asociados al desarrollo de hemorragias	144
Tabla 53. Clasificación de las hemorragias según el fármaco anticoagulante prescrito en la fase POST	145
Tabla 54. Características de las prescripciones de bivalirudina en las dos poblaciones de estudio	146
Tabla 55. Características de las prescripciones de tenecteplasa en las dos poblaciones de estudio.....	147
Tabla 56. Destino de los pacientes en las dos poblaciones de estudio	148
Tabla 57. Comparación de la incidencia de los distintos tipos de sangrados según la clasificación BARC en el estudio de Ndrepepa <i>et al.</i> y en la fase PRE del presente trabajo	158
Tabla 58. Comparación de la incidencia de los distintos tipos de sangrados según la clasificación BARC en el estudio de Huczek <i>et al.</i> y en la fase PRE de nuestro trabajo.....	159
Tabla 59. Protocolo de perfusión de HNF implantado en el hospital	166

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla de dosificación del abciximab según el peso corporal del paciente 195#

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

ACr: Aclaramiento de creatinina

ACV: Accidente cerebrovascular

ADP: Difosfato de adenosina

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AIT: Accidente isquémico transitorio

ARA-II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

CBAC: Cirugía de bypass aortocoronaria

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

COX: Ciclooxygenasa

CK: Creatincinasa

CK-MB: Creatincinasa isoenzima MB

CRUSADE: Can Rapid Risk Stratification o Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC and AHA Guidelines

cTnI: Troponina I

cTnT: Troponina T

DE: Desviación estándar

ECG: Electrocardiograma

ESC: European Society of Cardiology

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

FV: Fibrilación ventricular

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO: Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HDCA: Laboratorio de hemodinámica

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HNF: Heparina no fraccionada

HR: Hazard ratio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IBP: Inhibidor de la bomba de protones
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
ICP: Intervención coronaria percutánea
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IGP-IIb/IIIa: Inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa
LSN: Límite superior normal
OR: Odds ratio
NNT: Número necesario a tratar
PCM: Primer contacto médico
PF4: Factor 4 plaquetario
PLATO: PLATelet inhibition and patient Outcomes
PRE: Preintervención
POST: Postintervención
RAR: Reducción absoluta de riesgo
r-PA: Reteplasa
RRR: Reducción relativa de riesgo
SCA: Síndrome coronario agudo
SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SEC: Sociedad Española de Cardiología
TCA: Tiempo de coagulación activado
TEV: Tromboembolismo venoso
TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction
Tn: Troponina
TNK-Tpa: Tenecteplasa
t-PA: Alteplasa
TSV: Taquicardia supraventricular
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado
TV: Taquicardia ventricular

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME FOR REDUCING BLEEDING EVENTS

Introduction

Bleeding is a frequent complication observed in the management of acute coronary syndromes (ACS) and has a decisive influence on prognosis.

Prevention of bleedings encompasses the choice of safer drugs, appropriate dosage (taking into account age, gender, renal function), reduced duration of antithrombotic treatment and the use of a combination of antithrombotic agents according to proven indications. However, limited data are available regarding the effectiveness of a bundle of interventions to reduce bleeding risk related to antithrombotic agents in ACS.

The aim of this study was to evaluate the potential effectiveness of a multidisciplinary intervention designed by both the Pharmacy and Cardiology Departments in order to reduce the risk of bleeding associated with antithrombotic drugs in patients with ACS.

Methods

We designed a pre-post quasi-experimental intervention study using retrospective cohorts. Adult patients diagnosed with ACS admitted to the Cardiology Department and treated with antithrombotic drugs were included. Patients undergoing coronary artery bypass grafting were excluded.

In order to evaluate the impact of our measures, two groups of patients were considered and compared: those belonging to the pre-intervention phase (PRE, from January 2010 to July 2010) and those of the post-intervention phase (POST, between September 2011 and February 2012).

In PRE, a retrospective analysis was performed to evaluate bleedings rates and to identify correctable factors contributing to bleeding. The following sources of information were revised for each patient: electronic medical record (available on the hospital website), paper medical

record, analytical results from the ModuLab® program, and in-hospital drug prescriptions, which were collected using the electronic prescription program (Prescriplant, Madrid, Spain) available on the hospital website. Two clinical pharmacists were in charge of revising these documents and introduced patient data into the Access® database. Afterwards, data were analyzed and the results discussed with the Chief of the Coronary Care Unit.

The second phase focused on developing specific actions aimed to reduce bleeding complications by optimizing antithrombotic therapy based on the results obtained in PRE. Cardiologists and pharmacists designed a multicomponent bundle of interventions that consisted of three specific actions that will be described in the *Results* section.

Finally, in POST, time changes in antithrombotic drug use, incidence of preventable factors and bleeding rates were analyzed in a second cohort of patients using the same methodology as in PRE.

Bleeding episodes were classified according to the classification proposed by *The Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) which divides these episodes into five categories according to their severity. A simplified classification was also used and bleedings were classified as clinically relevant (BARC bleeding ≥ 3) and non-clinically relevant (BARC bleeding < 3).

The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of the hospital.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, while continuous variables were expressed as means and standard deviation. Numeric variables with non-normal distribution were presented by their median and interquartile range (25th percentile, 75th percentile). For analysis of categorical variables Pearson's Chi square test or Fisher's exact were used and continuous variables were analyzed with Student's t test or the Mann–Whitney test, as appropriate. Variables associated with bleeding in literature were included in the multivariate model. Differences were statistically significant at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using SPSS (version 18.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

A total of 677 patients were included in the study (377 in PRE and 300 in POST). In PRE, the incidence of haemorrhages was 31.6% and most bleeding episodes were non-clinically relevant (27.3%). Once the data from this cohort of patients were analyzed, correctable bleeding factors were:

1. Existence of antithrombotic drug overdosing: In PRE, overdosing was found in 17.8% of patients, mainly, in patients treated with abciximab and bivalirudin (23.7% and 33.3%, respectively), followed by acetylsalicylic acid (6.9%). For this purpose, the institutional protocol was reviewed and the dosage of antithrombotic drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, abciximab, tirofiban, eptifibatide, unfractionated heparin, enoxaparin, bivalirudin, fondaparinux and tenecteplase) was compared to the regimen described either in the summary of product characteristics and in the main clinical practice guidelines.

2. Prescription of antithrombotic drugs or antithrombotic combinations with worse bleeding profiles: The use of enoxaparin in patients at high risk of bleeding and diagnosed of non-ST-elevation ACS (NSTEMI-ACS) (97.6%) and the combination of abciximab and bivalirudin in 11 patients. For these reasons, the institutional ACS protocol was updated to include the latest recommendations for bleeding prevention suggested by clinical practice guidelines:

- The use of fondaparinux in patients at high risk of bleeding and NSTEMI-ACS, due to the lower rate of bleeding found in clinical trials, compared to enoxaparin.
- A restricted and provisional use of bivalirudin with abciximab. The systematic use of bivalirudin plus IGP-IIb/IIIa was only studied in the ACUITY trial, and a lower bleeding rate was found in the group of patients treated with bivalirudin monotherapy (5.3% *versus* 3.0%; $p < 0.001$).

3. The use of an inaccurate body weight to calculate antithrombotics dosage: The percentage of patients with unknown body weight was 32.6% in PRE. For this purpose, a mandate for all patients to be weighed before the onset of antithrombotic therapy and weight to be registered in the patient's medical record. A hoist (Hill-Rom, VIKING® model) with weighing scales was acquired for the study and placed in the coronary care unit to be used in patients unable to stand or confined to their beds. As a possible alternative, weight information could be given by the patients themselves (or their carers), a source of information that has been shown to be more reliable than estimates by healthcare staff.

All these interventions were communicated to professionals working at the Coronary Care Unit and the hemodynamic laboratory during clinical ground rounds and internal meetings. Besides, these issues were also included in the treatment protocols of ACS approved in the institution.

In POST, baseline characteristics were similar to PRE, as well as the presence of bleeding risk factors. The impact of our interventions on antithrombotic prescriptions:

1. The percentage of patients overdosed with antithrombotic drugs was reduced by 66.3% in POST (17.8% *versus* 6.0%, $p < 0.001$). The intervention was more effective in reducing abciximab overdosage (0% of patients in POST). In the case of acetylsalicylic acid, bivalirudin, unfractionated heparin and tenecteplase, patients treated with more than the recommended dose were numerically lower but did not reach a statistically significant level.

2. Latest recommendations about bleeding prevention:

- In POST, the percentage of patients treated with fondaparinux and diagnosed of NSTEMI-ACS increased (2.4% *versus* 50.7%; $p < 0.001$), whereas the use of enoxaparin decreased (97.6% *versus* 49.3%, $p < 0.001$).

- Regarding the combination of abciximab plus bivalirudin, only one patient (0.3%) was treated with the combination in POST ($p = 0.03$).

3. The percentage of patients with unknown body weight was reduced from 32.6% in PRE to 11.3 % in POST ($p < 0.001$). The number of patients weighed and treated with drugs whose dose depends on body weight, was higher in POST. This increase was statistically significant for abciximab ($p = 0.001$), unfractionated heparin ($p < 0.001$), enoxaparin ($p < 0.001$) and tenecteplase ($p < 0.001$).

Results in bleeding

In POST, the overall bleeding rate was reduced (31.6 % in PRE *versus* 22.4 %, $p < 0.05$, OR: 0.62; 95% CI: 0.44 to 0.88). All subtypes of bleeding were numerically lower and no BARC 3c and 5 bleeding was observed in POST.

After the implementation of intervention measures, non-clinically relevant bleedings were statistically reduced by 27.8% compared to PRE ($p = 0.026$). Regarding clinically relevant bleedings, the incidence in PRE was 4.2% and in POST, 2.7% ($p = 0.97$).

In patients diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction, the reduction of bleeding was lower and not statistically significant (23,4% in PRE compared to 21,8% in POST).

A multivariate statistical model was adjusted for the following variables: age, gender, body weight, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic anemia, previous antithrombotic treatment, IGP-IIb/IIIa use, ST-segment elevation myocardial infarction, history of bleeding, PCI and type of PCI approach. The adjusted OR was 0.60 (95% CI: 0.40 to 0.90), a result very similar to that obtained without such adjustment (OR = 0.62). In relation to NNT, it was necessary to implement the intervention measures in 11 patients to prevent one bleeding episode (95% IC: 7 to 39).

Conclusion

The multidisciplinary program has been effective in reducing bleeding episodes (a 29.2% reduction). The interventions were effective in obtaining and recording the body weight in the majority of patients, in reducing antithrombotic drugs overdose, in incorporating the use of fondaparinux to the NSTEMI-ACS therapeutic arsenal and in limiting the use of bivalirudin with abciximab.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que lo sean también en los países en vías de desarrollo en el año 2020¹. Entre ellas, el síndrome coronario agudo (SCA) es una de las manifestaciones más prevalentes y tiene una alta morbimortalidad.

El SCA comprende un conjunto de manifestaciones de cardiopatía isquémica o insuficiencia coronaria que tienen, como causa común, la disminución del aporte de sangre al miocardio como consecuencia de la obstrucción parcial o total de las arterias coronarias, causada generalmente por la formación de un trombo².

1.1 Fisiopatología

1.1.1 Enfermedad coronaria

Para poder desempeñar correctamente su función, el músculo cardíaco necesita un aporte continuo de oxígeno, que consigue a través de las arterias coronarias. La enfermedad coronaria implica un estrechamiento de dichas arterias causado por la formación de las placas de ateroma, unos depósitos de naturaleza lipídica que provocan el engrosamiento y endurecimiento de la pared vascular (Figura 1)³. La acumulación de estos depósitos lipídicos es una patología vascular, normalmente asociada a la edad, conocida como aterosclerosis. En determinadas circunstancias, la placa de ateroma puede debilitarse y llegar a romperse, lo que origina la formación de un trombo que puede llegar a bloquear la luz arterial, provocando una isquemia que es la causa de los SCA (Figura 2).

Figura 1. (A) Representación del corazón humano con las arterias coronarias. El detalle muestra la presencia de una placa de ateroma en la arteria coronaria izquierda. (B) Estructura de la arteria sana³

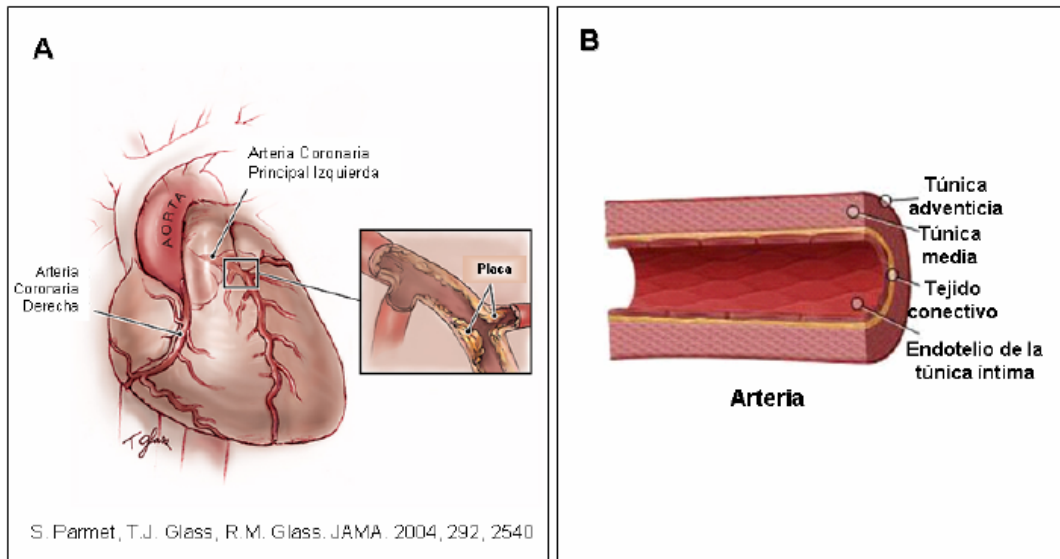
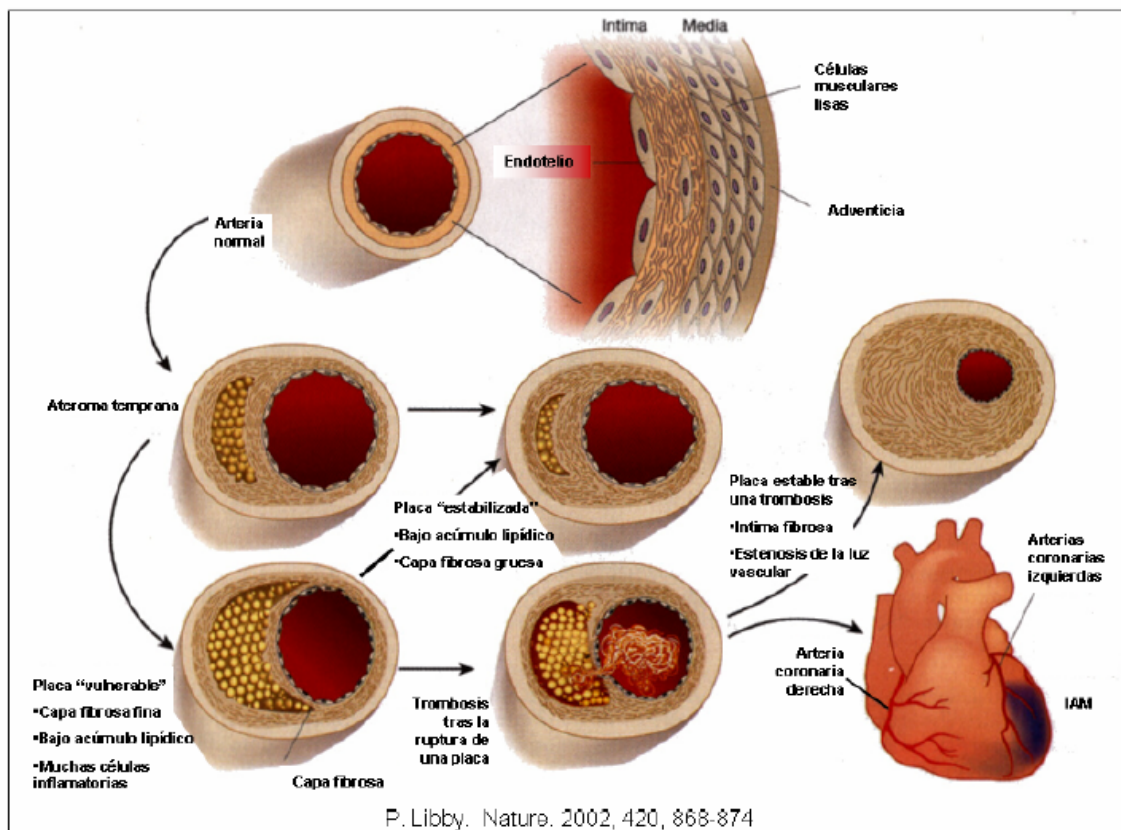


Figura 2. Esquema del proceso de formación y desarrollo de la placa de ateroma, desde las primeras etapas, la posibilidad de estabilización o desestabilización y, en este último caso, la trombosis⁴



IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

1.1.2 Trombosis coronaria

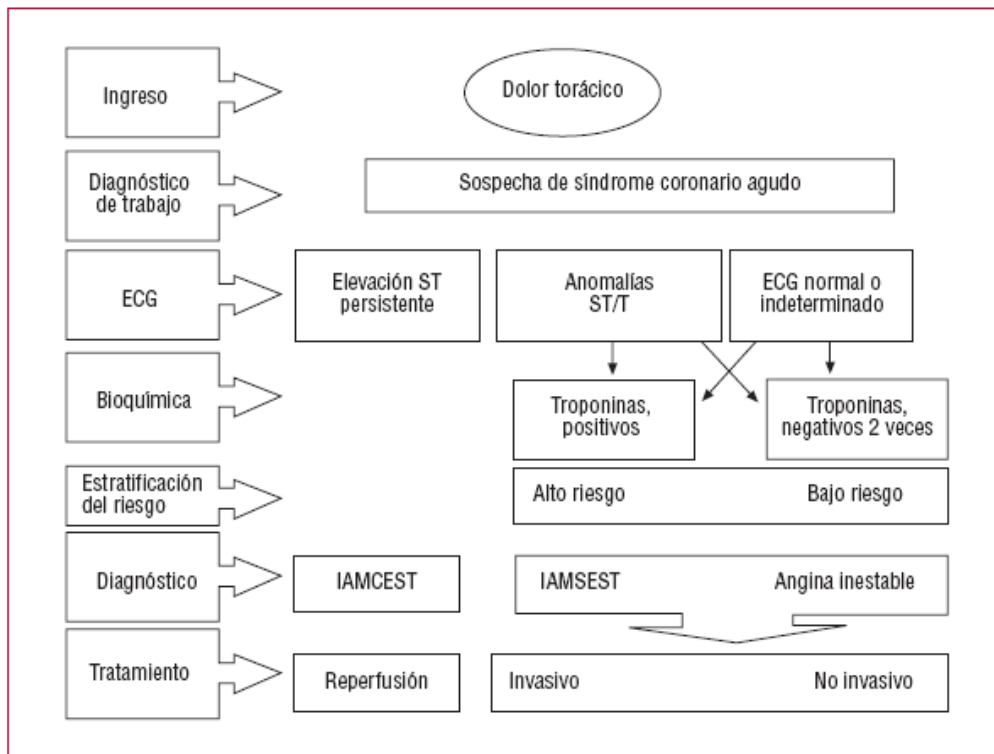
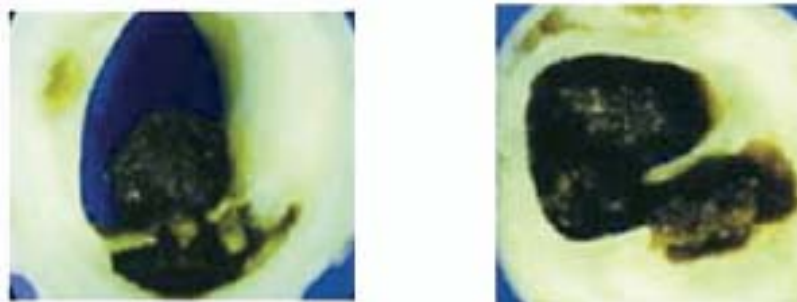
La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de factor tisular⁵. La trombosis se origina en el lugar de la rotura o erosión de la placa y puede conducir a cambios rápidos en el grado de estenosis, que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), mientras que es rico en plaquetas y parcial o intermitentemente oclusivo en los SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST).

1.2 Clasificación del SCA en función de la elevación del segmento ST

La presentación clínica de los diferentes SCA depende de la extensión y de la duración de la isquemia provocada por la obstrucción del flujo coronario, lo que se refleja en el electrocardiograma (ECG) y permite clasificarlos en un SCA con o sin elevación del segmento ST.

1. Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. Suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas; el miocardio puede estar protegido por circulación colateral desde otros vasos, lo que reduce la isquemia y la necrosis del tejido miocárdico. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCASEST se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o en angina inestable (Figura 3).

2. Pacientes con dolor torácico agudo típico y elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda *total* sin circulación colateral; la duración de la isquemia es más prolongada y el alcance de la necrosis es mayor² (Figura 4). En la mayoría de estos pacientes se desarrollará, en último término, un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es una reperfusión rápida, completa y sostenida mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico⁶.

Figura 3. El espectro de los síndromes coronarios agudos²Figura 4. SCASEST (oclusión parcial) frente a SCACEST (oclusión total)²

1.3 Diagnóstico y evaluación del riesgo

En los SCA, el diagnóstico y la estratificación del riesgo están estrechamente ligados. Durante el proceso diagnóstico de los SCA y la exclusión de diagnósticos diferenciales, el riesgo se evalúa repetidamente y sirve como guía para el manejo terapéutico.

1.3.1 SCASEST

Los pacientes con SCASEST tienen un elevado riesgo de recurrencia de infarto de miocardio o muerte².

1.3.1.1 Herramientas diagnósticas

1.3.1.1.1 Evaluación física

La exploración física por lo general es normal. Los signos de insuficiencia cardíaca o de inestabilidad hemodinámica deben instar al cardiólogo a acelerar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

1.3.1.1.2 Electrocardiograma

El ECG de reposo de 12 derivaciones es la herramienta diagnóstica de primera línea en la evaluación de pacientes con sospecha de SCASEST. Se debe realizar en los primeros 10 minutos después del primer contacto médico desde la llegada del paciente al Servicio de Urgencias y debe interpretarlo inmediatamente un médico cualificado⁷.

La elevación persistente del segmento ST (> 20 minutos) indica IAMCEST, que requiere un tratamiento diferente⁶. En ausencia de elevación del segmento ST, se debe obtener registros adicionales mientras el paciente está sintomático y compararlos con los registros obtenidos durante la fase asintomática. Puede tener valor la comparación con un ECG previo cuando esté disponible, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos concomitantes como la hipertrofia ventricular izquierda o un infarto de miocardio previo. Los registros de ECG deben repetirse, por lo menos, a las 6 y a las 24 horas y en caso de recurrencia de dolor torácico/síntomas. Se recomienda realizar un ECG antes del alta.

1.3.1.1.3 Marcadores bioquímicos

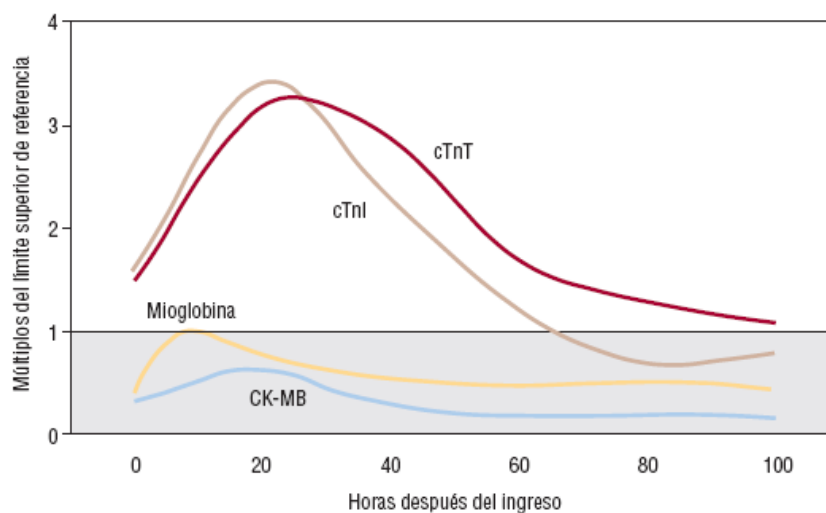
Se ha investigado el uso de diversos biomarcadores en el diagnóstico y la estratificación del riesgo. Dichos marcadores reflejan distintos aspectos fisiopatológicos de los SCASEST, tales como el daño celular miocárdico menor, la inflamación, la activación plaquetaria o la activación neurohormonal.

Uno de los más marcadores más importantes son los de daño miocárdico. La troponina T (cTnT) o la troponina I (cTnI) son los marcadores preferidos porque son más específicos y más sensibles que las enzimas cardíacas tradicionales, como la creatincinasa (CK) o su isoenzima MB (CK-MB).

Se considera que la elevación de las troponinas cardiacas refleja una necrosis celular miocárdica irreversible, que normalmente resulta de la embolización distal de trombos ricos en plaquetas desde el lugar de la rotura de la placa. De acuerdo con esto, se puede considerar a las troponinas un marcador subrogado de la formación activa de un trombo. En el contexto de la isquemia miocárdica (dolor torácico, cambios en el segmento ST), la elevación de las troponinas se debe entender como un infarto de miocardio⁸. Las troponinas son el mejor biomarcador para predecir el resultado clínico a corto plazo (30 días) con relación al infarto de miocardio y la muerte⁹⁻¹². Además, la identificación de pacientes con alta concentración de troponinas también es útil para seleccionar el tratamiento adecuado en pacientes con SCASEST¹³⁻¹⁵.

En pacientes con infarto de miocardio, a las 3-4 horas se produce un aumento inicial de las troponinas en la sangre periférica. La concentración de troponinas puede permanecer elevada durante 2 semanas debido a la proteólisis del aparato contráctil. En los SCASEST, una menor elevación de las troponinas puede llegar a medirse sólo durante 48-72 horas (Figura 5).

Figura 5. Ejemplo de liberación de marcadores cardiacos en un paciente con SCASEST (el área sombreada significa el intervalo de normalidad)²



1.3.1.1.4 Ecocardiografía e imagen miocárdica no invasiva

La función sistólica ventricular izquierda es una variable pronóstica importante en pacientes con cardiopatía isquémica, y se puede determinar de forma fácil y precisa mediante ecocardiografía. Además, se puede realizar un diagnóstico diferencial de estenosis aórtica,

diseción aórtica, embolia pulmonar o miocardiopatía hipertrófica¹⁶. Por lo tanto, la ecocardiografía debe realizarse de forma sistemática en los Servicios de Urgencias.

1.3.1.1.5 Angiografía coronaria invasiva

La angiografía coronaria (coronariografía) consiste en hacer una punción, generalmente en la arteria femoral o en la arteria radial, y avanzar un catéter a través de ella hasta llegar al corazón. Luego se cateteriza selectivamente cada una de las arterias coronarias y se inyecta un medio de contraste que permitirá ver, por medio de un registro digital, si la arteria tiene obstrucciones, qué porcentaje de obstrucción tiene y dónde están situadas, y, según ello, determinar el mejor tratamiento: farmacológico, angioplastia coronaria o cirugía de bypass aortocoronaria.

La angiografía coronaria invasiva sigue siendo el *gold* estándar para la evaluación de la estenosis coronaria. Es fundamental para determinar la factibilidad de la revascularización percutánea y/o quirúrgica. Está recomendado realizar angiogramas después de la administración intracoronaria de vasodilatadores (nitratos) para atenuar la vasoconstricción y compensar el componente dinámico que, con frecuencia, hay en los SCA¹⁷.

1.3.1.2 Estratificación del riesgo

Aunque la clasificación inicial de los SCA debe realizarse basándose en la presentación electrocardiográfica, que es la que condiciona la actitud terapéutica inmediata, la estratificación precoz de riesgo en los SCASEST es también de suma importancia porque, aunque no indica un riesgo tan inmediato como en el caso de los SCACEST y el tratamiento no es tan dependiente de la rapidez de su inicio, sí se asocia de manera estrecha con el pronóstico a medio plazo, en concreto, con el riesgo de morir o presentar un infarto de miocardio en las semanas siguientes al evento inicial. Este riesgo, a su vez, puede ser modificado por intervenciones realizadas en las primeras horas o días de evolución mediante el empleo de distintos tratamientos antitrombóticos y de la adopción de estrategias de intervencionismo coronario precoz.

La estratificación precoz de riesgo en los SCASEST se basa esencialmente en dos tipos de marcadores:

a) Marcadores de riesgo trombótico (recurrencias de dolor torácico, particularmente si aparecen con un tratamiento adecuado, alteraciones dinámicas del ST y elevación de los marcadores de necrosis miocárdica).

b) Marcadores de la enfermedad subyacente que, a su vez, pueden ser:

- Clínicos (edad, antecedentes de infarto de miocardio o revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca)
- Biológicos (disfunción renal, marcadores de inflamación, etc.)
- Angiográficos (fracción de eyección ventricular izquierda y extensión de la enfermedad coronaria).

Sin embargo, la integración de esta información se puede hacer de varias maneras, bien mediante sistemas de puntuación (*scores*), como los elaborados por los estudios TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) o Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)^{18,19}, o a través de sistemas más pragmáticos, como los de la Sociedad Española de Cardiología (SEC)²⁰ (Tabla 1) o el American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)^{21,22}, en los que se utilizan listas de características frecuentes en los pacientes de riesgo, cuya sola presencia clasifica a cada paciente en un determinado grupo de riesgo. Las estimaciones de riesgo mediante *scores* son algo más precisas, pero más complicadas de utilizar en la práctica clínica sistemática. Además, no se asocian con manejos específicos según el riesgo estimado.

Tabla 1. Estratificación del riesgo en los SCASEST según la Sociedad Española de Cardiología²³

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Inestabilidad hemodinámica, shock, edema de pulmón, hipotensión, insuficiencia mitral aguda significativa	Elevación de Tn <10 veces LSN	Pacientes sin ningún criterio de riesgo alto o intermedio
Angina recurrente con un tratamiento farmacológico adecuado	Angina de reposo o prolongada con cambios del ST en la últimas 24-48 horas	
Angina de reposo con cambios del ST \geq 1mm	Angina de reposo con \downarrow ST < 1 mm	
Desviación marcada o	Ondas T negativas profundas en varias derivaciones	
	Infarto de miocardio o CBAC previa	
	Otra enfermedad vascular (cerebral, vascular periférica)	

persistente del ST	Edad \geq 70años	
Angina postinfarto	Diabetes mellitus	
Elevación de Tn \geq 10 veces LSN		
Arritmias ventriculares severas		
FEVI \leq 0,35		

CBAC: cirugía de bypass aortocoronaria; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; LSN: límite superior normal; Tn: troponina.

Como ejemplo de los sistemas de puntuación (*scores*), la clasificación de riesgo GRACE se basa en una población grande no seleccionada de un registro internacional del espectro completo de pacientes con enfermedad arterial coronaria²⁴. Los factores de riesgo se asociaron con un factor predictor independiente para las muertes intrahospitalarias²⁵ y muertes después del alta a los 6 meses¹⁹. En el cálculo se han incluido variables clínicas, de ECG y de laboratorio fáciles de evaluar, como la edad, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica, la concentración sérica de creatinina, la clase Killip en el momento del ingreso, la depresión del segmento ST y la elevación de los biomarcadores cardiacos, así como la parada cardiaca (Figura 6).

Figura 6. Calculadora de riesgo isquémico GRACE

Disponible en: <http://cardiogus.blogspot.com/2010/06/calculadora-grace-de-riesgo-en-sindrome.html>

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Age: 50-59

HR: 70-89

SBP: 140-159

Creat.: 1.2-1.59

CHF: II (rales and/or JVD)

Cardiac arrest at admission

ST-segment deviation

Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	2%	12%
To 6 months	4%	20%

SI Units | Reset | Display Score

Se han desarrollado 3 categorías de acuerdo con la clasificación de riesgo GRACE (Tabla 2). Sobre la base de las comparaciones directas²⁶, la clasificación de riesgo GRACE está recomendada como la clasificación de preferencia para aplicar en el momento del ingreso y del alta en la práctica clínica diaria según la European Society of Cardiology (ESC).

Tabla 2. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses, tras el alta en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto de los registros poblacionales, según la clasificación de riesgo GRACE²

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muertes intrahospitalarias (%)
Bajo	≤ 108	<1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	>140	>3
Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muertes hasta 6 meses tras el alta (%)
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

1.3.2 SCACEST

Uno de los principales problemas en el manejo de los SCA es el retraso en el diagnóstico. Este hecho es particularmente relevante en los SCACEST, debido al alto riesgo de desarrollo de fibrilación ventricular y a su importancia capital en la eficacia clínica de los tratamientos de reperfusión. Por ello, deben desarrollarse estrategias para acelerar la identificación de los pacientes con riesgo de presentarlo.

1.3.2.1 Herramientas diagnósticas

En primer lugar, se realizará el diagnóstico del SCACEST⁶:

- Historia de dolor torácico/malestar
- Elevación persistente del segmento ST o (sospecha) nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Normalmente son necesarios ECG repetidos.
- Elevadas concentraciones de marcadores de necrosis miocárdica (CK-MB, troponinas). No debe esperarse a los resultados para iniciar el tratamiento de reperfusión.

- Ecocardiografía bidimensional para descartar isquemia miocárdica aguda severa u otras causas de la angina o del malestar.

Este diagnóstico se basa, normalmente, en la historia del dolor torácico/malestar que dura 10-20 minutos o más (no responde totalmente a la nitroglicerina). Son posibles también otras localizaciones del dolor, como la epigástrica o la interescapular. Datos importantes a tener en cuenta son una historia previa de enfermedad coronaria y la irradiación del dolor hacia el cuello, la mandíbula inferior o el brazo izquierdo. El dolor puede no ser intenso y, especialmente en pacientes ancianos, son frecuentes otras presentaciones como la fatiga, la disnea, los mareos o el síncope.

Se realizará un ECG lo antes posible. Incluso en la fase inicial, el ECG no suele ser normal. En la fase aguda se deben tomar, sistemáticamente, muestras de sangre para determinar la presencia de marcadores séricos de necrosis. Sin embargo, no se debe esperar a los resultados de estas pruebas para iniciar el tratamiento de reperfusión.

1.3.2.2 Predictores de mortalidad

Tanto en los ensayos clínicos²⁷ como en los registros^{24,28} se han identificado la edad avanzada, una clase Killip alta, la frecuencia cardiaca elevada, la presión sistólica baja y la localización anterior del infarto como los predictores independientes de mortalidad temprana más importantes. Estas características aportan la información pronóstica contenida en los datos clínicos disponibles en el primer contacto médico. Otros predictores independientes son el infarto previo, el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, la presencia de diabetes, el peso corporal elevado y el consumo de tabaco²⁷.

1.4 Tratamiento

Cuando un paciente ingresa con un cuadro de dolor torácico opresivo, intenso y persistente, el objetivo inicial es clasificarlo en manera exacta, rápida y eficiente⁶. Por ello, es necesario realizar el ECG en los 5-10 primeros minutos de la llegada al Servicio de Urgencias y los análisis bioquímicos a la mayor brevedad, para poder establecer el tratamiento apropiado en el menor tiempo posible, ya que las terapias de reperfusión tienen un mayor éxito cuando se realizan durante la primera hora de evolución del infarto. Se considera terapia de reperfusión toda aquella maniobra dirigida a restablecer el flujo coronario. En la actualidad, se puede realizar

mediante métodos farmacológicos (trombolisis farmacológica) o mediante métodos quirúrgicos (angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía de bypass aortocoronaria)²⁹.

1.4.1 SCASEST

El objetivo clínico del tratamiento en el SCASEST consiste en disminuir la isquemia y evitar o, al menos, disminuir lo más posible los casos de muerte, el infarto de miocardio, la reiteración de los dolores isquémicos y las complicaciones derivadas de la isquemia miocárdica.

El objetivo fisiopatológico es mejorar la perfusión miocárdica y realizar, lo antes posible, la apertura de la arteria, así como disminuir las necesidades de oxígeno del miocardio.

Los pilares del tratamiento del SCASEST se basan en un régimen común de terapia antiisquémica y antitrombótica sobre el que se considerará el riesgo estimado del paciente con el fin de decidir un tratamiento antiagregante más agresivo y la estrategia de revascularización coronaria, en particular, el tiempo en que debe realizarse la coronariografía.

Una vez diagnosticado el SCASEST, es importante, en primer lugar, aliviar el dolor del paciente, ya que la activación simpática provoca vasoconstricción y aumenta la carga de trabajo del corazón. Los analgésicos más utilizados son los opiáceos intravenosos aunque presentan importantes efectos adversos como náuseas, vómitos, hipotensión con bradicardia y depresión respiratoria. Las náuseas y los vómitos se pueden tratar con fármacos antieméticos que pueden administrarse al mismo tiempo que los opiáceos. La hipotensión y la bradicardia, normalmente, responden a la atropina, y la depresión respiratoria puede requerir apoyo ventilatorio. No deben usarse antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el tratamiento del dolor torácico por su posible efecto protrombótico. Estas recomendaciones también son aplicables a pacientes con SCACEST.

1.4.1.1 Fármacos antiisquémicos

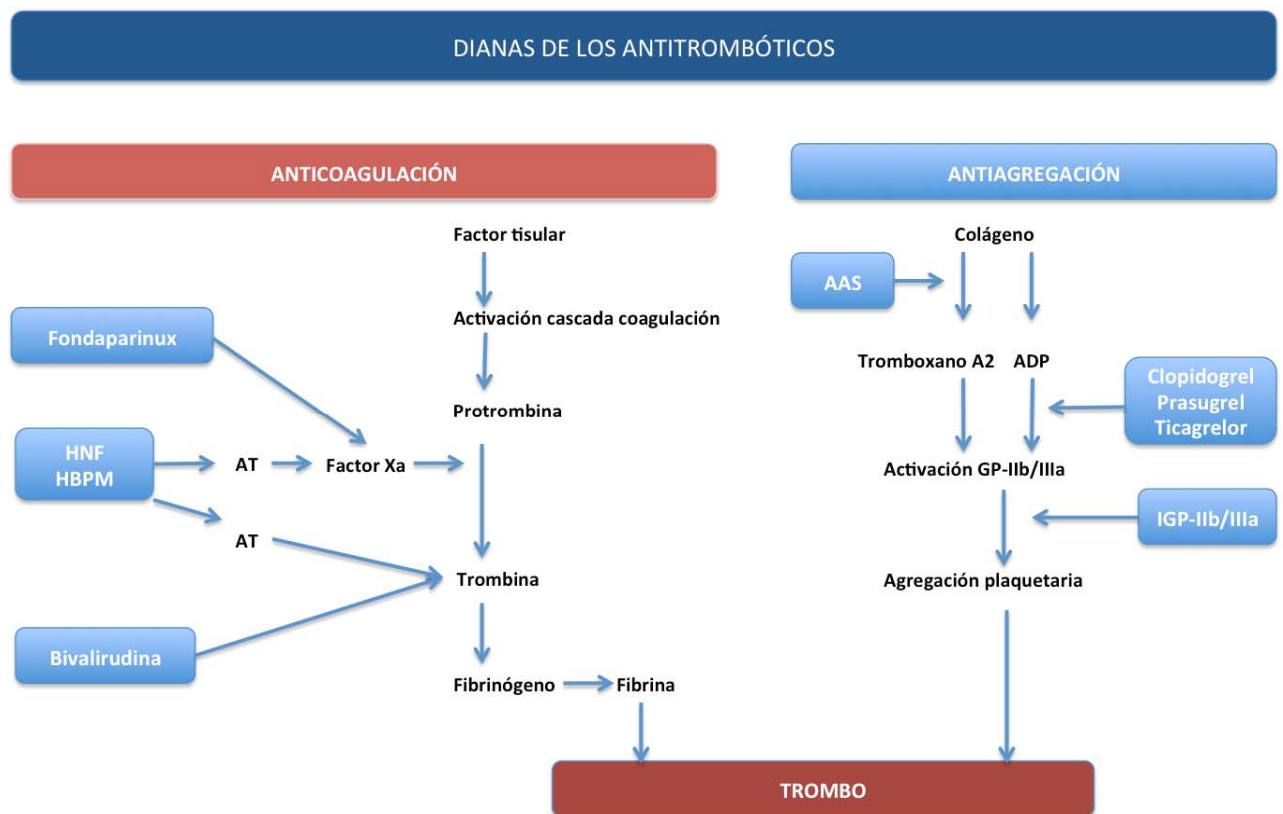
Los fármacos antiisquémicos reducen el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyen la frecuencia cardiaca, bajan la presión arterial o deprimen la contractilidad ventricular izquierda) y/o inducen la vasodilatación entre los que se encuentran los betabloqueantes, los antagonistas de calcio y la nitratos. Durante los últimos años se han investigado nuevos

fármacos antianginosos con mecanismos de acción diferentes: ivabradina, nicorandil, ranolazina y trimetazidina.

1.4.1.2 Fármacos antitrombóticos

Los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los SCA, ya que la trombosis coronaria es el proceso que los desencadena (Figura 7).

Figura 7. Resumen de los distintos tratamientos antitrombóticos en SCASEST²³



AAS: ácido acetilsalicílico; AT: antitrombina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IGP-IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

1.4.1.2.1 Fármacos antiagregantes

La activación plaquetaria desempeña un papel fisiopatológico crítico en los SCASEST. Una vez que se ha realizado el diagnóstico, el curso temporal de los episodios que siguen a la presentación de los SCASEST requiere un tratamiento inmediato con fármacos antiplaquetarios.

La activación plaquetaria tiene que ser considerada no sólo en el contexto de la rotura aguda de una placa, sino también como uno de los factores que contribuyen a los episodios aterotrombóticos posteriores en pacientes con inflamación activa en la pared arterial y la circulación sistémica. Por eso, el tratamiento antiplaquetario es necesario para el episodio agudo y para el posterior mantenimiento terapéutico.

Hay tres estrategias relacionadas y complementarias que proporcionan un tratamiento antiplaquetario efectivo:

1. La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1 mediante el ácido acetilsalicílico.
2. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por difosfato de adenosina (ADP) con tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) y con ciclopentiltriazolopirimidinas (ticagrelor).
3. Los inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban y eptifibatida)

1.4.1.2.1.1 Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe de manera irreversible la COX-1 de las plaquetas y, de esta forma, limita la formación de tromboxano A₂, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria.

Tres estudios clínicos han demostrado, de manera consistente, que el AAS reduce la muerte o el infarto de miocardio en pacientes con angina inestable³⁰⁻³². El metaanálisis del Antithrombotic Trialists Collaboration, puso de manifiesto una reducción del 46% en la tasa de episodios vasculares³³. Este metaanálisis demostró que una dosis de 75-150 mg de AAS era tan efectiva como las dosis mayores y, por tanto, no se ha demostrado una relación directa entre la dosis y la eficacia.

El AAS está recomendado en todos los pacientes sin contraindicaciones y con SCASEST, a una dosis de carga inicial de 160-325 mg (no entérica) para minimizar el retraso en la inhibición de la COX-1³³ y a una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-100 mg. Dosis mayores no han demostrado ser más eficaces, pero sí conllevan un mayor riesgo de intolerancia gastrointestinal. El AAS intravenoso es una forma alternativa de administración, pero nunca ha sido validada en estudios clínicos.

En cuanto al riesgo de hemorragias, se ha demostrado que los sangrados aumentan con las dosis más altas³⁴.

1.4.1.2.1.2 Tienopiridinas

Tanto la ticlopidina como clopidogrel y prasugrel son antagonistas de los receptores de ADP y bloquean la vía de activación plaquetaria inducida por ADP mediante una inhibición específica del receptor P2Y₁₂ del ADP.

Ticlopidina

El tratamiento con ticlopidina en los SCASEST se ha investigado en un único estudio clínico, en el que se documentó una reducción significativa (46%) del riesgo de muerte y de infarto de miocardio a los 6 meses³⁵. Sin embargo, el uso de ticlopidina se ha reducido debido a los importantes efectos secundarios potenciales, en especial los gastrointestinales, y por el riesgo de neutropenia o trombocitopenia, y un inicio más lento de su efecto. Como consecuencia, la ticlopidina ha sido reemplazada desde hace tiempo por otros antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel.

Clopidogrel

En el estudio CURE, se administró clopidogrel durante 9-12 meses junto con AAS (75-325 mg) o AAS solo a 12.562 pacientes con SCASEST³⁶. Los pacientes recibieron placebo o una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida por 75 mg diarios, además del tratamiento convencional. Se observó una reducción significativa del riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) en el grupo de tratamiento (el 9,3%, frente al 11,4%; RR=0,8; IC95%: 0,72-0,90; p<0,001). La reducción del riesgo fue significativa para infarto de miocardio y se produjo una tendencia hacia la reducción de muerte y ACV. La reducción del riesgo fue constante en todos los grupos de riesgo (bajo, moderado o alto) y en todos los subgrupos de pacientes (ancianos, con desviación ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardiacos, diabéticos). El beneficio se produjo precozmente, con una reducción significativa del riesgo del 34% de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV o isquemia grave a las 24 horas en el grupo de clopidogrel y en los 12 meses del período de estudio.

Las hemorragias leves, graves y específicas, como la hemorragia gástrica o la hemorragia que requería transfusión de más de dos concentrados de sangre, ocurrieron con más frecuencia en

el grupo de clopidogrel, en comparación con el grupo control y con una diferencia que fue estadísticamente significativa.

Prasugrel

La tienopiridina de tercera generación, prasugrel, es un profármaco que se administra por vía oral y, al igual que el clopidogrel, debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo antes de producir su efecto: el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂³⁷. No obstante, el prasugrel presenta un inicio de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual que el clopidogrel, con lo que se obtiene una mayor inhibición plaquetaria³⁸.

La evidencia científica del prasugrel tiene su base en el ensayo TRITON (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel)-TIMI 38, que evaluó la eficacia clínica y la seguridad del prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg), en comparación con el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios) en 13.608 pacientes con SCA de moderado-alto riesgo tratados con intervención coronaria percutánea (ICP)³⁹.

El prasugrel obtuvo una significativa reducción relativa del 19% (el 9,9% con prasugrel frente al 12,1% con clopidogrel; $p < 0,001$) en las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto miocardio e ictus no fatal), además de una disminución significativa de la tasa de trombosis del stent (el 9,7%, frente al 11,9%; $p = 0,0001$) durante un periodo de seguimiento de 15 meses.

Estos beneficios se produjeron a costa de un aumento del riesgo de hemorragias mayores según los criterios del grupo TIMI (el 2,4%, frente al 1,8%; $p = 0,03$), observadas sobre todo en la fase de mantenimiento con el prasugrel. Por este motivo, es importante analizar si la disminución de eventos cardiovasculares supera el riesgo de hemorragias en pacientes en tratamiento con prasugrel. El uso clínico de prasugrel ha sido aprobado, pero sólo en pacientes con SCA tratados mediante ICP.

Es importante destacar que existen determinados subgrupos de pacientes que parecen obtener un mayor beneficio del tratamiento con prasugrel, como es el caso de los pacientes con diabetes mellitus y los pacientes con SCACEST, en los que no se observó aumento alguno del

riesgo hemorrágico⁴⁰. Por el contrario, el análisis neto mencionado anteriormente no reveló beneficio alguno en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en pacientes con un peso < 60 Kg ni en los que tenían antecedentes de ictus o accidente isquémico cerebral transitorio³⁹.

Schafer *et al.*⁴¹, en su revisión crítica, destacaron el beneficio sostenido del prasugrel sobre el clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a ICP, pero, también, que el número de eventos isquémicos prevenidos por cada evento hemorrágico producido es menor con el aumento de la duración de la terapia antiagregante con prasugrel. Así mismo destacaron que la población evaluada en el estudio TRITON-TIMI 38 se limitó a aquellos pacientes sometidos a ICP. Aunque el prasugrel demostró mejorar la variable principal compuesta sólo lo hizo a expensas de una mejoría de infarto de miocardio no fatal y a costa de un incremento de los sangrados. Además, la dosis de carga del clopidogrel utilizada en el estudio TRITON-TIMI 38 fue menor que la recomendada en las guías de práctica clínica.

El uso de prasugrel debería valorarse de forma individualizada teniendo en cuenta los antecedentes del paciente (infarto de miocardio y trombosis del stent), así como el riesgo de sangrado y la presencia o no de diabetes mellitus. En los pacientes mayores de 75 años y con un peso inferior a 60 Kg es necesario reducir la dosis a la mitad (5 mg/24h), aunque no se ha evaluado, de una forma prospectiva, la eficacia y seguridad con estas dosis.

1.4.1.2.1.3 Ciclopentilriazolopirimidinas

El ticagrelor es un antagonista selectivo directo de los receptores del adenosín difosfato (ADP) que actúa sobre el receptor P2Y₁₂ del ADP y, de esta manera, previene la activación y la agregación de las plaquetas. Pertenece a la clase química de las ciclopentilriazolopirimidinas. Es activo por vía oral y se une, de forma reversible, al receptor P2Y₁₂ del ADP en las plaquetas.

La ventaja que ofrece ticagrelor frente a clopidogrel es una inhibición plaquetaria más rápida y mayor que la del clopidogrel (Tabla 3) pero presenta como inconveniente que ha de administrarse dos veces al día.

Tabla 3. Características comparativas de los antagonistas de los receptores P2Y₁₂ del ADP en las plaquetas

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Familia	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentiltriazolopirimidina
Acción reversible	No	No	Sí
Activación	Profármaco	Profármaco	Fármaco activo
Inicio del efecto*	2-4 h	30 min	30 min
Duración del efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días
Posología	75 mg/ 24 h	10 mg/ 24 h	90 mg/ 12 h
Interrupción antes de cirugía	5 días	7 días	5 días

* Para alcanzar el 50% de inhibición de la agregación plaquetaria

El estudio PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que comparó el tratamiento con ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) con el tratamiento con clopidogrel (300-600 mg de carga seguida de 75 mg al día) para la prevención de eventos cardiovasculares⁴². Se incluyeron 18.624 pacientes ingresados por SCACEST destinados a ICP primaria (38%) o con SCASEST destinados a una estrategia invasiva o médica (62%). Antes de la aleatorización, se trató a un 94% con AAS y a un 46% con clopidogrel. Se trató a los pacientes durante una media de 278 días (6 meses mínimo y 12 meses máximo).

El objetivo principal de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio y ACV se redujo del 11,7 al 9,8% ($p < 0,001$). Sin embargo, esta diferencia fue debida a la muerte por causas vasculares e infarto de miocardio, sin diferencia en el ACV. La mortalidad total se redujo del 5,9 al 4,5% ($p < 0,001$).

No hubo diferencias en las hemorragias graves totales ($p = 0,434$), pero hubo una incidencia mayor de hemorragias graves no relacionadas con cirugía de bypass aortocoronaria, con el 4,5 frente al 3,8% ($p = 0,026$). Los episodios de disnea fueron más frecuentes con ticagrelor (14,2%) que con clopidogrel (9,2%), lo que condujo a la interrupción del tratamiento en el 1 y el 0,3%, respectivamente. No hubo diferencias respecto de otros efectos secundarios importantes.

1.4.1.2.1.4 Inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

Se han aprobado tres inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP-IIb/IIIa) para uso clínico: abciximab, tirofiban y eptifibatida. Actúan bloqueando la vía final común de la activación plaquetaria uniéndose al fibrinógeno y, en condiciones de estrés por cizallamiento, al factor de Von Willebrand, con lo que inhiben la formación de puentes entre las plaquetas activadas. El abciximab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal, tirofiban es un inhibidor peptidomimético y eptifibatida es un péptido cíclico.

Los resultados obtenidos con los IGP-IIb/IIIa difieren según la estrategia terapéutica utilizada:

▪ *IGP-IIb/IIIa en la estrategia conservadora:*

Los tres IGP-IIb/IIIa se han probado en estudios clínicos en los que no estaba recomendada una estrategia invasiva. Un metanálisis que incluyó a 31.402 pacientes con SCASEST tratados con IGP-IIb/IIIa demostró una reducción significativa del 9% del riesgo de muerte e infarto de miocardio a los 30 días con el tratamiento (el 11,8%, frente al 10,8%; OR=0,91; IC95%: 0,84-0,98; $p=0,015$)⁴³. Esta reducción del riesgo se mostró uniforme entre los múltiples subgrupos y fue particularmente evidente en los pacientes de alto riesgo (diabéticos, con depresión del segmento ST y positivos a troponinas) y en los sometidos a ICP durante la hospitalización inicial. Sin embargo, los IGP-IIb/IIIa se asociaron a un aumento de complicaciones hemorrágicas mayores, aunque este aumento no fue significativo en cuanto a las hemorragias intracraneales.

▪ *IGP-IIb/IIIa en la estrategia invasiva:*

Dos metaanálisis diferentes, que han explorado el impacto de los IGP-IIb/IIIa en el contexto de la ICP, han obtenido resultados concordantes. Se demostró una reducción significativa del riesgo de muerte e infarto de miocardio a los 30 días cuando los IGP-IIb/IIIa se administraban antes de llevar al paciente al laboratorio de cateterismo y se mantenían durante la ICP^{44,45}.

Triple antiagregación: el uso de IGP-IIb/IIIa, junto con AAS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂, se puede considerar en los pacientes de alto riesgo seleccionados para un estrategia invasiva (elevación de troponina, diabetes o alteraciones importantes del ECG) y que, por otro lado, no tienen un riesgo aumentado de sangrado.

1.4.1.2.2 Fármacos anticoagulantes

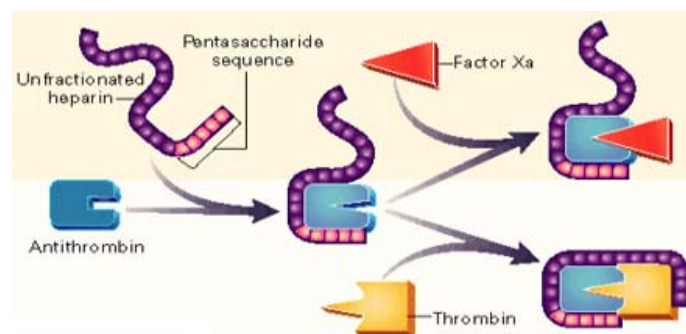
Los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de los SCASEST para inhibir la generación y/o actividad de la trombina y, de esta forma, reducir los episodios relacionados con la formación de trombos (Figura 7). Hay evidencia clara de que la anticoagulación es efectiva junto con la inhibición plaquetaria, y de que la combinación de las dos estrategias es más efectiva que cualquiera de ellas por separado^{46,47}. Se han estudiado diversos anticoagulantes que actúan en diferentes fases de la cascada de coagulación, para los SCASEST:

- Heparina no fraccionada (HNF) con infusión intravenosa.
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM) con inyección subcutánea.
- Fondaparinux con inyección subcutánea.
- Inhibidores directos de la trombina con infusión intravenosa.

1.4.1.2.2.1 Heparina no fraccionada

La HNF es una mezcla de moléculas polisacáridas, con un peso molecular que varía de 2.000 a 30.000 Da (principalmente 15-18.000 Da). Una tercera parte de las moléculas que se encuentran en una preparación estándar de HNF contiene la secuencia pentasacárida, que se une a la antitrombina y acelera la velocidad a la cual la antitrombina inhibe el factor Xa. La inhibición del factor IIa (trombina) requiere que la heparina se una tanto a la trombina como a la antitrombina para entrecruzarlas. Esto puede ocurrir sólo si las cadenas que contienen la secuencia pentasacárida tienen, por los menos, 18 U de sacáridos y la longitud suficiente para unirse al factor IIa (Figura 8).

Figura 8. Mecanismo de acción de la HNF



La HNF se absorbe mal por vía subcutánea, por lo que la infusión intravenosa es la vía de administración preferida. La ventana terapéutica es estrecha, lo que hace necesaria una monitorización frecuente del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), con una diana óptima de 50-75 segundos, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior. Con valores más altos del TTPa aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin que se produzcan beneficios antitrombóticos adicionales. Con valores del TTPa < 50 segundos, el efecto antitrombótico es escaso y no se reduce el número de episodios isquémicos. Se recomienda una dosis de HNF ajustada al peso, con un bolo inicial de 60-70 U/kg hasta un máximo de 5.000 U, seguido por una infusión inicial de 12-15 U/kg/h hasta un máximo de 1.000 U/h. Este régimen es el que se recomienda actualmente porque es el que, con más probabilidad, puede alcanzar los valores diana de TTPa^{46,47}.

Mantener una anticoagulación bien controlada es difícil mediante la infusión de HNF en los pacientes con SCASEST, sobre todo porque el estado clínico mejora, normalmente, durante las primeras 24 horas, cuando los pacientes a menudo ya están siendo movilizados o incluso en régimen ambulatorio. El efecto anticoagulante de la HNF se pierde rápidamente, a las pocas horas de interrumpir el tratamiento. Durante las primeras 24 horas después de haber terminado el tratamiento, hay riesgo de reactivación del proceso de coagulación y, por lo tanto, un aumento transitorio del riesgo de recurrencia, a pesar del tratamiento simultáneo con AAS³⁰.

Anticoagulación durante la ICP: La inhibición plaquetaria con AAS y la anticoagulación sistémica con HNF ha sido el tratamiento estándar en la ICP desde el inicio⁴⁸. Las recomendaciones actuales, basadas en la evidencia empírica, son administrar HNF en forma de un bolo intravenoso de 100 U/kg o 50-60 U/kg, si se administran IGP-IIb/IIIa⁴⁸.

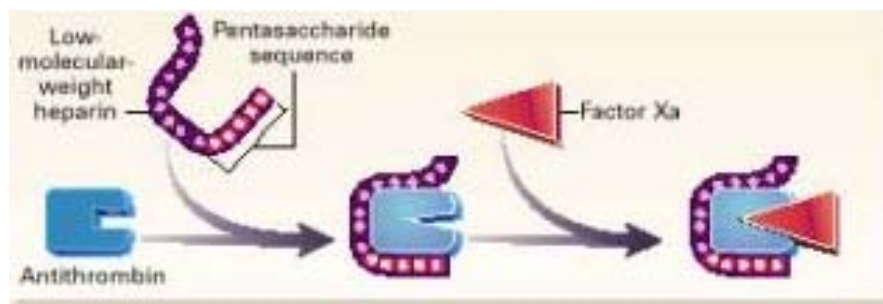
Efectos del tratamiento

El análisis agrupado de 6 estudios clínicos que analizaron el efecto a corto plazo de la HNF frente a placebo y controles sin tratar ha demostrado una reducción significativa del riesgo de muerte e infarto de miocardio del 33% (OR=0,67; IC95%= 0,45-0,99; p=0,045)⁴⁹. La reducción del riesgo de infarto de miocardio fue la causa de prácticamente todo el efecto beneficioso.

1.4.1.2.2.2 Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM forman parte de una clase de compuestos derivados de heparina con pesos moleculares que varían de 2.000 a 10.000 Da. Las HBPM presentan ventajas farmacológicas sobre la HNF. Se unen a la antitrombina a través de la secuencia pentasacárida. Esta acción es la base de su actividad anti-Xa. La actividad anti-IIa es menor que la que presenta la HNF y depende de su peso molecular, con una actividad anti-IIa mayor a medida que aumenta el peso molecular (Figura 9).

Figura 9. Mecanismo de acción de la HBPM



Las ventajas de las HBPM son:

- Absorción casi completa después de la administración subcutánea
- Menor unión a proteínas
- Menor activación plaquetaria y, como consecuencia, una relación dosis-efecto más predecible
- Menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que con la HNF debido a su menor interacción con el factor 4 plaquetario (PF4)

Las dosis de HBPM utilizadas en los SCASEST se deben ajustar por el peso corporal y son de la misma magnitud que las que se emplean en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV). En el caso de la enoxaparina, la dosis recomendada es *1 mg/Kg por vía subcutánea cada 12 horas*. El intervalo terapéutico que se aconseja para alcanzar una actividad anti-Xa adecuada se sitúa entre 0,6-1,0 U/ml, aunque no existe una relación clara entre la actividad anti-Xa y el resultado clínico. No obstante, el riesgo de hemorragia aumenta cuando la actividad anti-Xa está por encima de 1,0 U/ml^{46,47}. Con las dosis utilizadas en la práctica clínica, la monitorización de la actividad anti-Xa no es necesaria, excepto en tres poblaciones especiales de pacientes: los que presentan insuficiencia renal, las embarazadas y en los obesos.

La enoxaparina se elimina de forma parcial por vía renal y, en casos de aclaramiento de creatinina (ACr) < 30 ml/min, se recomienda espaciar la dosis a una vez al día.

Debido a que el tratamiento prolongado no produce una protección mayor contra la recurrencia de episodios isquémicos, pero sí aumenta el riesgo de hemorragias, se recomienda interrumpir el tratamiento con HBPM en el momento del alta hospitalaria⁵⁰.

Efectos del tratamiento

El estudio SYNERGY es considerado el ensayo clínico más amplio que ha evaluado la eficacia de la enoxaparina frente a la de la HNF en un contexto caracterizado por una elevada tasa de procedimientos invasivos y un tratamiento antiplaquetario activo con AAS, clopidogrel y una elevada tasa de utilización de IGP-IIb/IIIa. Dicho estudio incluyó a 10.027 pacientes de alto riesgo que se sometieron a una evaluación invasiva precoz/revascularización.

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad ni el infarto de miocardio a los 30 días en el grupo tratado con enoxaparina frente al de HNF (el 14%, frente al 14,5%; OR=0,96; IC 95%=0,86-1,06; $p>0,05$)⁵¹. Hubo más hemorragias en el grupo de enoxaparina, con un aumento estadísticamente significativo de las hemorragias mayores TIMI (el 9,1%, frente al 7,6%; $p=0,008$), pero sin un aumento significativo de las hemorragias graves según la definición GUSTO (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries) (el 2,7%, frente al 2,2%; $p=0,08$) y las transfusiones (el 17%, frente al 16%; $p=0,16$).

La enoxaparina se ha utilizado en combinación con el AAS y las tienopiridinas en muchos otros estudios clínicos o estudios observacionales recientes, aparentemente sin problemas de seguridad relacionados con complicaciones hemorrágicas^{36,51}. Sin embargo, la evaluación del riesgo hemorrágico derivado de dicha combinación farmacológica no era el principal objetivo de los estudios y, por este motivo, es difícil extraer datos concretos acerca de su seguridad. No obstante, se sabe por los datos de los registros que la combinación de fármacos antitrombóticos es un predictor de aumento del riesgo hemorrágico⁵².

1.4.1.2.2.3 Inhibidores del factor Xa

El único inhibidor selectivo del factor Xa disponible para su uso en la práctica clínica es el fondaparinux. Se trata de un pentasacárido sintético diseñado a partir de la secuencia de HNF que se une a la antitrombina. Ejerce una inhibición selectiva del factor Xa mediada por antitrombina, una inhibición dependiente de dosis de la generación de trombina sin producir inhibición de la molécula de trombina “per se”.

El fondaparinux tiene una biodisponibilidad del 100% tras la inyección subcutánea y una vida media de eliminación de 17 horas, por lo que puede administrarse una vez al día. Se elimina principalmente por vía renal y está contraindicado cuando el ACr es < 20 ml/min.

Debido a que no induce la formación de complejos heparina-PF4, es muy poco probable que se produzca un cuadro de trombopenia inducida por heparina como consecuencia del tratamiento con fondaparinux. No se ha informado de ningún caso de trombopenia inducida por heparina con este fármaco, incluso después de haber sido utilizado ampliamente en la prevención y el tratamiento del TEV. Por este motivo, no es necesario realizar una monitorización del recuento de plaquetas.

En los SCA se recomienda una dosis fija de 2,5 mg al día por vía subcutánea. No se requieren ajustes de dosis ni monitorización de la actividad anti-Xa. El fondaparinux no tiene una influencia significativa sobre las variables normales que monitorizan la actividad anticoagulante, como el TTPa, el tiempo de coagulación activado (TCA) y los tiempos de protrombina y trombina.

En el estudio OASIS-5, se aleatorizó a 20.078 pacientes con SCASEST a recibir 2,5 mg de fondaparinux subcutáneo una vez al día o enoxaparina subcutánea a 1 mg/kg dos veces al día durante un máximo de 8 días^{53,54}. La eficacia primaria en el resultado de las variables muerte, infarto de miocardio o isquemia persistente a los 9 días fue del 5,7 con enoxaparina frente al 5,8% con fondaparinux (RR=1,01; IC95%= 0,90-1,3).

En cuanto a las variables de seguridad, las hemorragias mayores se redujeron a la mitad en el grupo tratado con fondaparinux y la variable de estudio combinada muerte, infarto de miocardio, isquemia refractaria o hemorragias mayores, favoreció también al fondaparinux.

En la población de pacientes que se sometieron a ICP, se observó una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (como, por ejemplo, las complicaciones en la vía de acceso) en el grupo de fondaparinux frente a enoxaparina a los 9 días, y en los dos grupos se observó la formación de trombos en el catéter durante la ICP, aunque con una tasa significativamente mayor en el grupo tratado con fondaparinux frente al de la enoxaparina.

1.4.1.2.2.4 Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina se unen directamente a la trombina (factor IIa) y, de esta forma, inhiben la conversión del fibrinógeno a fibrina dependiente de trombina. Inactivan la trombina que está unida a la fibrina y también la trombina circulante. Como no se unen a las proteínas plasmáticas, sus efectos anticoagulantes son más predecibles. A diferencia de la heparina, los inhibidores directos de la trombina no interactúan con el PF4. El compuesto modelo de este principio terapéutico es la hirudina extraída de las sanguijuelas para uso médico (*Hirudo medicinalis*). Por el momento, la bivalirudina es el único inhibidor directo de la trombina comercializado para el tratamiento del SCA.

Efectos del tratamiento

La bivalirudina se recomienda actualmente como una alternativa anticoagulante para la ICP urgente y electiva⁴⁸.

El estudio ACUITY es un estudio aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó a 13.819 pacientes con un riesgo de SCASEST de moderado a elevado, y seleccionados para estrategia invasiva^{55,56}. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento: tratamiento con una combinación estándar con HNF o HBPM con un IGP-IIb/IIIa o bivalirudina con un IGP-IIb/IIIa o bivalirudina sola.

No hubo diferencias significativas entre el tratamiento estándar de HNF/HBPM más IGP-IIb/IIIa y la combinación de bivalirudina e IGP-IIb/IIIa para la variable compuesta de isquemia a los 30 días o para la variable de hemorragias mayores. Sin embargo, la bivalirudina, en monoterapia, no fue inferior al tratamiento estándar de HNF/HBPM más IGP-IIb/IIIa para la variable compuesta de isquemia, pero se asoció a una tasa significativamente menor de hemorragias mayores. Por lo tanto, el resultado clínico neto, a los 30 días, fue significativamente mejor con bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más IGP-IIb/IIIa.

Los efectos de la monoterapia con bivalirudina, en cuanto al resultado clínico neto, fueron coherentes entre la mayoría de los subgrupos preestablecidos, incluidos los pacientes con pruebas positivas a los biomarcadores, los que se sometieron a ICP, los que fueron asignados de forma aleatoria a recibir tratamiento inmediato o diferido con IGP-IIb/IIIa, los que se sometieron a una angiografía precoz y los que no.

Sin embargo, en los pacientes no pretratados con clopidogrel antes de la ICP, se observó un aumento significativo de las variables compuestas de isquemia para bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más IGP-IIb/IIIa. La falta de eficacia en los pacientes no pretratados con clopidogrel indica que sigue siendo necesario un intenso tratamiento antiplaquetario para la ICP.

Existe un ensayo clínico posterior, REPLACE-2, que incluyó a 6.010 pacientes, aleatorizados a bivalirudina (sólo se usó IGP-IIb/IIIa en caso de que el investigador lo considerase necesario, lo que ocurrió en el 7,2% de los casos) o a heparina con IGP-IIb/IIIa⁵⁷. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se hallaban estables, de forma que sólo 1.351 tenían SCA. La administración de bivalirudina se realizó después de la coronariografía y antes de la angioplastia. Los resultados muestran que no hubo diferencias de eficacia entre los pacientes con SCA aleatorizados a heparina más IGP-IIb/IIIa frente a los asignados a bivalirudina sola. La única diferencia existente fue que en el grupo de bivalirudina se observó una disminución significativa de la tasa de hemorragias menores.

1.4.1.2.3 Recomendaciones de tratamiento del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología

A continuación se especifican las últimas recomendaciones publicadas por la ESC en 2011 en relación al uso de antitrombóticos (sólo se detallarán aquellas recomendaciones con un nivel de evidencia tipo I) (Tablas 4, 5 y 6):

Tabla 4. Recomendaciones para la administración de antiagregantes orales en pacientes con SCASEST⁵⁸

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe administrar AAS a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones, a una dosis de carga de 150-300 mg y a una dosis de mantenimiento de 75-100 mg al día a largo plazo, independientemente de la estrategia utilizada	I	A
Se debe añadir un inhibidor P2Y ₁₂ al AAS tan pronto como sea posible y mantenerlo al menos doce meses, salvo que exista alguna contraindicación	I	A
Se recomienda la utilización de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (preferiblemente no omeprazol) en combinación con la terapia antiagregante	I	A

dual en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal y en pacientes con factores de riesgo de sangrado (infección por <i>H. pylori</i> , edad > 65 años, uso concomitante con anticoagulantes o esteroides)		
Se desaconseja la discontinuación del inhibidor P2Y ₁₂ antes de que transcurran 12 meses tras el evento, a menos que esté clínicamente indicado	I	C
Se recomienda ticagrelor (dosis de carga 180 mg y 90 mg/12h como dosis de mantenimiento) a todos los pacientes con riesgo isquémico moderado-alto (troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento e incluyendo los pretatados con clopidogrel (el tratamiento con clopidogrel, en estos casos, deberá interrumpirse al iniciar ticagrelor)	I	B
Se recomienda prasugrel (dosis de carga 60 mg y 10 mg/24h como dosis de mantenimiento) para aquellos pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con inhibidores P2Y ₁₂ (principalmente diabéticos) y que vayan a ser sometidos a ICP, salvo que exista alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones	I	B
Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y 75 mg/24h como dosis de mantenimiento) en aquellos pacientes que no puedan recibir ticagrelor ni prasugrel	I	A
Se recomienda una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (o una dosis inicial de 300 mg y una adicional si ICP) en aquellos pacientes con una estrategia invasiva programada y cuando no estén disponibles ni ticagrelor ni prasugrel	I	B
a: clase de evidencia b: nivel de recomendación IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea		

Tabla 5. Recomendaciones para el uso de antiagregantes parenterales en pacientes con SCASEST⁵⁸

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
La elección de la asociación de antiagregantes (orales o parenterales) y anticoagulantes se hará de forma individualizada, en función del beneficio/riesgo de eventos isquémicos y de sangrados	I	C
Está indicada la administración concomitante de IGP-IIb/IIIa a pacientes que reciben terapia antiagregante dual, si ICP de alto riesgo (troponina elevada y	I	B

trombo visible), siempre que el riesgo de sangrado sea bajo		
a: clase de evidencia b: nivel de recomendación		

Tabla 6. Recomendaciones para el uso de anticoagulantes en pacientes con SCASEST⁵⁸

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
La anticoagulación está recomendada junto con fármacos antiagregantes en todos los pacientes	I	A
El tipo de anticoagulante se debe seleccionar de forma individualizada según el riesgo isquémico y de sangrado del paciente y en función del perfil beneficio/riesgo del fármaco	I	C
Fondaparinux 2,5 mg/24h subcutáneo es el anticoagulante con mejor perfil beneficio/riesgo	I	A
Si se selecciona fondaparinux como anticoagulante inicial, debe administrarse un bolo de HNF (85 U/kg o 60 U/Kg, si se usa de forma concomitante con IGP-IIb/IIIa) durante la ICP	I	B
Si no está disponible fondaparinux, se recomienda la administración de enoxaparina 1 mg/Kg/12h	I	B
Si no están disponibles ni fondaparinux ni enoxaparina, se deberá utilizar HNF para alcanzar un TTPa de 50-70 segundos u otras HBPM, según la dosis establecida en ficha técnica	I	C
En caso de estrategia conservadora, se debería mantener la anticoagulación hasta el alta hospitalaria	I	A
a: clase de evidencia b: nivel de recomendación. HBPM: heparina bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TCA: tiempo de coagulación activado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado		

1.4.1.3 Reperusión

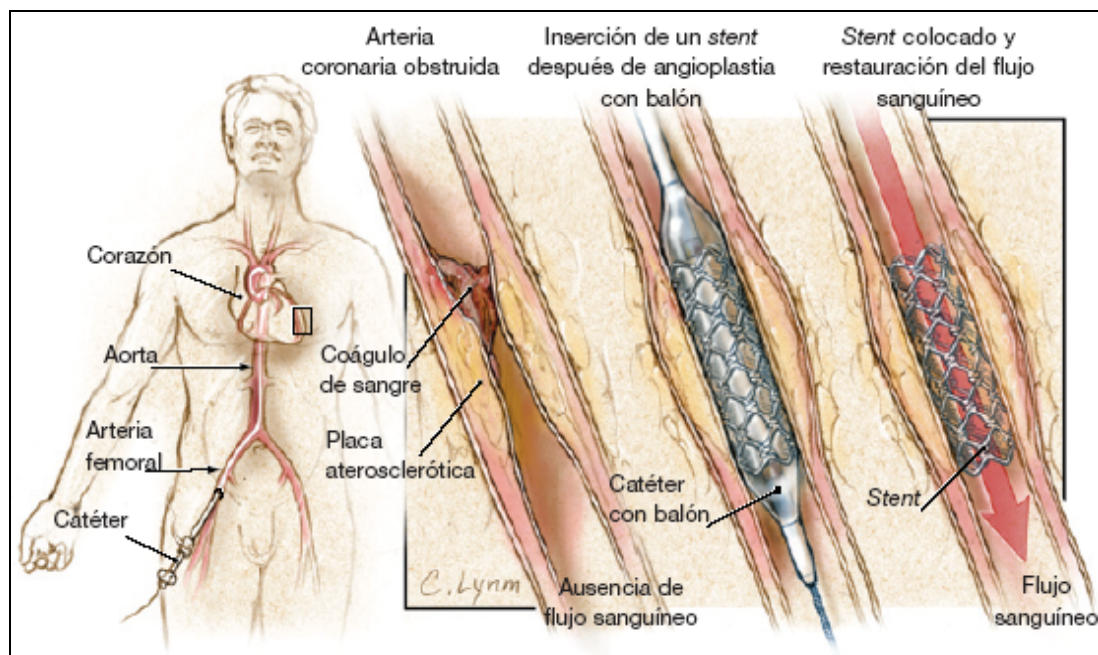
El objetivo de la revascularización en los SCASEST es aliviar la angina y la isquemia miocárdica y prevenir la progresión a infarto de miocardio o muerte. Las indicaciones para la revascularización miocárdica y el enfoque preferido (intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass aortocoronaria) dependen del grado y severidad de las lesiones identificadas por angiografía coronaria, el estado clínico del paciente y las comorbilidades.

1.4.1.3.1 Intervención coronaria percutánea (angioplastia coronaria, angioplastia coronaria transluminal percutánea)

La ICP puede ser considerada como una valiosa herramienta para la revascularización inicial de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, de todos los pacientes con isquemia importante documentada y en presencia de prácticamente todo tipo de lesiones, con una única excepción: las oclusiones totales crónicas que no pueden ser cruzadas⁴⁸.

La angioplastia coronaria es un método invasivo no quirúrgico de recanalización arterial. Consiste, básicamente, en la introducción de un catéter a través de la arteria femoral o radial hasta la arteria coronaria estenosada (Figura 10). Una vez allí es inflado un balón para restablecer el flujo coronario y en muchas ocasiones se deja implantado un stent para evitar la reestenosis.

Figura 10. Angioplastia coronaria con balón e implantación de stent



Los pacientes que presentan SCASEST deben ser, en primer lugar, estratificados por el riesgo de complicaciones trombóticas agudas. Sólo en los grupos de alto riesgo se ha demostrado un claro beneficio de la angiografía temprana (< 48 horas) y, cuando es preciso, ICP o cirugía de bypass aortocoronario. El aplazamiento de la intervención no mejora los resultados. Se recomienda la implantación de stents de forma rutinaria en función de la previsibilidad del resultado y de la seguridad inmediata de esta técnica⁴⁸.

1.4.1.3.2 Cirugía de bypass aortocoronaria (cirugía de revascularización/derivación coronaria)

El propósito de la cirugía de bypass aortocoronaria (CBAC) es derivar la sangre por otra vía que evite las zonas parcial o totalmente bloqueadas, de modo que se restablezca el flujo adecuado de sangre a todas las partes del músculo cardiaco. Para ello, se emplea una arteria del tórax (mamaria), del brazo (radial) o una vena de la pierna (safena) que se sutura a la arteria coronaria pasada la obstrucción (Figura 11). Los vasos empleados para hacer el bypass se denominan injertos.

Indicaciones de la CBAC:

- Fracaso de la ICP
- Oclusión coronaria no tratable mediante ICP
- Presencia de síntomas persistentes tras la ICP
- Shock cardiogénico
- Complicaciones mecánicas como la rotura ventricular o la comunicación interventricular

Figura 11. Resultado de una cirugía de bypass aortocoronaria



1.4.2 SCACEST

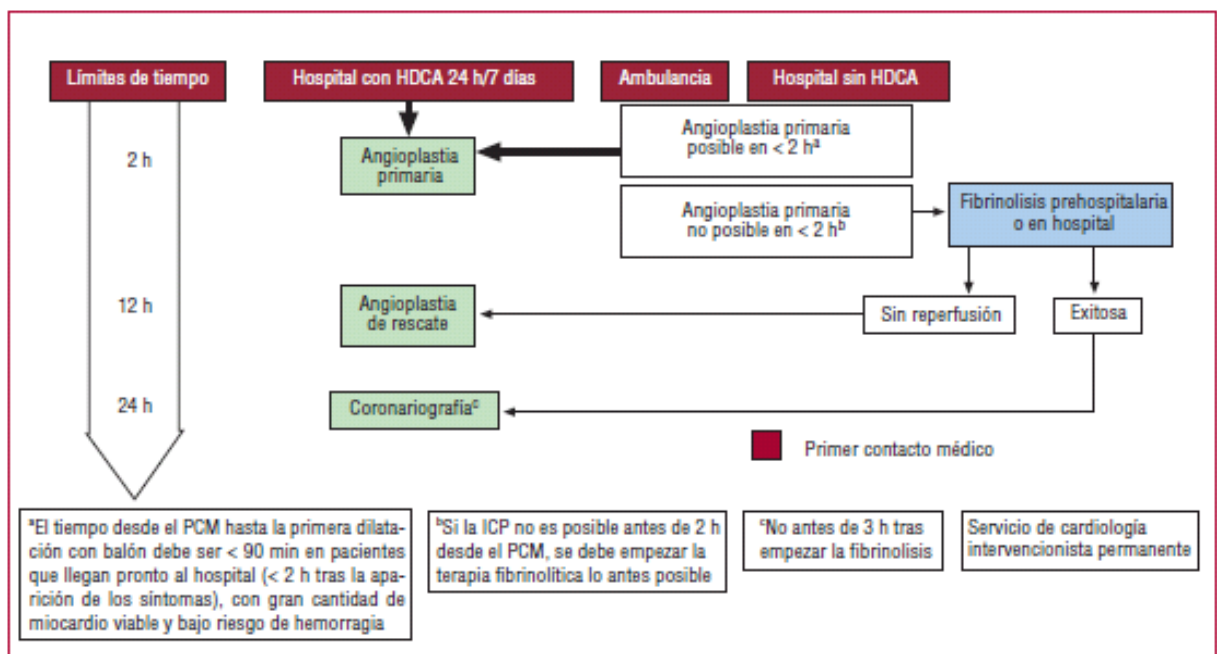
El tratamiento óptimo del SCACEST debe estar basado en la implementación de un servicio médico de urgencias que supervise una red de atención médica entre hospitales con distintos niveles de tecnología, conectada por un servicio eficiente de ambulancias (o helicópteros). Un buen servicio regional de atención médica, basado en el diagnóstico prehospitalario y en la activación y transporte al centro médico apropiado, es clave para el éxito del tratamiento y mejora significativamente los resultados^{59,60}.

1.4.2.1 Tratamiento de reperfusión

La reperfusión farmacológica (fibrinólisis) o mecánica (ICP) temprana debe practicarse durante las primeras 12 horas de la aparición de los síntomas en pacientes con presentación clínica de SCACEST. La reperfusión coronaria reduce el tamaño del infarto, disminuye la incidencia de complicaciones y la mortalidad a corto y largo plazo. Por ello, es el tratamiento de elección en el SCACEST y debe intentarse siempre que sea posible y con la mayor rapidez⁶.

En términos generales, el tratamiento de reperfusión preferido es la angioplastia primaria (Figura 12)⁶. Ésta es superior a la fibrinólisis, si el retraso en completarla (tiempo puerta-balón= tiempo puerta-aguja: tiempo que transcurre desde el primer contacto con el sistema sanitario hasta que se desobstruye la arteria responsable de la sintomatología) no supera en 90 minutos el tiempo desde el inicio de la fibrinólisis. En pacientes con infarto de miocardio precoces (< 3 horas de evolución), la importancia de la rapidez de la reperfusión es mayor, por lo que debe considerarse la fibrinólisis como una alternativa eficaz, siempre que no haya contraindicaciones.

Figura 12. Estrategias de reperfusión⁶



HDCA: laboratorio de hemodinámica; ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico.

1.4.2.1.1 Reperusión mecánica

Se pueden distinguir tres tipos de ICP:

- ICP primaria

Es una angioplastia sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante, y es la opción terapéutica de elección siempre que pueda realizarse por un equipo experimentado. La ICP primaria permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria y evitar algunos riesgos de sangrado asociados a la fibrinólisis. Tanto los estudios aleatorizados como los registros indican que los retrasos largos en la realización de la ICP primaria se asocian a peores resultados clínicos^{61,62}. A pesar de estos resultados, debe tomarse en consideración esta opción de reperusión cuando se disponga de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia en curso, incluso cuando, según el paciente, los síntomas hayan comenzado hace más de 12 horas.

- ICP facilitada (combinada con reperusión farmacológica)

Se define como el tratamiento de reperusión farmacológico administrado antes de una ICP programada con el objetivo de acortar el retraso hasta la realización de la ICP. Sin embargo, no existe evidencia clara que demuestre un beneficio clínico significativo y, por lo tanto, no puede considerarse un tratamiento de elección⁶³⁻⁶⁵.

- ICP de rescate

Se define como la ICP realizada en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar del tratamiento fibrinolítico. La ICP de rescate debe considerarse siempre que haya evidencia del fracaso de la fibrinólisis basada en signos clínicos y en una resolución insuficiente del segmento ST (<50%) o evidencia clínica o electrocardiográfica de infarto de gran tamaño y siempre que el procedimiento pueda realizarse dentro de un tiempo razonable de espera (hasta 12 horas tras la aparición de los síntomas).

1.4.2.1.2. Reperusión farmacológica. Tratamiento fibrinolítico

Si no es posible llevar a cabo una ICP primaria dentro de los plazos recomendados, se procederá a la reperusión con agentes fibrinolíticos. Se administrará un agente específico de la fibrina según las dosis recogidas en ficha técnica (Tabla 7)⁶.

Tabla 7. Dosificación de fármacos fibrinolíticos en pacientes con SCACEST⁶

	Tratamiento inicial	Contraindicaciones específicas
Estreptocinasa	1,5 MU durante 30-60 min i.v.	Estreptocinasa o anistreplasa previas
Alteplasa (t-PA)	Bolo i.v. de 15 mg 0,75 mg/Kg durante 30 min seguido de 0,5 mg/Kg i.v. durante 60 min. La dosis total no excederá 100 mg	
Retepalasa (r-PA)	Bolo i.v. de 10 U + 10 U administrados con 30 min de diferencia	
Tenecteplasa (TNK-Tpa)	Bolo i.v: 30 mg si < 60 Kg 35 mg si 60-70 Kg 40 mg si 70-80 Kg 45 mg si 80-90 Kg 50 mg si ≥ 90 Kg	

El beneficio del tratamiento fibrinolítico está bien establecido y se estima que su empleo previene, aproximadamente, 30 muertes precoces por cada 1.000 pacientes tratados⁶⁶. En un metaanálisis de 22 ensayos clínicos⁶⁷ se observó una reducción mucho más importante de la mortalidad en los pacientes tratados durante las primeras 12 horas que en los que recibieron tratamiento más tarde, lo que respalda el uso prehospitalario de tratamiento fibrinolítico, siempre que dicho tratamiento de reperfusión esté indicado y no haya posibilidad de realizar una ICP (hospitales sin unidad hemodinámica).

Complicaciones del tratamiento fibrinolítico:

El tratamiento fibrinolítico se asocia a un pequeño, pero significativo, exceso en la incidencia de ACV, riesgo que se concentra en el primer día de tratamiento⁶⁶. Los ACV tempranos pueden atribuirse en gran medida a hemorragia cerebral; sin embargo, los ACV más tardíos se producen generalmente por causas trombóticas o embólicas. La edad avanzada, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la enfermedad cerebrovascular previa y la hipertensión sistólica y diastólica en el ingreso son predictores significativos de hemorragia intracraneal. Los sangrados

no cerebrales importantes (complicaciones de sangrado que requieren transfusión sanguínea o que ponen en peligro la vida) pueden ocurrir en un 4-13% de los pacientes tratados^{68,69}.

1.4.2.2 Fármacos antiagregantes y anticoagulantes empleados en el SCACEST

Las indicaciones farmacológicas son, en general, las mismas que para el SCASEST. A continuación se detallan las dosis recomendadas de antiagregantes y anticoagulantes en las guías de la ESC 2012⁷⁰ (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Dosis de tratamientos antiplaquetarios adjuntos en pacientes con SCACEST⁷⁰

Con ICP primaria	
AAS	Dosis oral de 150-325 mg o dosis i.v. de 250-500 mg, si la administración oral no es posible
Clopidogrel	Dosis oral de carga de al menos 300 mg, preferiblemente 600 mg
IGP-IIb/IIIa	Abciximab: bolo i.v. de 0,25 mg/Kg, seguido de una infusión de 0,125 mcg/Kg/min (máximo 10 mcg/min durante 12 horas)
Con tratamiento fibrinolítico	
AAS	Dosis oral de 150-325 mg o dosis i.v. de 250 mg, si la administración oral no es posible
Clopidogrel	Dosis de carga de 300 mg en pacientes de edad \leq 75 años; 75 mg en pacientes $>$ 75 años
Sin tratamiento de reperfusión	
AAS	Dosis oral de 150-325 mg
Clopidogrel	Dosis oral de 75 mg

Tabla 9. Dosis del tratamiento anticoagulante adjunto en pacientes con SCACEST⁷⁰

Con ICP primaria	
HNF	Bolo i.v. de 100 U/Kg (60 U/Kg, si se administra junto con IGP-IIb/IIIa).
Bivalirudina	Bolo i.v. de 0,75 mg/Kg, seguido de una infusión de 1,75 mg/Kg/h no regulada por el TCA, que, normalmente, se interrumpe al final del procedimiento
Con tratamiento fibrinolítico	

Enoxaparina	En pacientes < 75 años y Cr \leq 2,5 mg/dl (varones) o \leq 2 mg/dl (mujeres): bolo i.v. de 30 mg, seguido 15 min más tarde de dosis s.c. de 1 mg/Kg cada 12 horas hasta el alta durante un máximo de 8 días. Las primeras dos dosis s.c. no deben exceder los 100 mg cada una. En pacientes > 75 años: no se administra bolo i.v. inicial; se comienza con una dosis s.c. de 0,75 mg, con un máximo de 75 mg en las primeras dos dosis s.c. En paciente con un ACr < 30 ml/min, independientemente de la edad, la dosis s.c. se repite cada 24 horas
HNF	Bolo i.v. de 60 U/Kg con un máximo de 4.000 U, seguido de infusión i.v. de 12 U/Kg con un máximo de 1.000 U/h durante 24-48 horas. Objetivo para el TTPa 50-70 segundos monitorizado a las 3, 6, 12 y 24 horas
Fondaparinux	Bolo i.v. de 2,5 mg, seguido de una dosis s.c. de 2,5 mg/24h hasta 8 días o hasta el alta, si la Cr es \leq 3 mg/dl
Sin tratamiento de reperfusión	
Fondaparinux	La misma dosis que con fibrinolíticos
Enoxaparina	La misma dosis que con fibrinolíticos
Heparina	La misma dosis que con fibrinolíticos

ACr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina; HNF: heparina no fraccionada; TCA: tiempo de coagulación activado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada

1.5 Complicaciones hemorrágicas

Las complicaciones hemorrágicas son las complicaciones no isquémicas observadas más frecuentemente en el manejo de los SCA. Se usan diversos parámetros para calificar la gravedad de la hemorragia, desde sus aspectos clínicos (localización y efecto en los parámetros hemodinámicos) o la necesidad de transfusión sanguínea hasta la magnitud de la caída de la hemoglobina⁷¹.

1.5.1 Clasificación

Las hemorragias se clasifican en graves, cuando ponen en peligro la vida, mayores o menores. No obstante, el mismo término puede significar un grado diferente de severidad hemorrágica dependiendo de la definición que se use (Tabla 10). Este aspecto implica que, dentro de la

misma población de estudio, se pueden observar distintas tasas de complicaciones hemorrágicas, dependiendo de la definición empleada para valorar la gravedad. Esto conlleva también una dificultad a la hora de comparar la frecuencia de las hemorragias entre distintos estudios.

Tabla 10. Clasificación y definición de las hemorragias según diversos estudios⁷²

Classification	Severity	Criteria
TIMI	Major	Intracranial bleeding. Overt bleeding with a decrease in haemoglobin ≥ 5 g/dL or decrease in haematocrit $\geq 15\%$
	Minor	Spontaneous gross haematuria. Spontaneous haematemesis. Observed bleeding with decrease in haemoglobin ≥ 3 g/dL but haematocrit $\leq 15\%$
	Insignificant	Blood loss insufficient to meet criteria listed above
GUSTO	Severe	Deadly bleeding. Intracerebral bleeding or substantial haemodynamic compromise requiring treatment
	Moderate	Bleeding requiring transfusion
	Mild	Other bleeding not requiring transfusion or causing haemodynamic compromise
ACUITY	Major	Intracranial or intraocular bleeding, haemorrhage at the access site requiring intervention, haematoma with a diameter of at least 5 cm, a reduction in haemoglobin levels of at least 4 g/dL without an overt bleeding source or at least 3 g/dL with such a source, reoperation for bleeding, or transfusion of a blood product
PLATO	Major life-threatening bleeding	Fatal bleeding, intracranial bleeding, intrapericardial bleeding with cardiac tamponade, hypovolemic shock or severe hypotension due to bleeding and requiring pressors or surgery, a decline in haemoglobin level of 5.0 g per deciliter or more, or the need for transfusion of at least 4 units of red cells
	Other major	Bleeding that led to clinically significant disability (e.g. intraocular bleeding with permanent vision loss) or bleeding either associated with a drop in the haemoglobin level of at least 3.0 g per deciliter but less than 5.0 g per deciliter or requiring transfusion of 2 to 3 units of red cells
GRACE	Minor	Any bleeding requiring medical intervention but not meeting the criteria for major bleeding
	Severe	Bleeding requiring transfusion of ≥ 2 units of packed red blood cells; bleeding resulting in a $\geq 10\%$ decrease in haematocrit or death; or intracranial/subdural bleeding
STEEPLE	Major	Fatal bleeding; retroperitoneal, intracranial, or intraocular bleeding; bleeding that causes haemodynamic compromise requiring specific treatment; bleeding that requires intervention (surgical or endoscopic) or decompression of a closed space to stop or control the event; clinically overt bleeding, requiring any transfusion of ≥ 1 unit of packed red cells or whole blood; clinically overt bleeding, causing a decrease in haemoglobin of ≥ 3 g/dL (or, if haemoglobin level not available, a decrease in haematocrit of $\geq 10\%$)
ISTH	Major	Fatal bleeding or symptomatic bleeding in a critical area or organ (e.g. intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, or intramuscular), or a bleeding causing haemoglobin decrease of > 2 g/dL, or requiring > 2 U transfusion

En los últimos años, ha sido publicada una nueva clasificación de hemorragias⁷² que estandariza las antiguas definiciones y clasificaciones utilizadas en los ensayos clínicos. Este consenso fue elaborado por un grupo independiente denominado con el nombre *The Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) en 2011, y se espera que sea utilizado tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria (Tabla 11).

Tabla 11. Nueva clasificación de hemorragia propuesta por *The Bleeding Academic Research Consortium*⁷²

Tipo 0	Sin signos de sangrado
Tipo 1	Sangrado que no requiere realizar estudios adicionales así como hospitalización o ser manejado por algún profesional de la salud. Ejemplos: equimosis, sangrado

	hemorroidal pequeño...
Tipo 2	Cualquier signo de sangrado (ej. más sangrado que el que se esperaba para una determinada circunstancia clínica, incluyendo sangrados detectados únicamente por imagen) que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 y que cumpla con, al menos, uno de los siguientes criterios: 1) sangrado que requiere intervención médica (no quirúrgica) por un profesional de la salud; 2) sangrado que requiere hospitalización o cuidado médico especializado; 3) sangrado que requiere una evaluación inmediata.
Tipo 3	<p>3a Sangrado que condicione un descenso de hemoglobina de 3 a 5 g/dl (siempre que la caída de hemoglobina esté relacionada con el sangrado). Cualquier transfusión sanguínea en presencia de sangrado.</p> <p>3b Sangrado que condicione un descenso de hemoglobina mayor de 5 g/dl (siempre y cuando la caída de hemoglobina esté relacionada con el sangrado). Taponamiento cardíaco. Sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control (a excepción de la dental/nasal/piel/hemorroidal). Sangrado que requiere la administración de fármacos vasoactivos por vía intravenosa.</p> <p>3c Hemorragia intracraneal (sin incluir los microsangrados o la transformación hemorrágica, pero sí incluida la hemorragia intraespinal). Sangrado intraocular que compromete la visión.</p>
Tipo 4	<p>Sangrado relacionado con cirugía de bypass aortocoronaria (CBAC):</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia intracraneal perioperatoria dentro de las primeras 48 horas. Reoperación tras el cierre de la estereotomía con el propósito de controlar la hemorragia. Transfusión de ≥ 5 concentrados de sangre o hematíes dentro de las primeras 48 horas. Drenaje a través del tubo de tórax > 2 litros dentro de las primeras 24 horas. <p>Si un sangrado relacionado a CBAC no se puede clasificar como, al menos, de tipo 3, entonces se clasificará como sin sangrado.</p>
Tipo 5	Sangrado mortal
5a	Sangrado mortal probable: sin confirmación por autopsia o por técnicas de

5b	imagen, pero clínicamente sospechoso. Sangrado mortal definitivo: confirmado mediante autopsia o técnicas de imagen.
-----------	---

1.5.2 Frecuencia de aparición

Teniendo en cuenta las limitaciones sobre la definición de las hemorragias, se calcula que la frecuencia de hemorragias mayores oscila entre el 2% y el 8% en el espectro de los SCASEST, y depende en gran medida del tratamiento antitrombótico utilizado, sobre todo del tipo y de la dosis, de los procedimientos invasivos y de otros factores.

En los estudios aleatorizados, la frecuencia descrita va de < 2% en los estudios OASIS-2, PRISM y PURSUIT hasta > 8% en el estudio SYNERGY^{51,73,74}. Los datos procedentes de los registros son, en general, más altos que los que proceden de los estudios clínicos. En el registro CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification o Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC and AHA Guidelines), la transfusión sanguínea, considerada como un marcador subrogado de hemorragias mayores, se usó en más del 15% de los pacientes⁷⁵, lo que posiblemente refleja una tasa más alta de estrategia invasiva en Estados Unidos. En el registro GRACE, los datos obtenidos de 24.045 pacientes han revelado que la incidencia general de hemorragias mayores fue del 3,9% en pacientes con SCACEST, el 4,7% en pacientes con SCASEST y el 2,3% en pacientes con angina inestable⁷⁶.

1.5.3 Evaluación de riesgo

A partir de los datos obtenidos en el registro CRUSADE, fue elaborada una calculadora para poder estimar el riesgo hemorrágico en pacientes con SCASEST, al igual que el riesgo de desarrollar una hemorragia mayor durante la hospitalización en función de los factores de riesgo hemorrágico del paciente (Figura 13). Disponible en la página: <http://www.crusadebleedingscore.org/>

Figura 13. Valoración del riesgo hemorrágico en pacientes con SCASEST, según el registro CRUSADE

CRUSADE Bleeding Score Calculator

INTRODUCTION
CALCULATOR
 ABOUT
 REFERENCES
 LINKS
 DISCLAIMER
 DOWNLOADS

Last Updated: March 2008

Enter values in drop-down boxes below:

Baseline Hematocrit ?	34 - 36.9	Prior Vascular Disease ?	Yes
GFR: Cockcroft-Gault ?	61 - 90 <small>Calculate GFR</small>	Diabetes Mellitus	No
Heart rate on admission	81 - 90	Signs of CHF on admission ?	No
Systolic blood pressure on admission	101 - 120	Sex	Female

[Clear Selections](#)

CRUSADE Bleeding Score ? 42 High Risk	Risk of In-Hospital Major Bleeding ? 9.8%
---	--

1.5.4 Predictores de riesgo hemorrágico

Los predictores independientes de hemorragias mayores en el registro GRACE fueron la *edad avanzada* (OR=1,22 por cada 10 años de aumento; $p=0,0002$), el *sexo femenino* (OR=1,36; $p=0,0116$), los *antecedentes de hemorragias* (OR=2,18; $p=0,014$), el *uso de ICP* (OR=1,63; $p=0,0005$), la historia clínica de *insuficiencia renal* (OR=1,53; $p=0,0062$) y el uso de *inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa* (OR=1,86; $p=0,0001$), entre otros (Tabla 12)⁷⁶. Las dosis farmacológicas excesivas, especialmente en mujeres, en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, también aumentan el riesgo hemorrágico⁵².

Por otra parte, uno de los factores relevantes que pueden influir en la sobredosificación con fármacos antitrombóticos es el *desconocimiento del dato del peso corporal* en el momento de la prescripción del fármaco ya que, a menudo, la situación clínica de estos pacientes y la urgencia de comenzar con el tratamiento dificulta la obtención del dato del peso⁷⁷. Se ha demostrado que los profesionales sanitarios calculan el peso corporal con imprecisión cuando lo estiman visualmente. Por este motivo, se aconseja que, a falta de un método apropiado para la determinación del peso corporal, se pregunte directamente al paciente o a sus familiares en vez de que lo calcule el médico o el enfermero de manera aproximada.

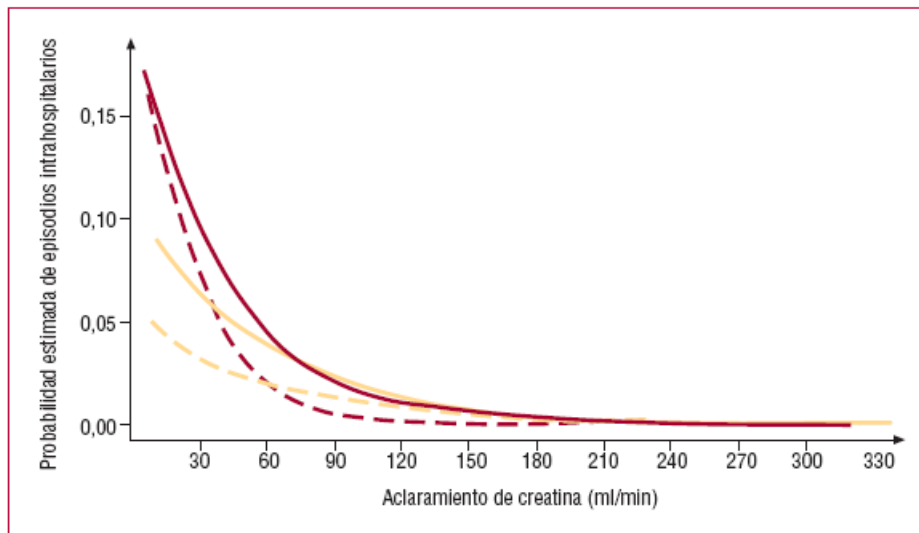
Tabla 12. Predictores de riesgo hemorrágico^{76,78}

Edad
Sexo femenino
Peso corporal
Insuficiencia renal
Diabetes mellitus
Antecedentes de sangrado
Anemia crónica
ICP
Vía de acceso femoral
Uso de IGP-IIb/IIIa
SCACEST
Sobredosificación con antitrombóticos

La disfunción renal es esencial. El riesgo hemorrágico aumenta exponencialmente con la disminución del ACr^{54,79}. Cuando el ACr es < 60 ml/min, se produce un aumento pronunciado del riesgo hemorrágico (Figura 14).

Además, las mismas características basales en relación con la edad, el sexo y la disfunción renal influyen en el riesgo, tanto de muerte como de hemorragia. En el registro GRACE, el aumento en el riesgo hemorrágico asociado a la pérdida de función renal se produjo en paralelo con el aumento del riesgo de muerte. Esto implica que se debe tener especial precaución con los pacientes de alto riesgo cuando se decide realizar un tratamiento invasivo agresivo y/o anticoagulante/antiplaquetario. Se debe prestar atención especial a la selección de las dosis de anticoagulantes en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Figura 14. Curvas de Kernel de mortalidad intrahospitalaria (roja) o hemorragias (amarilla) de acuerdo con el ACr de los pacientes tratados con HNF (curva continua) y HBPM (curva discontinua)²



De acuerdo con estudios recientes, los valores basales de hemoglobina/hematocrito han demostrado también que son predictores independientes de complicaciones hemorrágicas, tanto en hemorragias relacionadas con procedimientos como en las no relacionadas con procedimientos⁸⁰.

Dado que las estrategias de tratamiento para el SCA incluyen un inicio temprano del tratamiento antitrombótico, seguido de un uso a largo plazo de AAS y tienopiridinas, las complicaciones hemorrágicas pueden darse de forma aguda o crónica⁸¹. Sin embargo, la determinación de la incidencia de hemorragias con el tratamiento antitrombótico a largo plazo resulta difícil, ya que las complicaciones hemorrágicas suelen darse durante el primer periodo de dosis de carga inicial o concentrarse en la fase temprana del tratamiento. Con el paso del tiempo, el abandono de pacientes que no toleran las hemorragias asociadas al tratamiento antitrombótico lleva a una cohorte con un riesgo de hemorragia a largo plazo comparativamente inferior. Sin embargo, es importante señalar que los pacientes a los que se prescribe un tratamiento antiagregante plaquetario crónico combinado de dos fármacos, con AAS y clopidogrel, pueden presentar también un grado de hemorragia de carácter menor. Roy *et al.* examinaron a 2.360 pacientes no seleccionados, a los que se implantó un stent coronario liberador de fármacos, y observaron que la incidencia de hemorragias durante un seguimiento prolongado era del 32,7%; aproximadamente un 85,7% de estos episodios hemorrágicos fueron considerados «una simple molestia» (y definidos como hematomas cutáneos, petequias o equimosis)⁸².

1.5.5 Impacto de las hemorragias en el pronóstico

Las hemorragias tienen gran influencia en el pronóstico. Las hemorragias mayores en el registro GRACE se asociaron a un aumento del riesgo de muerte en el hospital (OR=1,64; IC95%: 1,18-2,28; $p < 0,001$)⁷⁶. Según distintos datos, como los de un gran metaanálisis de registros y estudios clínicos que incluyeron a más de 30.000 pacientes, las hemorragias mayores se asocian a un aumento, 4 veces más del riesgo de muerte, 5 veces del riesgo de infarto de miocardio recurrente y 3 veces del riesgo de ACV a los 30 días^{76,83-85}.

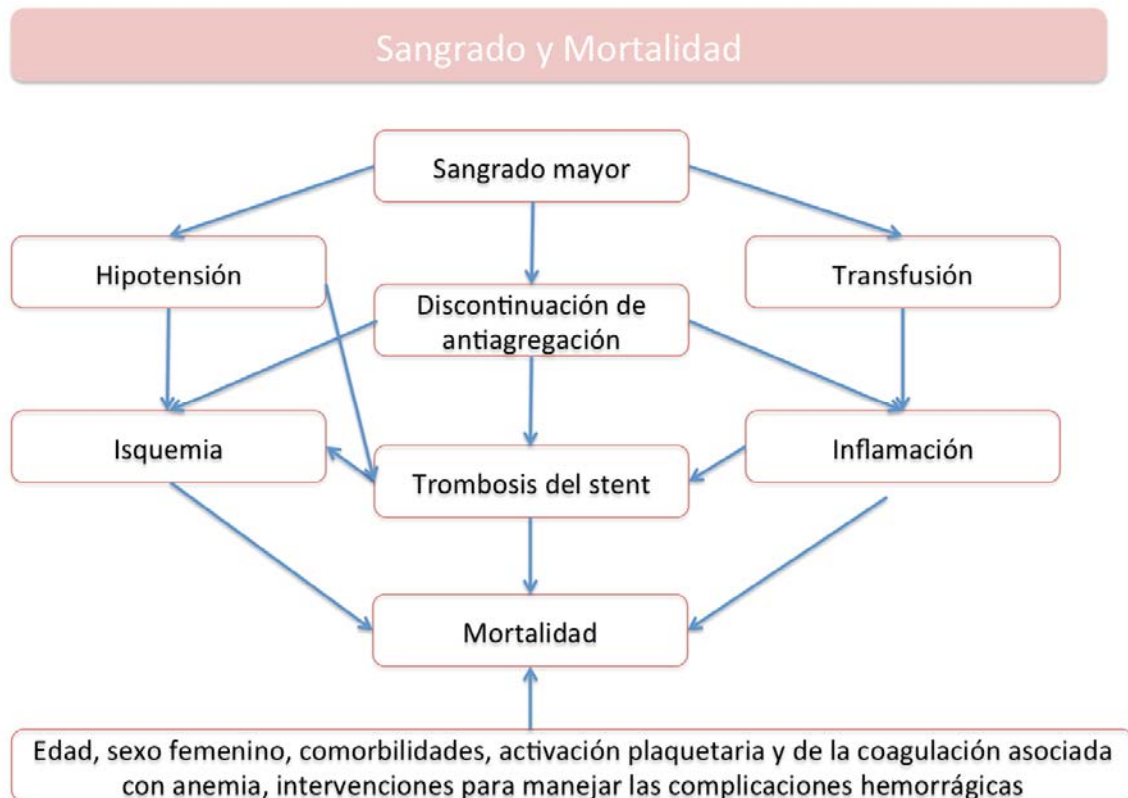
Los datos agrupados, procedentes de cuatro estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos de pacientes con SCA, que suman un total de 26.452 pacientes, han documentado un aumento escalonado en el riesgo de muerte a los 30 días y a los 6 meses, dependiendo de la severidad hemorrágica. Al cabo de 1 mes, los Hazard Ratio (HR) de muerte fueron 1,6, 2,7 y 10,6 con hemorragias leve, moderada y severa, respectivamente (definición GUSTO), y a los 6 meses, los HR fueron 1,4, 2,1 y 7,5, respectivamente⁸⁵.

En el estudio OASIS-5, el riesgo de episodios isquémicos a los 30 días estuvo muy influido por las hemorragias mayores. La tasa de muerte fue del 12,9 frente al 2,8%; el riesgo de infarto de miocardio fue del 13,9 frente al 3,6%, y el riesgo de ACV fue del 3,6 frente al 0,8% para los pacientes que sufrieron hemorragias mayores frente a los que no tuvieron hemorragias, respectivamente. El aumento de la tasa de mortalidad también se observó con el desarrollo de las hemorragias menores, aunque el aumento del riesgo es de menor magnitud⁵⁴. Más allá de los 30 días el riesgo es menor, aunque sigue habiéndolo, ya que el tratamiento actual de los SCASEST incluye el uso de tratamiento antiplaquetario doble durante 12 meses, que ha demostrado producir un aumento del riesgo hemorrágico a largo plazo^{84,86}.

Diversos factores pueden contribuir al peor resultado clínico asociado a las hemorragias. Algunos de esos factores son la insuficiencia renal, las consecuencias hemodinámicas del sangrado y los potenciales efectos deletéreos de las transfusiones. Además, las hemorragias ponen en marcha un estado protrombótico y proinflamatorio. El principal componente del riesgo probablemente sea la necesidad de interrumpir el tratamiento antitrombótico, lo que puede conducir a un aumento del riesgo de episodios isquémicos por un mecanismo de rebote (Figura 15).

Sin embargo, como los factores de riesgo de hemorragias y los de episodios isquémicos son mayoritariamente los mismos, los pacientes de más alto riesgo están expuestos a los dos tipos de riesgo y, además, están sometidos a las estrategias farmacológicas y a los procedimientos más agresivos. De ahí que las hemorragias pueden ser, simplemente, un factor precipitante del peor resultado clínico en una población más frágil.

Figura 15. Sangrado y mortalidad: mecanismos potencialmente involucrados



1.5.6 Manejo de las complicaciones hemorrágicas

Las hemorragias menores, excepto si son persistentes, no requieren la interrupción de los tratamientos activos. Las hemorragias mayores, como las gastrointestinales, retroperitoneales e intracraneales o grandes pérdidas de sangre, requieren la interrupción y neutralización tanto del tratamiento antiplaquetario como del tratamiento anticoagulante, cuando el sangrado no se pueda controlar mediante intervenciones apropiadas. Puede no ser necesaria la interrupción del tratamiento antitrombótico, si se puede controlar completamente la hemorragia con tratamiento local⁸⁷.

En la práctica clínica, se tiene que sopesar el riesgo de la interrupción del tratamiento antitrombótico frente al riesgo de los episodios trombóticos, sobre todo si el paciente se ha sometido a revascularización y a implantación de un stent. El máximo riesgo de que se desarrollen episodios trombóticos agudos después de la interrupción del tratamiento antitrombótico se produce a los 4-5 días, pero persiste hasta los 30 días⁸⁴.

La HNF se puede inhibir con una concentración equimolar de sulfato de protamina, que neutraliza la actividad del factor IIa. Sin embargo, el sulfato de protamina tiene un efecto menor o nulo en la neutralización de la actividad del factor Xa alcanzada con las HBPM o con fondaparinux. En esta situación, está recomendada la utilización del factor VIIa recombinante⁸⁸. No obstante, no hay evidencia firme de que esta maniobra pueda controlar la hemorragia, y datos recientes demuestran que el uso del factor VIIa recombinante se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones trombóticas⁸⁸.

La actividad antiplaquetaria es difícil también de revertir. El AAS, el clopidogrel y el prasugrel son inhibidores plaquetarios irreversibles. Su acción se revierte lentamente por la generación continua de nuevas plaquetas (un 10-20% al día), de tal manera que los efectos antiplaquetarios persisten durante 5-10 días después de la interrupción del tratamiento. No se ha encontrado ningún compuesto capaz de revertir, significativamente, la actividad farmacológica del clopidogrel/prasugrel. Si se requiere corregir, de forma rápida, el aumento del tiempo de sangría, la transfusión plaquetaria es la única posibilidad de revertir los efectos del AAS/clopidogrel/prasugrel. La dosis mínima recomendada en adultos es de 0,5-0,7 *10¹¹ plaquetas cada 7 Kg de peso corporal. Este dato no se basa en evidencias firmes, sino en el consenso de expertos⁸⁹.

La vida media de la bivalirudina es corta y no es necesario neutralizar su efecto, si aparecen signos de sangrado. En el caso del fondaparinux se ha recomendado el empleo de factor VIIa recombinante aunque, como ya se ha mencionado con anterioridad, se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones trombóticas.

Los IGP-IIb/IIIa tienen diferentes propiedades farmacológicas que es importante considerar a la hora de evaluar las modalidades de reversión:

- Debido a la baja concentración de abciximab circulante en plasma, una infusión de plaquetas restablece el número de receptores de GP-IIb/IIIa funcionantes y, de esta

forma, permite la normalización de la hemostasia. Sin embargo, aunque la administración de plaquetas puede ser beneficiosa en pacientes con hemorragias mayores asociadas a abciximab, no existen recomendaciones sobre la cantidad requerida para revertir su efecto antiplaquetario.

- La situación es diferente en el caso del tirofiban o la eptifibatida. Como estos fármacos sufren una eliminación renal significativa, se puede esperar que la función plaquetaria basal de los pacientes con una función renal normal vuelva a la normalidad en las primeras 4-8 horas después de interrumpir la infusión. Cuando sea necesario revertir la inhibición plaquetaria de forma inmediata, la infusión plaquetaria puede ser insuficiente debido a la gran cantidad de moléculas libres circulantes. La suplementación con plasma rico en fibrinógeno puede ayudar a restablecer la agregación plaquetaria^{90,91}.

Los fármacos antitrombóticos no pueden reintroducirse hasta que se haya obtenido un control estricto de la hemorragia, al menos durante 24 horas. En caso de úlcera péptica, la reintroducción del tratamiento antiplaquetario (cualesquiera que sean el fármaco o la combinación farmacológica utilizados) debe asociarse a inhibidores de la bomba de protones.

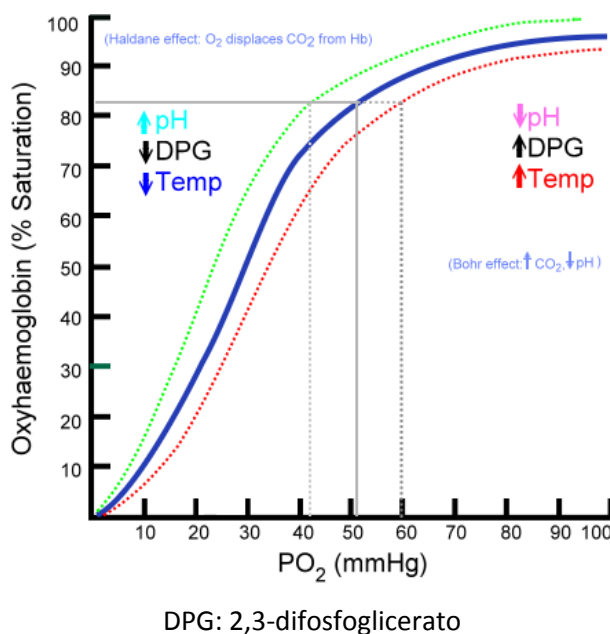
1.5.7 Impacto de la transfusión sanguínea

Se puede requerir una transfusión sanguínea para controlar la anemia y el deterioro hemodinámico. Sin embargo, su eficacia real y su seguridad en el contexto de los SCA son controvertidas.

La transfusión sanguínea ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes ancianos con infarto de miocardio cuyo hematocrito sea $< 30\%$, y podría ser útil para hematocrito en un $30-33\%$ ⁹². No se ha probado la utilidad de la transfusión sanguínea para valores más altos de hematocrito. En otro estudio, la transfusión sanguínea mejoró el resultado clínico a 1 mes en pacientes con IAMCEST, cuando se realizó con valores basales de hemoglobina $< 12 \text{ g/dl}$ ⁹³. Sin embargo, en el mismo estudio, la transfusión se asoció a un incremento del riesgo de muerte, infarto de miocardio e isquemia persistente en pacientes con SCASEST. De forma similar, en un metaanálisis que incluyó a más de 24.000 pacientes con SCA, la transfusión sanguínea se asoció a un resultado clínico más pobre, incluso después de ajustarla a las características basales y a los procedimientos realizados en el hospital⁸⁰. En un metaanálisis más reciente, se informó de un 20% de aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron transfusiones⁹⁴.

El mecanismo por el que la transfusión sanguínea puede asociarse a un resultado adverso no es del todo conocido. Se ha propuesto la posibilidad de que esté relacionado con las alteraciones en los eritrocitos, el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno, la activación inmunitaria debida a la infusión de un tejido no propio, la biología del óxido nítrico y la baja tasa de ácido 2,3-difosfoglicerato de la sangre almacenada (estos eritrocitos presentan gran avidéz por el óxido nítrico y por el oxígeno (Figura 16), pudiendo empeorar la isquemia del paciente cuando se transfunden)⁹⁵⁻⁹⁹. El aumento de la duración de almacenamiento de la sangre transfundida se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad. Además, la transfusión de sangre se asocia con una mayor tasa de infecciones, reacciones inmunitarias, y sobrecarga de volumen^{51,56,100}. El riesgo de resultados adversos es dependiente de la dosis, y aumenta con el número creciente de unidades transfundidas.

Figura 16. Curva de disociación de la hemoglobina



En conjunto, la información sobre la eficacia y las indicaciones de las transfusiones sanguíneas tiene que ser considerada de forma crítica. En los casos de anemia leve a moderada (hematocrito > 25% o valores de hemoglobina > 7 g/dl), la transfusión sanguínea puede asociarse a un riesgo aumentado de muerte a los 30 días y debe evitarse cuando la anemia sea bien tolerada hemodinámicamente. Por debajo de estos valores de hematocrito y hemoglobina, la transfusión sanguínea sí está recomendada⁸⁰.

1.5.8 Recomendaciones para la prevención de las complicaciones hemorrágicas

La prevención de las hemorragias se ha convertido en un objetivo tan importante como la prevención de los episodios isquémicos. En el estudio OASIS-5, las diferencias en la mortalidad entre los dos grupos se asoció, casi en su totalidad, a la reducción de las hemorragias en el grupo de fondaparinux. Por lo tanto, la evaluación del riesgo en los pacientes con SCASEST tiene que dirigirse tanto a las complicaciones tromboticas como a las hemorrágicas.

La prevención de las hemorragias incluye la elección de los fármacos más seguros, las dosis más apropiadas (teniendo en cuenta la edad, el sexo, el peso corporal y el ACr), una duración del tratamiento antitrombótico reducida, el uso de la combinación de fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios, de acuerdo con las indicaciones probadas.

En los pacientes con SCA a los que se practica una ICP como método de revascularización, una proporción considerable de los episodios hemorrágicos están relacionados con la zona de acceso vascular. El empleo de la arteria radial, en vez de la femoral, para la ICP se asocia a una reducción de las complicaciones hemorrágicas de un 50-60%, sin comprometer, de manera significativa, el éxito de la intervención¹⁰¹. No está claro si esto conduce a una mejora de la supervivencia o no. Además, se debe evitar cualquier retraso innecesario en la planificación de un procedimiento invasivo, ya que puede prolongar el tiempo en el que el paciente se halla en riesgo de hemorragia.

La evaluación del riesgo hemorrágico individual de cada paciente es clave a la hora de decidir la mejor estrategia de tratamiento. Dicho riesgo aumenta con dosis elevadas o excesivas de fármacos antitrombóticos, con la duración del tratamiento, con la combinación de diversos fármacos antitrombóticos, con los cambios entre distintos fármacos anticoagulantes, con la edad avanzada, con la función renal reducida, con el bajo peso corporal, con el sexo femenino y con los procedimientos invasivos, entre otros.

Se debe optar por los fármacos, combinaciones farmacológicas y procedimientos no farmacológicos (acceso vascular) con evidencia de presentar un menor riesgo hemorrágico en los pacientes de alto riesgo.

1.5.9 Datos de hemorragias en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) pertenece al Área del Corazón del Benchmarking Club, un grupo de hospitales españoles que compara anualmente sus resultados con el objetivo de buscar áreas de mejora. En los resultados del año 2009 se objetivó que los pacientes sometidos a ICP (la mayoría con SCA) ingresados en el área de corazón del HGUGM presentaron una tasa de hemorragia bruta (mayor y menor) de 12,5%, que superaba la media de los hospitales del Club (9,5%) y la media nacional (8,6%). Sin embargo, debe matizarse que la tasa de hemorragias reportada por cada centro depende estrechamente del grado de codificación hospitalaria (los análisis se realizan basados en el Conjunto Mínimo de Básico de Datos) y que el HGUGM es uno de los más exhaustivos en la codificación de diagnósticos y complicaciones del Club de Benchmarking.

1.6 Justificación

A la luz de la información previa y las evidencias disponibles, los Servicios de Farmacia y de Cardiología del HGUGM idearon una estrategia común con el fin de reducir la tasa de complicaciones hemorrágicas en los pacientes con SCA.

Para ello, se diseñó un estudio de intervención cuyo objetivo principal fue analizar la calidad de la utilización de la terapia antitrombótica en el hospital y diseñar e implantar estrategias de seguridad que permitiesen reducir las complicaciones hemorrágicas en pacientes con SCA basadas en los siguientes puntos:

1. Actualización de los protocolos vigentes en el hospital con inclusión de las últimas recomendaciones sobre prevención de hemorragias publicadas en las guías de práctica clínica de las principales organizaciones de Cardiología.
2. Revisión pormenorizada de los protocolos vigentes en el hospital con el objetivo de detectar situaciones que pudiesen favorecer la sobredosificación con fármacos antitrombóticos.
3. Implantación de herramientas encaminadas a favorecer la individualización terapéutica con fármacos antitrombóticos.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La optimización del tratamiento antitrombótico del SCA, de acuerdo con una serie de medidas generales y con el ajuste, según las características individuales del paciente, debería incidir en una disminución de sangrados durante la fase hospitalaria.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo primario

Mejorar la seguridad de la terapia antitrombótica en los pacientes con SCA reduciendo las hemorragias mediante la implantación de medidas para optimizar su uso.

2.2.2 Objetivos específicos

1. Reducir la incidencia de sobredosificación de fármacos antitrombóticos
2. Aumentar el empleo de fármacos con un perfil de seguridad más favorable en cuanto a la aparición de hemorragias
3. Reducir el porcentaje de combinaciones de fármacos antitrombóticos de mayor riesgo hemorrágico
4. Desarrollar estrategias de individualización farmacoterapéutica encaminadas a la mejora de la seguridad de los fármacos antitrombóticos

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Para el análisis del impacto de las medidas de intervención implantadas, se diseñó un estudio pseudoexperimental retrospectivo con evaluación pre-postintervención.

3.2 Población de estudio y ámbito de estudio

Los listados de pacientes diagnosticados de SCA fueron proporcionados por el Archivo del hospital, gracias al registro y codificación del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta hospitalaria de todos los pacientes ingresados.

3.2.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes adultos diagnosticados de SCA, ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) y tratados con algún fármaco antitrombótico, tras el comienzo del episodio isquémico.

3.2.1 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes sometidos a cirugía de bypass aorto-coronaria (CBAC), debido a la alta incidencia de hemorragias graves observada en esta población. Dichas hemorragias son inherentes a la cirugía y difíciles de evitar con las medidas de intervención propuestas. Además, en la mayoría de los estudios publicados, el análisis de estas hemorragias se realiza de forma independiente, con el fin de no sobreestimar la prevalencia total de sangrados.

3.2.2 Ámbito de estudio

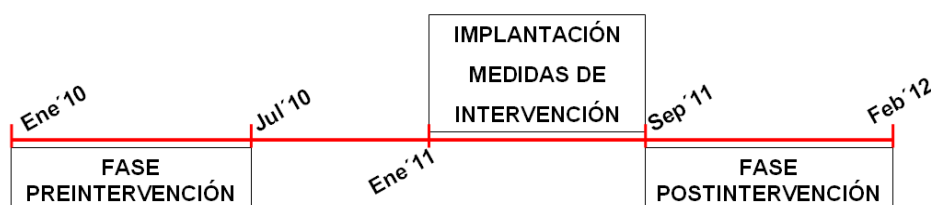
El HGUGM es un complejo hospitalario público, dependiente de la Comunidad Autónoma de Madrid, que se compone de 22 edificios y de aproximadamente 1.400 camas. Dicho hospital atiende a un área de salud hasta ahora integrada por 317.905 habitantes, y se distingue por ser un centro sanitario de referencia para múltiples especialidades médicas, entre ellas la Cardiología.

El Servicio de Cardiología cuenta con un laboratorio de hemodinámica con capacidad de funcionamiento las 24 horas del día, razón por la que muchos pacientes son trasladados al HGUGM desde otros hospitales para la realización de coronariografías e ICP.

3.3 Periodo de estudio

En la fase preintervención (PRE) se incluyeron todos los pacientes ingresados por SCA entre enero de 2010 y julio de 2010 y, en la fase postintervención (POST), los ingresados entre septiembre de 2011 y febrero de 2012 (Figura 17).

Figura 17. Cronograma de trabajo



En un primer momento, el estudio fue diseñado para que los pacientes del grupo POST fuesen los ingresados durante los mismos meses que los de la fase PRE, pero del año 2011 (enero de 2011 a julio de 2011). Sin embargo, debido al retraso en la implantación de las medidas de intervención, la fase POST no pudo comenzar hasta septiembre del 2011.

3.4 Medidas de intervención

Las medidas de intervención fueron implantadas entre los meses de enero de 2011 a agosto de 2011. Dichas medidas consistieron en:

1. Optimización del tratamiento antitrombótico, con el fin de evitar episodios de sobredosificación. Para ello, se compararon las recomendaciones recogidas en los protocolos de tratamiento vigentes con las recomendaciones de las fichas técnicas y guías clínicas de los fármacos antitrombóticos incluidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Fármacos antitrombóticos revisados

Antiagregantes	Anticoagulantes	Fibrinolíticos
Ácido acetilsalicílico	Heparina no fraccionada	Tenecteplasa
Clopidogrel	Enoxaparina	
Prasugrel	Bivalirudina	
Inhibidores del receptor GP IIb/IIIa: - Abciximab - Tirofiban - Eptifibatida	Fondaparinux	

2. Actualización de los protocolos vigentes en el hospital con inclusión de las últimas recomendaciones sobre prevención de hemorragias publicadas en las guías de práctica clínica de las principales organizaciones de Cardiología (ACC/AHA, ESC y SEC) y consensuadas entre los Servicios de Cardiología y de Farmacia del hospital. Las recomendaciones que conviene destacar son las siguientes:

- El empleo de fondaparinux en pacientes de alto riesgo hemorrágico debido a la menor tasa de sangrados encontrada en los ensayos clínicos que lo compararon con la enoxaparina.
- La inclusión de bivalirudina en la guía del hospital, como tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo hemorrágico que vayan a ser sometidos a una estrategia invasiva precoz o urgente.
- El empleo restringido y provisional de bivalirudina junto con abciximab. El uso sistemático de la combinación de bivalirudina más un IGP-IIb/IIIa fue estudiada únicamente en el ensayo ACUITY, y lo que se comprobó fue que la tasa de acontecimientos hemorrágicos no mejoraba en comparación con la bivalirudina en monoterapia (5,3%, frente a 3,0%; $p < 0,001$).
- Durante la fase de actualización de los protocolos, el ticagrelor no había sido comercializado en nuestro país por lo que su inclusión en la guía del hospital no pudo ser evaluada.

3. La medida del peso corporal antes del inicio de la terapia antitrombótica y la obligatoriedad de su registro en la historia clínica para garantizar su disponibilidad a cualquier profesional sanitario.

El peso de los pacientes encamados o de los que no podían permanecer de pie fue establecido a través de una balanza de la casa Hill-Rom[®] acoplada a una grúa LIKO[®] modelo VIKING[®] de la

misma marca comercial, ambas adquiridas para llevar a cabo este estudio (Figura 18 y 19). Dicha grúa fue implantada el 15 de mayo de 2011 en la Unidad Coronaria del HGUGM.

Como una opción alternativa, se aconsejó a los profesionales sanitarios que, a falta de un método apropiado para la determinación exacta del peso corporal, lo preguntasen directamente al paciente o a sus familiares antes de que el médico o el enfermero lo calcularan de manera aproximada.

Figura 18. Grúa LIKO[®], modelo VIKING[®] de la casa comercial Hill-Rom[®]



Figura 19. Báscula para la medida del peso corporal para la grúa VIKING¹⁹



Los fármacos utilizados para el tratamiento del SCA y que se dosifican según el peso corporal son:

- ✓ Abciximab
- ✓ Tirofiban
- ✓ Eptifibatida
- ✓ Heparina no fraccionada
- ✓ Enoxaparina
- ✓ Bivalirudina
- ✓ Tenecteplasa

Todas las medidas de intervención propuestas fueron comunicadas al resto de profesionales sanitarios implicados en el cuidado de estos pacientes en sesiones clínicas y pases de visita.

3.5 Recogida de datos

La base de datos para la recogida de la información fue diseñada tomando como modelo la utilizada para el estudio EPICOR (“Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in Acute Coronary Syndrome patients”)¹⁰² e incluyó 365 variables. Dicha base de datos fue creada con el programa Microsoft Office Access® 2003.

Para las variables cualitativas, se añadió la opción “Desc” (que significa “valor desconocido”).

3.5.1 Variables del estudio

- *Características demográficas:* Fecha de nacimiento, sexo, talla (cm), peso corporal (Kg), sección de Cardiología en la que ingresó el paciente (Unidad Coronaria o unidad de hospitalización no intensiva de Cardiología).
- *Factores de riesgo cardiovascular:* Hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus (No, sí, tipo de diabetes), condición de fumador (No, sí, exfumador >1 - <2 años, exfumador 2 a 14 años, exfumador ≥ 15 años) y antecedentes familiares de enfermedad coronaria.
- *Historia médica/comorbilidades:* Angina crónica, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular (FA), accidente isquémico transitorio (AIT)/ACV, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), cáncer, ICP previa, CBAC previa, insuficiencia renal crónica, anemia crónica, EPOC, arteriografía coronaria diagnóstica de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática grave, historia de varices esofágicas, antecedentes de sangrado, otras condiciones médicas.
- *Tratamiento crónico previo:* Antiagregantes plaquetarios (AAS, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, otros), anticoagulantes (acenocumarol, dabigatrán etexilato, otros), otro tratamiento cardiovascular (betabloqueantes, IECA/ARA-II, estatinas, diuréticos, otros), otros fármacos (protector gástrico y AINEs).

- *Atención prehospitalaria:* Fecha y hora del inicio de los síntomas, fecha y hora de la atención prehospitalaria, clase de atención prehospitalaria recibida (ECG, medicación y/u hospitalización en un centro previo); fecha y hora del ingreso en el HGUGM.
- *Características del SCA:* Clasificación del SCA (SCACEST, SCASEST, indeterminado).
- *Datos analíticos:* Creatinina sérica inicial (mg/dl), creatinina sérica pico (mg/dl), hemoglobina inicial (g/dl), hematocrito inicial (%), confirmación de marcadores de necrosis miocárdica.
- *Procedimientos diagnósticos y terapéuticos:* Características y resultados del cateterismo diagnóstico (vía de acceso, número de vasos afectados) y de la ICP (tipo de ICP: primaria, de rescate, facilitada, otra; número de vasos dilatados, número de stents, clase de stents: convencionales o recubiertos; número de vasos satisfactoriamente revascularizados; número de cateterismos).
- *Evolución hospitalaria:* Reinfarto, angina postinfarto, ictus, ICC, shock cardiogénico, taquicardia ventricular/ fibrilación ventricular (TV/FV), fibrilación auricular/ taquicardia supraventricular (FA/TSV).
- *Sangrados: Características y consecuencias:* Fecha y hora del sangrado, relación con el procedimiento médico, compromiso hemodinámico, clasificación según BARC (BARC 1, BARC 2, BARC 3a, BARC 3b, BARC 3c, BARC 5), localización del sangrado, nivel de hemoglobina antes y después del sangrado, necesidad de transfusión sanguínea, cantidad de unidades transfundidas y tipo de componente celular transfundido (hematíes, plaquetas y/o plasma), otras medidas necesarias para el control de la hemorragia.
- *Destino del paciente:* Fecha y hora del destino, clase de destino: alta domiciliaria, éxitus o traslado a otro hospital.
- *Tratamiento farmacológico desde el inicio del episodio isquémico:* Fecha de inicio/fin, dosis de bolo y de mantenimiento de los fármacos antiagregantes (AAS, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, abciximab, tirofiban, eptifibatida), anticoagulantes (HNF, enoxaparina, fondaparinux, bivalirudina), fibrinolíticos (tenecteplasa), otros

tratamientos cardiovasculares (betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, IECA/ARA-II, diuréticos) y otros (protector gástrico y AINEs).

3.5.2 Aclaraciones

- La EPOC se contabilizó también como enfermedad pulmonar crónica.
- Las posibilidades de tratamiento del SCA fueron:
 - a) SCASEST: tratamiento conservador o estrategia invasiva de revascularización mediante la realización de una ICP.
 - b) SCACEST: estrategia de reperfusión mediante la realización de una ICP o la administración de fibrinólisis. En este caso, para determinar la estrategia terapéutica más empleada, se consideró la realizada en primer lugar. *Ejemplo*: En el caso de un paciente al que se le realiza una ICP de rescate debido a una fibrinólisis fallida, el método de reperfusión que se consideró, como el elegido, fue la fibrinólisis.
- Se definió tratamiento conservador a la no realización de coronariografía diagnóstica.
- Se definió sangrado con compromiso hemodinámico al sangrado asociado a hipotensión que requirió sobrecarga de volumen para su control.
- Se registraron todos los fármacos administrados al paciente desde el inicio del episodio isquémico, es decir, si un paciente había sido trasladado desde otro hospital, también se registró la medicación recibida en el primer hospital.
- Para el cálculo del ACr se utilizó la fórmula de MDRD4-IDMS.

3.6. Evaluación de la idoneidad de las prescripciones

Para evaluar la idoneidad de las prescripciones se tomaron las siguientes pautas de tratamiento recogidas en las fichas técnicas y guías de manejo del SCA elaboradas por las principales sociedades científicas:

- **Ácido acetilsalicílico**

El AAS es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas patologías. En el caso del SCA, se recomiendan dosis iniciales de 160-325 mg de AAS masticable, no entérico, para minimizar el retraso en la inhibición de la COX-1, y continuar con dosis de mantenimiento de 75-150 mg diaria. Si no es posible la administración del AAS por vía oral, se dispone de una presentación intravenosa de 900 mg comercializada. La dosis intravenosa de 900 mg equivale a

500 mg de AAS oral, por tanto, se debe utilizar media ampolla de AAS intravenoso como dosis de choque para el tratamiento del SCA (que equivale a 250 mg de AAS oral).

- Clopidogrel

La adecuación de las prescripciones de clopidogrel fue más difícil de establecer por la divergencia de recomendaciones encontrada en la bibliografía. A pesar de que la pauta posológica recomendada sea una dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg se aconseja, cada vez más, iniciar con dosis de 600 mg y sólo disminuir la dosis de carga a 300 mg en pacientes de alto riesgo hemorrágico. Por este motivo, el diseño retrospectivo del estudio no fue el más adecuado para establecer la idoneidad de las prescripciones de clopidogrel.

Según las últimas guías publicadas en 2011 por la ESC, se recomienda administrar 600 mg (o 300 mg adicionales, si ya se ha administrado una dosis de carga de 300 mg) a aquellos pacientes programados para la realización de una estrategia de reperfusión invasiva.

A pesar de esta dificultad, toda la información relacionada con la dosificación fue recogida en la base de datos con el propósito de poder describir cuál es la práctica de prescripción habitual, no con intención de juzgar si la indicación por la que fue prescrito el clopidogrel o la dosis utilizada habían sido las correctas o no.

- Prasugrel

La Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital incluyó este nuevo antiagregante en la guía farmacoterapéutica a principios de 2011. La indicación para su utilización fue la del tratamiento del SCA en pacientes menores de 75 años y con un peso corporal superior a 60 Kg que fueran a ser sometidos a una ICP y que cumpliesen alguna de las siguientes condiciones:

- Pacientes con diabetes mellitus
- Pacientes que se sometan a una nueva ICP después de una trombosis o re-estenosis del stent, y que hayan estado en tratamiento con clopidogrel
- Administración de una dosis de carga con prasugrel debido a su rápido inicio de acción, en pacientes que se sometan a una ICP no electiva, pero continuando el tratamiento de mantenimiento con clopidogrel

La pauta habitual es una dosis de bolo de 60 mg seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg cada 24 horas. En los pacientes mayores de 75 años y/o con un peso inferior a 60 Kg es necesario reducir la dosis a la mitad (5 mg cada 24 horas).

- Abciximab

El abciximab es un potente antiagregante plaquetario intravenoso utilizado en la ICP como tratamiento adicional a la antiagregación oral con AAS y una tienopiridina. La pauta posológica recomendada es 0,25 mg/Kg (bolo) seguido de una perfusión intravenosa de 0,125 mcg/Kg/min durante 12 horas hasta un máximo de 10 mcg/min. Dada su potencia, es un fármaco con estrecho margen terapéutico por el alto riesgo de producir hemorragias.

- Tirofiban

El IGP-IIb/IIIa más empleado en el hospital es el abciximab. Dicho fármaco, en la mayoría de ocasiones, es prescrito justo antes de realizar la ICP, mientras que el tirofiban suele ser iniciado unas horas antes de que el paciente sea sometido a una ICP no electiva y, por norma general, es suspendido tras la finalización del cateterismo (Tabla 14).

Tabla 14. Esquema de dosificación de tirofiban

Peso del paciente (Kg)	Mayoría de los pacientes		Insuficiencia renal grave	
	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h)	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5

88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

- Eptifibatida

La eptifibatida está indicada en combinación con heparina en pacientes con SCASEST y la dosis recomendada es un bolo intravenoso de 180 microgramos/Kg administrado lo antes posible tras el diagnóstico, seguido por una perfusión continua de 2 microgramos/Kg/min durante un período de hasta 72 horas hasta el alta hospitalaria. Si se practica una ICP durante el tratamiento con eptifibatida, se debe continuar la perfusión durante las siguientes 20-24 horas. La dosis de mantenimiento se debe reducir a 1 microgramo/Kg/min en pacientes con ACr \geq 30 - < 50 ml/min.

- Heparina no fraccionada

a) Para el tratamiento del SCA se recomienda administrar una dosis de HNF ajustada al peso, consistente en un bolo inicial de 60-70 U/kg hasta un máximo de 5.000 U, seguido de una infusión inicial de 12-15 U/kg/h hasta un máximo de 1.000 U/h. Este régimen es el que se recomienda en la actualidad por ser el que, con mayor probabilidad, puede alcanzar los valores diana de TTPa.

b) Heparina no fraccionada durante la ICP

La HNF puede ser empleada también en bolo antes de la ICP y, en el caso de los pacientes tratados con abciximab, su uso es obligatorio. La dosis dependerá del tiempo de coagulación activado (TCA). Si es menor de 200 segundos se deberá administrar un bolo antes del comienzo del procedimiento, utilizando el siguiente algoritmo:

- TCA < 150 segundos: administrar 70 U/kg
- TCA = 150-199 segundos: administrar 50 U/kg

El bolo inicial de HNF no debe exceder las 7.000 U.

Si, tras la administración del bolo inicial de HNF, el TCA es < 200 segundos, se pueden administrar bolos adicionales de 20 U/kg. Si el TCA continúa por debajo de los 200 segundos, se deberán administrar bolos adicionales de 20 U/kg hasta alcanzar un TCA \geq 200 segundos.

- Enoxaparina

El dato del peso corporal junto con la edad, la función renal y el tipo de SCA (SCASEST frente a SCACEST) son imprescindibles para una correcta dosificación de la enoxaparina (Tabla 15).

Tabla 15. Esquema de dosificación de la enoxaparina

Edad	SCASEST	SCACEST
< 75 años	1 mg/Kg/12h s.c	Bolo 30 mg i.v seguido de 1 mg/Kg/12h s.c (Las primeras 2 dosis s.c. no deben exceder los 100 mg)
	Si ACr < 30 ml/min: 1 mg/Kg/24h s.c	Si ACr < 30 ml/min: Bolo 30 mg i.v y ampliar intervalo a 1 mg/Kg/24h s.c
> 75 años	1 mg/Kg/12h s.c	No administrar bolo de 30 mg i.v Reducir dosis 0,75 mg/Kg/12h s.c (Las primeras 2 dosis s.c. no deben exceder los 75 mg)
	Si ACr < 30 ml/min: 1 mg/Kg/24h s.c	Si ACr < 30 ml/min: No administrar bolo de 30 mg i.v y ampliar intervalo a 0,75 mg/Kg/24 h s.c

ACr: aclaramiento de creatinina; i.v: intravenosa; s.c: subcutánea

- Fondaparinux

Una de las medidas de intervención fue la inclusión del fondaparinux en la guía farmacoterapéutica del hospital, como alternativa a la enoxaparina en el tratamiento del SCASEST en pacientes de alto riesgo hemorrágico. Este nuevo anticoagulante ha demostrado reducir la incidencia de hemorragias mayores en el estudio OASIS-5, por lo que estaría especialmente indicado en pacientes con factores de riesgo asociados al desarrollo de

sangrados. Por el contrario, su uso se contraindica si el ACr es menor de 20 ml/min. La dosificación es de 2,5 mg cada 24 horas administrado por vía subcutánea.

- Bivalirudina

Para comprobar la adecuación de la dosis, se utilizó la Tabla 16 proporcionada por el laboratorio fabricante.

Tabla 16. Esquema de dosificación de la bivalirudina

Peso del paciente (Kg)	Bolus inicial 0,75 mg/kg (ml)	Perfusión Función renal normal 1,75 mg/kg/hora (ml/h)	Perfusión en insuficiencia renal moderada (ACr 30-59ml/min) 1,4 mg/kg/h (ml/h)
43-47	6,8	15,8	12,6
48-52	7,5	17,5	14,0
53-57	8,3	19,3	15,4
58-62	9,0	21,0	16,8
63-67	9,8	22,8	18,2
68-72	10,5	24,5	19,6
73-77	11,1	25,9	21,0
78-82	12,0	28,0	22,4
83-87	12,8	29,8	23,8
88-92	13,5	31,5	25,2
93-97	14,3	33,3	26,6
98-102	15,0	35,0	28,0
103-107	15,8	36,8	29,4
108-112	16,5	38,5	30,8
113-117	17,1	39,9	32,2
118-122	18,0	42,0	33,6

123-127	18,8	43,8	35,0
128-132	19,5	45,5	36,4
133-137	20,3	47,3	37,8
138-142	21,0	49,0	39,2

ACr: aclaramiento de creatinina

- **Tenecteplasa:** para evaluar la adecuación de la dosis de la tenecteplasa, se utilizó el siguiente esquema:

- 30 mg si < 60 Kg
- 35 mg si 60-70 Kg
- 40 mg si 70-80 Kg
- 45 mg si 80-90 Kg
- 50 mg si \geq 90 Kg

3.7 Clasificación de hemorragias

Para la clasificación de hemorragias, se utilizó la nueva clasificación propuesta por *The Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (Tabla 11). No fue registrado ningún sangrado tipo BARC 4 debido a la exclusión de los pacientes sometidos a CBAC.

A su vez, fueron definidas dos clases de hemorragias: las no clínicamente relevantes y las clínicamente relevantes. Para que un sangrado fuese considerado clínicamente relevante (hemorragia mayor) debía cumplir un $\text{BARC} \geq 3$ ^{103,104}.

3.8 Plan de trabajo

El Archivo del hospital proporcionó los listados de los pacientes diagnosticados de SCA e ingresados durante los dos periodos. Para el estudio de cada paciente se consultaron las siguientes fuentes de información disponibles en la Intranet del hospital y/o en el Archivo:

- La historia clínica en papel
- La historia clínica electrónica
- Los datos analíticos recogidos en el programa Modulab[®]
- La relación de los fármacos prescritos, dato contenido en el programa de prescripción informatizada Prescriplant[®]

Los episodios de sangrado, por norma general, quedan recogidos en la historia clínica en papel. Fueron excluidos todos los pacientes en los que no pudo comprobarse la presencia de sangrado por no disponer de la historia clínica en papel (a pesar de haber sido solicitada al Archivo hasta un máximo de 3 veces).

En los pacientes de la fase PRE se realizaron las siguientes actividades:

1. Establecimiento de las cifras de adecuación de las prescripciones con antitrombóticos, según los protocolos de tratamiento vigentes durante ese período.
2. Número de complicaciones hemorrágicas y clasificación de las mismas, según la definición BARC.
3. Cálculo del número de episodios de sobredosificación con antitrombóticos. El intervalo de dosis recomendado se estableció según lo aprobado en la ficha técnica del medicamento y según lo recomendado en las guías clínicas. Por encima de este intervalo, se consideró el paciente que había sido sobredosificado.
4. Determinación de aquellos factores independientes de riesgo presentes en el paciente según el registro GRACE: edad, sexo, peso, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, anemia crónica, SCACEST, ICP, uso de IGP-IIb/IIIa, antecedentes de sangrado y vía de acceso femoral para la realización del cateterismo.
5. Determinación del número de pacientes, cuyo peso corporal había sido medido antes del inicio de la terapia antitrombótica.

En la fase POST se revisaron los mismos puntos 1, 2, 3, 4 y 5 de la fase PRE.

3.9 Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta que la tasa de hemorragia bruta en el Servicio de Cardiología del HGUGM era del 12,5% según el informe del Área del Corazón del Benchmarking Club 2009, era necesario incluir alrededor de 600 pacientes en cada grupo (fase PRE y fase POST) para que una disminución de esta tasa, en al menos un 40%, nos proporcionase un valor $\alpha = 5\%$ y una potencia $(1 - \beta) = 80\%$. Dicho cálculo se realizó con el programa estadístico Epidat 3.1.

La tasa promedio de ingresos por SCA en el HGUGM se estima en 3 episodios diarios. Por lo que 600 pacientes podrían ser reclutados en 6 meses de estudio.

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos del estudio fue el de alcanzar una reducción de las complicaciones hemorrágicas en, al menos, un 40%. Se fijó este valor teniendo en cuenta varios aspectos:

- El porcentaje de disminución de sangrado obtenido con los nuevos fármacos antitrombóticos en los ensayos clínicos aleatorizados (reducción del sangrado entre un 30-50% según el fármaco empleado).
- La extrapolación de dichos resultados a la práctica asistencial habitual. El porcentaje de hemorragias suele aumentar debido a la subestimación de la verdadera incidencia de los sangrados en los ensayos clínicos aleatorizados (los estrictos criterios de exclusión rechazan a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar hemorragias: ancianos, insuficiencia renal...).
- El empleo de otras medidas de intervención para lograr disminuir las complicaciones hemorrágicas: medida del peso corporal antes del inicio de la terapia antitrombótica, y aumento de la adecuación de las pautas de tratamiento en relación a los protocolos aprobados.

Es importante señalar que el valor del 40% no fue establecido por ser el mínimo para que la disminución del sangrado fuese considerada clínicamente relevante. Reducciones menores también podrían ser significativas según la prevalencia de hemorragias encontrada en nuestra población.

3.10 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 18 para Windows, SPSS, Chicago, IL, EE.UU).

Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas fueron expresadas como medias con su desviación estándar.

Aquellas variables numéricas, con distribución no normal, se presentaron mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75). El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

3.10.1 Comparación de medias

Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student para variables cuantitativas, analizadas entre grupos distintos de pacientes clasificados según un punto de corte, si la

variable era cuantitativa, o un valor determinado, en el caso de ser cualitativa. Para el evolutivo de datos en un mismo paciente se utilizó el test t de Student para muestras apareadas.

Se valoró la significancia estadística de la diferencia tomada como nivel de significación α (p) menor de 0,05 con una prueba bilateral para rechazar la hipótesis nula y establecer los intervalos de confianza.

3.10.2 Comparación de proporciones o frecuencias (variables no continuas)

La comparación de una variable cualitativa en diferentes muestras se realizó analizando la diferencia de proporciones entre los grupos de dicha variable o de las frecuencias observadas y esperadas para comprobar si se cumplía la hipótesis nula. Se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson y la razón de verosimilitud, utilizando el mismo límite de significación estadística que para la comparación de variables continuas ($p \leq 0,05$).

En el caso de tablas de contingencia de 2x2, si la muestra era de gran tamaño, una alternativa a la chi-cuadrado fue la corrección de Yates y, si el tamaño muestral era pequeño, aplicamos la prueba exacta de Fisher (el programa opta automáticamente por el test adecuado).

Para conocer el grado de asociación de 2 variables dicotómicas, basado en el test chi-cuadrado, se aplicó el coeficiente Phi que oscila entre 0 y 1 de la asociación mínima a la máxima y el riesgo relativo que mide el grado de asociación de dos variables dicotómicas.

Asimismo, se procedió a realizar un análisis multivariante mediante regresión logística para estudiar el impacto de la intervención controlando los posibles factores de confusión.

3.11 Consideraciones éticas

El estudio contó con la autorización del Comité de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica del hospital.

El objetivo del estudio fue evaluar la calidad de la prescripción del médico y establecer un conjunto de medidas de intervención exclusivamente educativas. No se esperaba ningún riesgo adicional para ninguna de las dos cohortes de pacientes del estudio.

La realización de este estudio no conllevó la toma de muestras adicionales a las que se realizaron para el diagnóstico, y tampoco se realizó ningún cambio de tratamiento que el médico responsable del paciente no hubiera indicado.

Fue un estudio de mejora asistencial basado en evidencias científicas y organizativas que no se llevan a cabo de manera sistemática en la práctica clínica rutinaria, lo que puede traducirse en un incremento de riesgo para los pacientes. Las actividades dedicadas a la mejora de los cuidados médicos y la reducción de riesgos conocidos mediante medios no investigacionales son parte connatural y esencial de la actividad clínica de cada médico y no exigen información específica a los pacientes ni consentimiento informado.

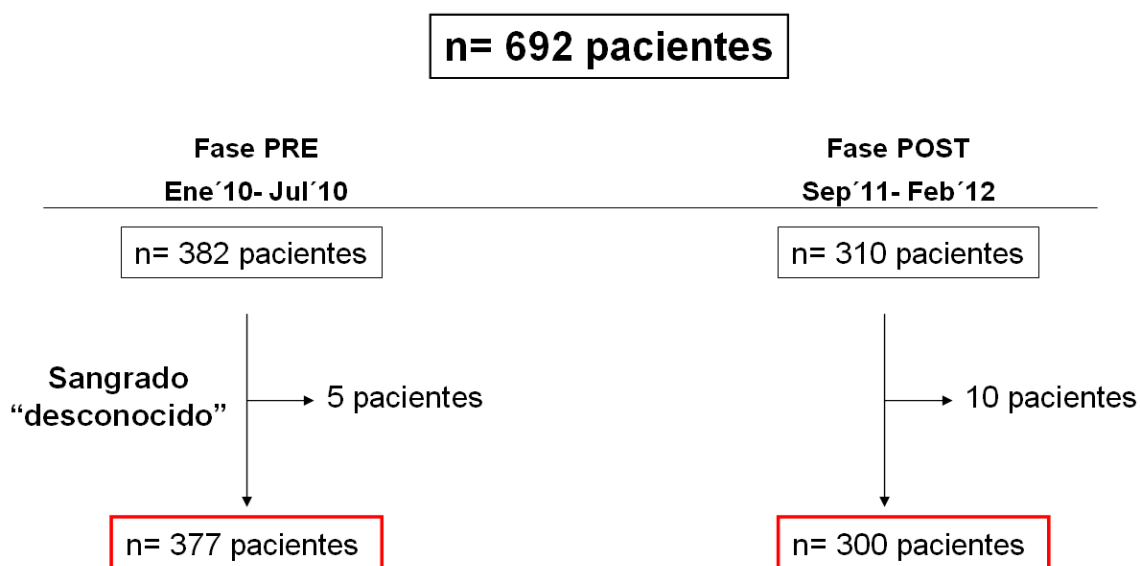
La información que se recogió para comprobar el éxito del programa fue utilizada de acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se incluyeron 692 pacientes en el estudio; 382 en la fase PRE y 310 en la fase POST. En total, 15 pacientes tuvieron que ser excluidos al no estar disponible la historia clínica en papel y no poder comprobarse con certeza la aparición de hemorragias durante el ingreso. Por tanto, el tamaño muestral final fue de 377 pacientes en la fase PRE y de 300 en la fase POST (Figura 20).

Figura 20. Tamaño muestral del estudio



4.1 Características basales de las dos cohortes de pacientes

4.1.1 Características demográficas

Las características demográficas de los pacientes incluidos en las dos cohortes del estudio se describen en la Tabla 17. Ambos grupos fueron homogéneos para todas las variables.

La edad media de diagnóstico, en ambos grupos de pacientes, se situó alrededor de los 67 años y la incidencia de SCA fue mayor en los hombres que en las mujeres (70/30).

En cuanto al registro del dato de la altura y del peso corporal, en la fase PRE, dicho registro se realizó en un 13,8% y en un 67,4% de los pacientes, respectivamente, mientras que, en la fase POST, estos porcentajes aumentaron a un 51,3% ($p<0,001$) y a un 88,7% ($p<0,001$).

La mayoría de los pacientes fueron ingresados en la Unidad Coronaria para el control del episodio agudo y, una vez estabilizados, fueron trasladados a una unidad de hospitalización de cuidado no intensivo de Cardiología. En la fase POST, se observó un menor porcentaje de pacientes tratados en la Unidad Coronaria (78,0%, frente a 63,0%; $p < 0,001$).

Tabla 17. Características demográficas de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Edad (años) media \pm DE	67,2 \pm 13,8	67,6 \pm 13,4	0,067
Sexo n (%)			0,794
Hombre	266 (70,6)	208 (69,3)	
Mujer	111 (29,4)	92 (30,7)	
Talla (cm) media \pm DE	164,2 \pm 14,8	167,0 \pm 8,5	0,097
Peso (Kg) media \pm DE	75,4 \pm 13,7	77,2 \pm 15,0	0,153
Lugar de ingreso n (%)			<0,001
Coronaria	294 (78,0)	189 (63,0)	
Unidad no intensiva de Cardiología	75 (19,9)	111 (37,0)	
Otro	8 (2,1)	0	

DE: desviación estándar

4.1.2 Factores de riesgo cardiovascular

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular de ambas poblaciones se recoge en la Tabla 18. La mayoría de pacientes presentaba uno o más factores de riesgo cardiovascular. El factor más prevalente en los dos periodos de estudio fue la hipertensión arterial (63,2%), seguido de la hipercolesterolemia (58,8%) y del tabaquismo (32,1%).

La mayoría de pacientes con diabetes mellitus presentaban una diabetes tipo 2 (23,5%) y, de los pacientes que se declararon exfumadores, la mayor proporción de ellos llevaba entre 2 y 14 años sin fumar (19,5%).

Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE	FASE POST	p
--	-----------------	------------------	----------

	n= 377	n= 300	
Hipertensión arterial n (%)	240 (63,7)	208 (69,3)	0,142
Hipercolesterolemia n (%)	212 (56,2)	186 (62,0)	0,151
Diabetes mellitus n (%)	110 (29,2)	80 (26,7)	0,525
Tipo 2	87 (23,1)	72 (24,0)	0,849
Tipo 1	13 (3,4)	5 (1,7)	0,234
Desc	10 (2,7)	3 (1,0)	0,203
Fumador n (%)			0,244
No	141 (37,4)	129 (43,0)	
Exfumador	105 (27,8)	77 (25,7)	
Sí	125 (33,2)	92 (30,7)	
Desc	6 (1,6)	2 (0,7)	
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica n (%)	39 (10,3)	36 (12,0)	0,577

Desc: valor desconocido

4.1.3 Historia médica/ comorbilidades

Ambos grupos de pacientes fueron homogéneos en cuanto a la mayoría de variables (Tabla 19). De todas las comorbilidades registradas, la mayoría de ellas estaban relacionadas con una enfermedad coronaria previa:

- Enfermedad coronaria diagnosticada por coronariografía: 23,3%
- Angina crónica: 21,6%
- ICP previa: 20,7%
- Infarto de miocardio: 17,9%
- CBAC previa: 5,9%

En cuanto al resto de antecedentes, el porcentaje de aparición fue menor del 10%.

Si se compara la fase PRE con la fase POST, sólo fue detectado un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio en la fase PRE (22,0%, frente a 12,7%; $p=0,002$). Sin embargo, dicha variable no ha sido asociada a un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas en la bibliografía.

Tabla 19. Historia médica/comorbilidades de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Angina crónica n (%)	88 (23,3)	58 (19,3)	0,244
Infarto de miocardio n (%)	83 (22,0)	38 (12,7)	0,002
Enfermedad coronaria diagnosticada por coronariografía n (%)	97 (25,7)	61 (20,3)	0,119
ICP previa n (%)	80 (21,2)	60 (19,7)	0,688
CBAC previa n (%)	26 (6,9)	14 (4,7)	0,290
ICC n (%)	19 (5,0)	26 (8,7)	0,084
FA n (%)	36 (9,6)	32 (10,7)	0,725
AIT/ACV n (%)	18 (4,8)	17 (5,7)	0,729
Enfermedad vascular periférica n (%)	26 (6,9)	21 (7,0)	0,921
Anemia crónica n (%)	19 (5,0)	12 (4,0)	0,647
IRC n (%)	33 (8,8)	35 (11,7)	0,261
Enfermedad pulmonar crónica n (%)	30 (8,0)	35 (11,7)	0,135
EPOC n (%)	25 (6,7)	27 (9,0)	0,315
Cáncer n (%)	35 (9,3)	31 (10,3)	0,744
Enfermedad hepática grave n (%)	4 (1,1)	7 (2,3)	0,320
Historia de varices esofágicas n (%)	2 (0,5)	0	0,582
Úlcera péptica n (%)	23 (6,1)	10 (3,3)	0,139
Antecedentes de sangrado n (%)	20 (5,3)	9 (3,0)	0,200

ACV: accidente cardiovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CBAC: cirugía de bypass aortocoronaria; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ICP: intervención coronaria percutánea; IRC: insuficiencia renal crónica

4.1.4 Tratamiento farmacológico previo

La mayoría de los pacientes tomaba algún fármaco de forma habitual antes del ingreso. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones de estudio (Tabla 20).

En ambas poblaciones, el grupo de fármacos prescrito con mayor frecuencia antes del ingreso fueron las estatinas (42,4%), seguido de los IECA/ARA-II (39,3%) y de los antiagregantes plaquetarios (37,8%). Se observó un empleo nulo o muy reducido de los nuevos antiagregantes plaquetarios (sólo un paciente en tratamiento con prasugrel en la fase POST) y de los nuevos anticoagulantes orales (ningún paciente con dabigatrán etexilato).

La familia de fármacos más empleada para la protección gástrica fueron los inhibidores de la bomba de protones en ambos grupos de pacientes (29,1%), mientras que los antagonistas de los receptores H2 sólo se utilizaron en un 4,3% de los enfermos.

Tabla 20. Tratamiento farmacológico previo de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Antiagregantes previos n (%)	146 (38,7)	110 (36,7)	0,639
AAS	132 (35,0)	92 (30,7)	0,266
Ticlopidina	1 (0,3)	1 (0,3)	0,582
Clopidogrel	50 (13,3)	32 (10,7)	0,363
Prasugrel	0	1 (0,3)	0,909
Anticoagulantes previos n (%)	30 (8,0)	26 (8,7)	0,848
Acenocumarol	29 (7,7)	24 (8,0)	0,999
Dabigatrán etexilato	0	0	-
Otros anticoagulantes	1 (0,3)	2 (0,7)	0,843
Tratamiento cardiovascular previo n (%)	260 (69,0)	206 (68,7)	1,000
Betabloqueantes	108 (28,6)	71 (23,7)	0,170
IECA/ARA-II	142 (37,7)	124 (41,3)	0,373
Estatinas	155 (41,1)	132 (44,0)	0,499
Diuréticos	78 (20,7)	55 (18,3)	0,503
Otros tratamientos cardiovasculares	125 (33,2)	80 (26,7)	0,082
Inhibidores bomba protones previo n (%)	116 (30,8)	81 (27,0)	0,323

Antagonistas H2 previo n (%)	18 (4,8)	11 (3,7)	0,606
AINEs previo n (%)	8 (2,1)	4 (1,3)	0,632

4.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico más frecuente en ambos grupos fue el SCASEST (60,9%). No se observaron diferencias, estadísticamente significativas, entre las dos cohortes en cuanto al diagnóstico (Tabla 21). Se detectó un pequeño porcentaje de pacientes (4,2% y 0,7%) en el que el SCA, según la información registrada en la historia clínica, no pudo ser clasificado en ninguna de las dos categorías. El diagnóstico final de la mayoría de ellos fue un infarto de miocardio, pero en la historia clínica no quedó reflejado si dicho infarto fue un IAMCEST o un IAMSEST.

Tabla 21. Diagnóstico al ingreso de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
SCASEST n (%)	237 (62,9)	179 (59,7)	0,441
SCACEST n (%)	124 (32,9)	119 (39,7)	0,081
Indeterminado n (%)	16 (4,2)	2 (0,7)	0,008

4.1.6 Datos analíticos

En cuanto a los datos analíticos de los pacientes incluidos en el estudio, no se observaron diferencias entre los dos grupos (Tabla 22).

Tabla 22. Datos analíticos de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Creatinina inicial (mg/dl) media ± DE	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,915
Creatinina pico (mg/dl) media ± DE	1,2 ± 0,9	1,1 ± 0,6	0,255
Hemoglobina inicial (g/dl) media ± DE	14,1 ± 3,0	14,0 ± 1,8	0,442
Hematocrito inicial (%) media ± DE	42,5 ± 5,1	42,0 ± 5,3	0,312

DE: desviación estándar

4.2 Tratamiento

4.2.1 Atención prehospitalaria

Alrededor de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido algún tipo de atención médica antes de ingresar en nuestra institución (55,2%), bien en un centro de atención primaria, en una UVI móvil o en otro hospital (cerca del 20% de los pacientes de cada grupo provenían de otros hospitales) (Tabla 23).

Tabla 23. Atención prehospitalaria recibida de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Atención prehospitalaria n (%)	201 (53,3)	173 (57,7)	0,161
Medicación n (%)	190 (50,4)	171 (56,7)	0,103
ECG n (%)	189 (50,1)	166 (55,3)	0,205
Hospitalización en otro centro n (%)	81 (21,5)	60 (20,0)	0,706

ECG: electrocardiograma

4.2.2 Reperusión miocárdica en SCACEST

En cuanto al método de reperusión preferido en los pacientes con SCACEST, la ICP primaria fue la estrategia empleada más frecuentemente en ambos grupos de enfermos (Tabla 24). Los fibrinolíticos se emplearon principalmente en los pacientes trasladados desde hospitales comarcales que no disponían de laboratorio de hemodinámica para la realización de una ICP.

Tabla 24. Reperusión miocárdica en las dos poblaciones de estudio diagnosticadas de SCACEST

	FASE PRE n= 124	FASE POST n= 119	p
ICP n (%)	84 (68,9)	96 (81,4)	0,107
Fibrinólisis n (%)	35 (28,2)	22 (18,5)	
Ningún tratamiento de reperusión n (%)	5 (4,0)	1 (0,8)	

ICP: intervención coronaria percutánea

4.2.3 Coronariografía y revascularización coronaria

En el caso de los pacientes diagnosticados de SCASEST, la estrategia de revascularización coronaria más utilizada en ambas cohortes de pacientes fue la ICP (72,6%) (Tabla 25).

Tabla 25. Tratamiento empleado en las dos poblaciones de estudio diagnosticadas de SCASEST

	FASE PRE n= 237	FASE POST n= 175	p
ICP n (%)	172 (72,6)	127 (72,6)	0,912
Tratamiento conservador n (%)	65 (27,4)	48 (27,4)	

ICP: intervención coronaria percutánea

En relación a las características de la coronariografía y de la ICP realizada a todos los pacientes (SCACEST y SCASEST), ambos grupos fueron homogéneos en todas las variables (Tabla 26). En un 71,6% de los pacientes la realización de un único cateterismo fue suficiente para la resolución de la obstrucción coronaria.

Si se compara la fase PRE con las fase POST, se observa un empleo más frecuente de la vía femoral para la realización del cateterismo en la fase PRE, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (55,9%, frente al 47,6%; $p=0,082$) (Tabla 26).

Tabla 26. Empleo de la coronariografía y de la ICP en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Cateterismo diagnóstico cardíaco n (%)	348 (92,3)	274 (91,3)	0,749
Vía del cateterismo n (%)			0,082
Femoral	193 (51,2)	131 (43,7)	
Radial	152 (40,3)	138 (46,0)	
Otra	2 (0,5)	1 (0,3)	
Desc	1 (0,3)	4 (1,3)	
Número de cateterismos n (%)			0,098
1	277 (73,5)	208 (69,3)	
2	51(13,5)	56 (18,7)	

Desc	20 (5,3)	10 (3,3)	
ICP n (%)	299 (79,3)	240 (80,0)	0,900

Desc: valor desconocido; ICP: intervención coronaria percutánea

4.2.4. Tratamiento farmacológico

4.2.4.1 Fármacos antitrombóticos

4.2.4.1a Antiagregantes plaquetarios

El 100% de los pacientes fue tratado con antiagregantes plaquetarios y, de éstos, la mayoría recibió doble antiagregación. La combinación más utilizada fue AAS con clopidogrel, mientras que el prasugrel fue empleado únicamente en la fase POST y sólo en un 3,3% de los pacientes. (Tabla 27).

En cuanto a la prescripción de IGP-IIb/IIIa, el abciximab fue el IGP-IIb/IIIa más empleado en los dos grupos de estudio. La utilización de abciximab y eptifibatida fue similar en ambas cohortes, mientras que el porcentaje de pacientes con tirofiban fue menor en la fase POST (3,2%, frente a 0,7%; $p=0,044$) (Tabla 27).

4.2.4.1b Anticoagulantes

Prácticamente la totalidad de los pacientes fueron tratados con anticoagulantes (93,2%). El fármaco más prescrito fue la HNF (73,7%) y su prescripción aumentó de forma significativa en la fase POST ($p=0,02$). En la mayor parte de los pacientes, la HNF se empleó en forma de bolos intracoronarios para la realización del cateterismo. El porcentaje de enfermos con enoxaparina disminuyó de manera significativa en la fase POST (61,3%, frente a 43,3%; $p<0,001$) a favor de un mayor número de pacientes en tratamiento con fondaparinux (1,6%, frente a 28,3%; $p<0,001$). El empleo de bivalirudina disminuyó en la fase POST (8,8%, frente a 3,3%; $p=0,007$) (Tabla 27).

4.2.4.1c Fibrinolíticos

La tenecteplasa fue el fármaco prescrito en todos los pacientes en los que se realizó fibrinólisis y sin diferencias significativas entre las dos poblaciones de estudio (Tabla 27).

Tabla 27. Distribución de las prescripciones de antitrombóticos en los dos grupos de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Antiagregantes plaquetarios n (%)	377 (100)	300 (100)	-
AAS	364 (96,6)	294 (98,0)	0,369
Ticlopidina	1 (0,3)	0	0,909
Clopidogrel	358 (95,0)	297 (99,0)	0,006
Prasugrel	0	10 (3,3)	0,001
IGP-IIb/IIIa			
Abciximab	86 (22,8)	73 (24,3)	0,709
Tirofiban	12 (3,2)	2 (0,7)	0,044
Eptifibatida	1 (0,3)	1 (0,3)	0,582
Anticoagulantes n (%)	345 (91,5)	286 (95,3)	0,071
HNF	264 (70,0)	235 (78,3)	0,019
Enoxaparina	231 (61,3)	130 (43,3)	<0,001
Fondaparinux	6 (1,6)	85 (28,3)	<0,001
Bivalirudina	33 (8,8)	10 (3,3)	0,007
Fibrinolíticos: Tenecteplasa n (%) (en pacientes diagnosticados de SCACEST)	35 (28,2)	22 (18,5)	0,101

AAS: ácido acetilsalicílico, HNF: heparina no fraccionada; IGP-IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

4.2.4.1d Comparación del tratamiento antitrombótico empleado en las dos cohortes de pacientes en función del diagnóstico

Si se desglosa la información del tratamiento antitrombótico prescrito en función del diagnóstico del paciente (Tabla 28), resulta que:

- El uso de clopidogrel aumentó en la fase POST, especialmente en los pacientes diagnosticados de SCACEST (94,9%, frente a 100,0%; p=0,006).
- El prasugrel fue utilizado de manera exclusiva en los pacientes con SCACEST de la fase POST.

- El abciximab se empleó principalmente en pacientes de alto riesgo isquémico (diagnosticados de SCACEST) y su uso aumentó en los pacientes con SCACEST incluidos en la fase POST en comparación con los de la fase PRE (29,0%, frente a 41,2%; $p=0,006$).
- La inclusión en la guía del hospital del fondaparinux, como anticoagulante de elección en los pacientes con SCACEST, repercutió en la disminución, estadísticamente significativa, del uso de la enoxaparina, mientras que el porcentaje de prescripciones de este último anticoagulante en el tratamiento del SCACEST fue similar en ambos grupos (47,6%, frente a 42,0%; $p=0,46$).
- El uso de la bivalirudina disminuyó en la fase POST, especialmente en los pacientes diagnosticados de SCACEST (19,4%, frente a 7,6%; $p=0,013$).

Tabla 28. Distribución de las prescripciones de fármacos antitrombóticos según el diagnóstico en las dos poblaciones de estudio

	SCACEST		p	SCASEST		p
	PRE n=124	POST n=119		PRE n=237	POST n=179	
Antiagregantes plaquetarios n (%)	124 (100,0)	119 (100,0)	-	237 (100,0)	179 (100,0)	-
AAS	119 (96,0)	118 (99,2)	0,234	230 (97,0)	174 (97,2)	0,842
Ticlopidina	1 (0,8)	0	0,983	0	0	-
Clopidogrel	119 (96,0)	116 (97,5)	0,763	225 (94,9)	179 (100,0)	0,006
Prasugrel	0	10 (8,4)	0,003	0	0	-
IGP-IIb/IIIa						
Abciximab	36 (29,0)	49 (41,2)	0,006	45 (19,0)	22 (12,3)	0,088
Tirofiban	2 (1,6)	0	0,050	10 (4,2)	1 (0,6)	0,050
Eptifibatida	1 (0,8)	0	0,983	0	1 (0,6)	0,888
Anticoagulantes n (%)	108 (87,1)	110 (92,4)	0,247	223 (94,1)	175 (97,8)	0,114
HNF	82 (66,1)	92 (77,3)	0,073	174 (73,4)	142 (79,3)	0,200
Enoxaparina	59 (47,6)	50 (42,0)	0,458	165 (69,6)	80 (44,7)	<0,001
Fondaparinux	0	3 (2,5)	0,231	6 (2,5)	82 (45,8)	<0,001
Bivalirudina	24 (19,4)	9 (7,6)	0,013	4 (1,7)	1 (0,6)	0,554
Fibrinolíticos: Tenecteplasa n (%)	35 (28,2)	22 (18,5)	0,101	0	0	-

AAS: ácido acetilsalicílico; HNF: heparina no fraccionada; IGP-IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

4.2.4.2 Número de fármacos antitrombóticos empleados

Se observó la utilización de un mayor número de fármacos antitrombóticos en la fase POST (3,73 de fármacos en la fase PRE, frente a 3,89 de fármacos en la fase POST; $p=0,02$) debido al menor porcentaje de pacientes tratados con 1 (1,9%, frente a 0%; $p=0,047$) y 2 fármacos (7,7%, frente a 4,0%; $p=0,066$) y a un mayor porcentaje de pacientes tratados con 4 (42,7%, frente a 50,3%; $p=0,057$) en la fase POST.

Si se diferencian los datos en función del tipo de diagnóstico, los pacientes con SCACEST estuvieron tratados con un mayor número de fármacos antitrombóticos que los de SCASEST, independientemente del periodo de estudio (alrededor de un 30% de los pacientes con SCACEST estuvieron tratados con 5 o más fármacos antitrombóticos frente al 15% de los diagnosticados de SCASEST; $p<0,001$). Por otro lado, en la fase POST, un mayor porcentaje de enfermos con SCASEST fue tratado con 4 o más fármacos (el 73,1%, frente al 62,4%, $p=0,028$) pero no con 5 o más fármacos (12,8% frente a 16,7%; $p=0,356$).

4.2.4.3 Otros fármacos

El porcentaje de pacientes con tratamiento cardiovascular concomitante fue similar en ambos grupos. Se utilizaron dosis elevadas de estatinas en un 80,5% de los pacientes. La pauta de estatina más empleada fue la atorvastatina 80 mg (Tabla 29).

Los IBP fueron los protectores gástricos más empleados en ambas poblaciones (86,9%). El empleo de los IBP aumentó de manera significativa en la fase POST (79,6%, frente al 94,0%; $p<0,001$), mientras que el uso de los antagonistas de los receptores H2 disminuyó en dicho periodo (29,2%, frente a 6,3%; $p<0,001$). Los AINEs fueron prescritos a un grupo reducido de pacientes en ambas cohortes (5,5%) (Tabla 29).

Tabla 29. Distribución de las prescripciones de otros fármacos en los dos grupos de estudio

	FASE PRE	FASE POST	p
	n= 377	n= 300	

Tratamiento cardiovascular n (%)			
Betabloqueantes	327 (86,7)	251 (83,7)	0,311
IECA/ARA-II	305 (80,9)	251 (83,7)	0,406
Estatinas	358 (95,0)	287 (95,7)	0,084
Atorvastatina 80 mg	305 (80,9)	240 (80,0)	0,844
Diuréticos	102 (27,1)	75 (25,0)	0,605
Bloqueantes de los receptores de calcio	72 (19,1)	119 (39,7)	<0,001
Otros tratamientos n (%)			
IBP	300 (79,6)	282 (94,0)	<0,001
Antagonistas de los receptores H2	110 (29,2)	19 (6,3)	<0,001
AINEs	18 (4,8)	19 (6,3)	0,474

4.3 Complicaciones cardiológicas

No se observaron diferencias, estadísticamente significativas, entre las dos cohortes de pacientes en la incidencia hospitalaria de complicaciones cardiológicas (Tabla 30). La complicación más frecuente en ambas poblaciones fue la TV/FV (7,5%), seguida de la FA/TSV (5,5%) y del shock cardiogénico (4,4%).

Tabla 30. Complicaciones cardiológicas durante el ingreso en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Reinfarto n (%)	5 (1,3)	0	0,121
Angina postinfarto n (%)	14 (3,7)	5 (1,7)	0,171
ICC n (%)	19 (5,0)	6 (2,0)	0,060
Shock cardiogénico n (%)	13 (3,4)	17 (5,7)	0,228
TV/FV n (%)	33 (8,8)	17 (5,7)	0,168
FA/TSV n (%)	21 (5,6)	16 (5,3)	0,972
ACV n (%)	1 (0,3)	0	0,909

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular

4.4 Complicaciones hemorrágicas

4.4.1 Factores de riesgo hemorrágicos

En la Tabla 31 se recogen las variables consideradas factores de riesgo asociados al desarrollo de hemorragias. Ambas poblaciones fueron homogéneas en cuanto a todas las variables.

Tabla 31. Factores de riesgo hemorrágico presentes en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Edad (años) media ± DE	67,2 ± 13,8	67,6 ± 13,4	0,067
Sexo n (%)			0,794
Mujer	111 (29,4)	92 (30,7)	
Peso (Kg) media ± DE	75,4 ± 13,7	77,2 ± 15,0	0,153
Diabetes mellitus n (%)	110 (29,2)	80 (26,7)	0,525
IRC n (%)	33 (8,8)	35 (11,7)	0,261
Tratamiento antitrombótico previo n (%)			0,123
Antiagregantes plaquetarios n (%)	146 (38,7)	110 (36,7)	
Anticoagulantes n (%)	30 (8,0)	26 (8,7)	
Antecedentes de sangrado n (%)	20 (5,3)	9 (3,0)	0,200
Uso de IGP-IIb/IIIa n (%)	99 (26,3)	76 (25,3)	0,853
ICP n (%)	299 (79,3)	240 (80,0)	0,900
Vía del cateterismo n (%)			0,082
Radial	152 (40,3)	138 (46,0)	
Femoral	193 (51,2)	131 (43,7)	
Otra	2 (0,5)	1 (0,3)	
Desc	1 (0,3)	4 (1,3)	
Anemia crónica n (%)	19 (5,0)	12 (4,0)	0,647
Diagnóstico de SCACEST n (%)	122 (32,4)	118 (39,3)	0,071

DE: desviación estándar; Desc: valor desconocido; ICP: intervención coronaria percutánea; IGP-IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa; IRC: insuficiencia renal crónica; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

4.4.2 Incidencia, clasificación y características de los sangrados

Los sangrados fueron las complicaciones no isquémicas más frecuentes en el manejo de pacientes con SCA en las dos poblaciones de estudio (27,5%).

Si se desglosan los porcentajes de hemorragias según la clasificación BARC, observamos que el tipo de hemorragia más prevalente en ambas cohortes de pacientes fue BARC 1 (47,3% del total de hemorragias) (Tabla 32).

Tabla 32. Sangrados totales y distribución de sangrados según clasificación BARC

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300
Hemorragias totales n (%)	119 (31,6)	67 (22,3)
<i>Según clasificación BARC</i>		
BARC 1 n (%)	57 (15,1)	31 (10,3)
BARC 2 n (%)	46 (12,2)	28 (9,3)
BARC 3a n (%)	6 (1,6)	4 (1,3)
BARC 3b n (%)	8 (2,1)	4 (1,3)
BARC 3c n (%)	1 (0,3)	0
BARC 5 n (%)	1 (0,3)	0

BARC: *The Bleeding Academic Research Consortium*

La incidencia de sangrados relacionados con el procedimiento médico en la fase PRE fue del 24,1%, mientras que, tras la implantación de las medidas de intervención, la incidencia fue del 18,3% (RR:0,76; p=0,084). En el caso de los sangrados con compromiso hemodinámico, las incidencias PRE y POST fueron del 2,7% y 1,3% respectivamente (RR:0,50; p=0,354) (Tabla 33).

En cuanto a la localización del sangrado, la más frecuente fue la relacionada con el punto de acceso vascular (22,8%). No se observó ningún sangrado intracraneal en ninguna de las dos cohortes de pacientes. En la fase POST, se redujeron todas las hemorragias independientemente de la localización. La incidencia de sangrados genitourinarios alcanzó una mayor disminución que, además, fue estadísticamente significativa (reducción del 92,0%; p=0,007), seguida de los de localización gastrointestinal (Tabla 33).

Tabla 33. Características de los sangrados en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Sangrado relacionado con procedimiento médico n (%)	91 (24,1)	55 (18,3)	0,084
Sangrado con compromiso hemodinámico n (%)	10 (2,7)	4 (1,3)	0,354
Localización n (%)			
Gastrointestinal	16 (4,2)	6 (2,0)	0,156
Genitourinario	14 (3,7)	1 (0,3)	0,007
Intracraneal	0	0	-
Punto de acceso vascular	86 (22,8)	56 (18,7)	0,222
Otra localización	17 (4,5)	12 (4,0)	0,893

4.4.3 Relevancia clínica de los sangrados y necesidad de transfusiones sanguíneas

4.4.3a Relevancia clínica de los sangrados

En ambos grupos, la mayoría de los episodios de sangrado fueron no clínicamente relevantes (Tabla 34).

Tabla 34. Sangrados según relevancia clínica

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300
Sangrados no clínicamente relevantes n (%)	103 (27,3)	59 (19,7)
Sangrados clínicamente relevantes n (%)	16 (4,2)	8 (2,7)

4.4.3b Necesidad de transfusión sanguínea

La necesidad de transfusión sanguínea con cualquier componente sanguíneo fue menor en el grupo de intervención. Sin embargo, ninguna reducción alcanzó la significación estadística. (Tabla 35).

Tabla 35. Necesidad de transfusión sanguínea en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Necesidad de transfusión sanguínea n (%)	14 (3,7)	10 (3,3)	0,955
Transfusión de hematíes	13 (3,5)	10 (3,3)	0,895
Nº de unidades transfundidas de hematíes por paciente (media)	3,2	2,4	0,633
Transfusión de plaquetas	2 (0,5)	1 (0,3)	0,842
Nº de unidades transfundidas de plaquetas por paciente (media)	1	1	1
Transfusión de plasma	2 (0,5)	0	0,582
Nº de unidades transfundidas de plasma por paciente (media)	4	0	-

4.4.4 Sangrados según diagnóstico

Si se diferencia el porcentaje de hemorragias según el diagnóstico de SCACEST o SCASEST (Tabla 36), observamos que:

- En la fase PRE, los pacientes con SCASEST fueron los que presentaron una tasa mayor de sangrados (32,5%, frente al 23,4% de los pacientes con SCACEST).
- La implantación de las medidas de intervención tuvo un mayor impacto en la reducción de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes con SCASEST (reducción del 33,2%; $p=0,022$) que de los enfermos con SCACEST (reducción no estadísticamente significativa).
- Si se desglosan los resultados en función de la significación clínica de los sangrados, se observa que, en los pacientes con SCACEST, el porcentaje de ambos tipos de sangrado en la fase POST no se ve alterado con respecto a la fase PRE.

Tabla 36. Porcentaje de hemorragias, según el diagnóstico, en las dos poblaciones de estudio

<i>Hemorragias totales n (%)</i>	FASE PRE	FASE POST	p
SCASEST (n=237 y n=175)	77 (32,5)	38 (21,7)	0,022
SCACEST (n=124 y n=119)	29 (23,4)	26 (21,8)	0,894
<i>Hemorragias según significancia clínica n (%)</i>			
SCASEST (n=237 y n=175)			
Sangrados no clínicamente relevantes	70 (29,5)	35 (20,0)	0,037

Sangrados clínicamente relevantes	7 (3,0)	3 (1,7)	0,628
SCACEST (n=124 y n=119)			
Sangrados no clínicamente relevantes	25 (20,1)	23 (19,3)	0,998
Sangrados clínicamente relevantes	4 (3,2)	3 (2,5)	0,956

4.4.5 Sangrados según tratamiento antitrombótico

En la Tabla 37 se muestra la incidencia de sangrados en función de si el paciente había recibido o no había recibido cada uno de los fármacos antitrombóticos.

Los pacientes que recibieron el fármaco antitrombótico frente a los que no, presentaron un porcentaje de hemorragias numéricamente mayor excepto en el caso del AAS que fue menor (27,4%, frente a 31,6%). En el caso del abciximab, de la HNF y de la enoxaparina, el porcentaje de hemorragias fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con el fármaco.

Tabla 37. Incidencia de sangrados en función de si el paciente había recibido o no cada uno de los fármacos antitrombóticos

<i>Hemorragias</i> nº/nº total de pacientes en tratamiento (%)	Fármaco SÍ	Fármaco NO	p
AAS	180/658 (27,4)	6/19 (31,6)	0,197
Clopidogrel	181/656 (27,6)	5/21 (23,8)	0,894
Prasugrel	5/10 (50,0)	181/667 (27,1)	0,591
Abciximab	63/159 (39,6)	123/518 (23,7)	<0,001
Tirofiban	5/14 (35,7)	181/663 (27,3)	0,693
Eptifibatida	0/2	186/675 (27,6)	0,937
HNF	148/499 (29,7)	38/178 (21,3)	0,004
Enoxaparina	110/350 (31,4)	76/327 (23,2)	0,022
Fondaparinux	91/313 (29,1)	95/364 (26,1)	0,436
Bivalirudina	14/43 (32,6)	172/634 (27,1)	0,552
Tenecteplasa	17/57 (29,8)	169/620 (27,3)	0,795

AAS: ácido acetilsalicílico; HNF: heparina no fraccionada

4.5 Efectos de la intervención

4.5.1 Efectos sobre la adecuación de las prescripciones de fármacos antitrombóticos

4.5.1a Peso corporal

En lo que se refiere al porcentaje de pacientes que fueron pesados y tratados con fármacos antitrombóticos cuya dosificación depende del peso corporal, en todos se observó un aumento de este porcentaje en la fase POST, que fue estadísticamente significativo para el abciximab ($p=0,001$), la HNF ($p<0,001$), la enoxaparina ($p<0,001$) y la tenecteplasa ($p<0,001$) (Tabla 38).

Si se diferencian los datos en función del tipo de diagnóstico, en ambos casos se observa un aumento significativo del porcentaje de pacientes con peso conocido en la fase POST (Tabla 38).

Tabla 38. Porcentaje de pacientes pesados en las dos poblaciones de estudio

<i>Pacientes con peso conocido</i> n ^o /n ^o total de pacientes en tratamiento (%)	FASE PRE	FASE POST	p
Abciximab	65/86 (75,6)	71/73 (98,6)	<0,001
Tirofiban	5/12 (68,3)	2/2 (100,0)	0,445
Eptifibatida	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	-
HNF	195/264 (73,9)	220/235 (93,6)	< 0,001
Enoxaparina	154/231 (66,7)	119/130 (91,5)	<0,001
Bivalirudina	28/33 (84,8)	10/10 (100,0)	0,456
Tenecteplasa	20/35 (57,1)	21/22 (95,5)	<0,001
<i>Según diagnóstico</i> n ^o pacientes con peso conocido/n ^o total de pacientes con el diagnóstico (%)			
SCASEST	163/237 (68,8)	149/179 (82,1)	0,001
SCACEST	74/124 (59,7)	103/119 (86,6)	<0,001

HNF: heparina no fraccionada

4.5.1b Prescripción de dosis de fármacos antitrombóticos superiores a las recomendadas

El porcentaje de pacientes sobredosificados con fármacos antitrombóticos se redujo en un 66,3% en la fase POST (17,8%, frente a 6,0%, $p < 0,001$) (Tabla 39).

Si se desglosan los resultados según el número de fármacos prescritos en dosis superiores a las recomendadas en un mismo paciente, se observa que, en la mayoría de los pacientes sobredosificados, dicha sobredosis fue debida a la prescripción de un sólo fármaco por encima del límite recomendado, hecho que coincide en ambos periodos de estudio (Tabla 39).

En función del tipo de diagnóstico, el porcentaje de pacientes sobredosificados fue mayor en los diagnosticados de SCACEST ($p=0,014$). Tras la implantación de las medidas de intervención, el porcentaje de pacientes sobredosificados en ambos casos se redujo aproximadamente un 67% en la fase POST (Tabla 39).

El porcentaje de pacientes tratados con dosis superiores a las recomendadas de cada uno de los fármacos antitrombóticos se muestra en la Tabla 39 aunque se describirá con más detalle en el apartado titulado “4.5.2.4 Hemorragias por fármaco y adecuación de las prescripciones”

Tabla 39. Prescripción de dosis de fármacos antitrombóticos superiores a las recomendadas en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n=300	p
Pacientes sobredosificados n (%)	67 (17,8)	18 (6,0)	<0,001
Sobredosificación con 1 fármaco n (%)	50 (13,3)	16 (5,3)	<0,001
Sobredosificación con 2 fármacos n (%)	17 (4,5)	2 (0,7)	0,006
<i>Según diagnóstico nº pacientes sobredosificados/nº pacientes con ese diagnóstico (%)</i>			
SCASEST	33/237 (13,9)	8/179 (4,5)	0,002
SCACEST	31/124 (25,0)	10/119 (8,4)	0,001
<i>Según tipo de fármaco nº pacientes sobredosificados/nº pacientes en tratamiento (%)</i>			
AAS	25/364 (6,9)	14/294 (4,8)	0,331
Prasugrel	0/0	1/10 (10,0)	-
Abciximab	23/86 (23,7)	0/73 (0)	< 0,001
HNF	6/264 (2,3)	3/235 (1,3)	0,619

Bivalirudina	11/33 (33,3)	1/10 (10,0)	0,299
Enoxaparina	5/231 (2,1)	3/130 (2,3)	0,777
Tenecteplasa	1/35 (2,9)	0/22 (0)	0,813

AAS: ácido acetilsalicílico; HNF: heparina no fraccionada

4.5.2 Efectos de la intervención sobre las hemorragias

4.5.2.1 Sangrados totales

Tras la implantación de las medidas de intervención, la probabilidad de desarrollar un evento hemorrágico disminuyó desde un 31,6% hasta un 22,3%, es decir, una reducción relativa de un 29,2% con respecto a la fase PRE (IC 95%: 8,4% a 45,3%) o, lo que es lo mismo, las medidas de intervención evitaron 9,2 hemorragias por cada 100 pacientes de la fase POST (IC 95%: 2,6 a 15,9) (Tabla 40).

Tabla 40. Sangrados totales, sangrados según relevancia clínica y medidas de asociación

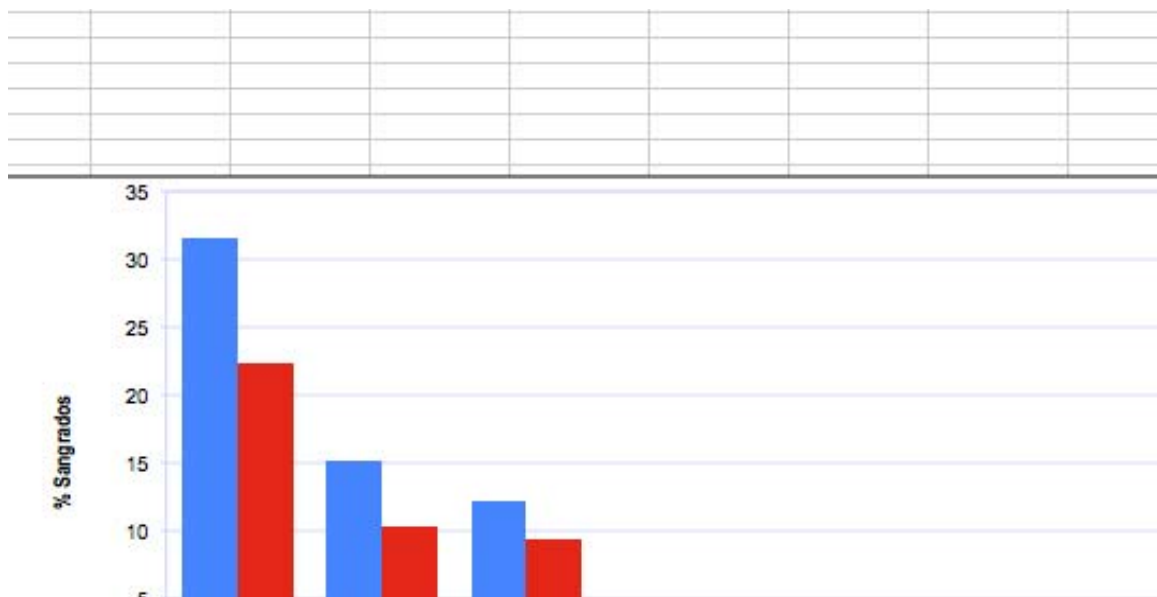
	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	RRR (%) (IC 95%)	RAR (%) (IC 95%)	OR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Hemorragias totales n (%)	119 (31,6)	67 (22,3)	29,2 (8,4 a 45,3)	9,2 (2,6 a 15,9)	0,62 (0,44 a 0,88)	11 (7 a 39)
Sangrados no clínicamente relevantes n (%)	103 (27,3)	59 (19,7)	28,0 (5 a 46)	7,7 (1 a 14)	0,65 (0,5 a 0,9)	14 (8 a 77)
Sangrados clínicamente relevantes n (%)	16 (4,2)	8 (2,7)	37,2 (45 a 73)	1,6 (1 a 4)	0,62 (0,3 a 1,5)	64 (24 a 84)

NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta de riesgo; RRR: reducción relativa de riesgo

4.5.2.2 Sangrados según la clasificación BARC

En cuanto a la distribución de los sangrados según la clasificación BARC, el porcentaje de todos los tipos de hemorragias fue menor en la fase POST (Figura 21). Sin embargo, ninguna reducción alcanzó la significación estadística.

Figura 21. Porcentaje de sangrados según la clasificación BARC en los dos grupos de estudio



Tras la implantación de las medidas de intervención, los sangrados no clínicamente relevantes se redujeron en un 27,8% con respecto a la fase PRE, y la disminución fue estadísticamente significativa ($p=0,026$). En cuanto al porcentaje de sangrados clínicamente relevantes, la incidencia de hemorragias en la fase PRE fue de 4,2% y, en la fase POST, de 2,7% (RRR: 0,63; $p=0,97$) (Tabla 40).

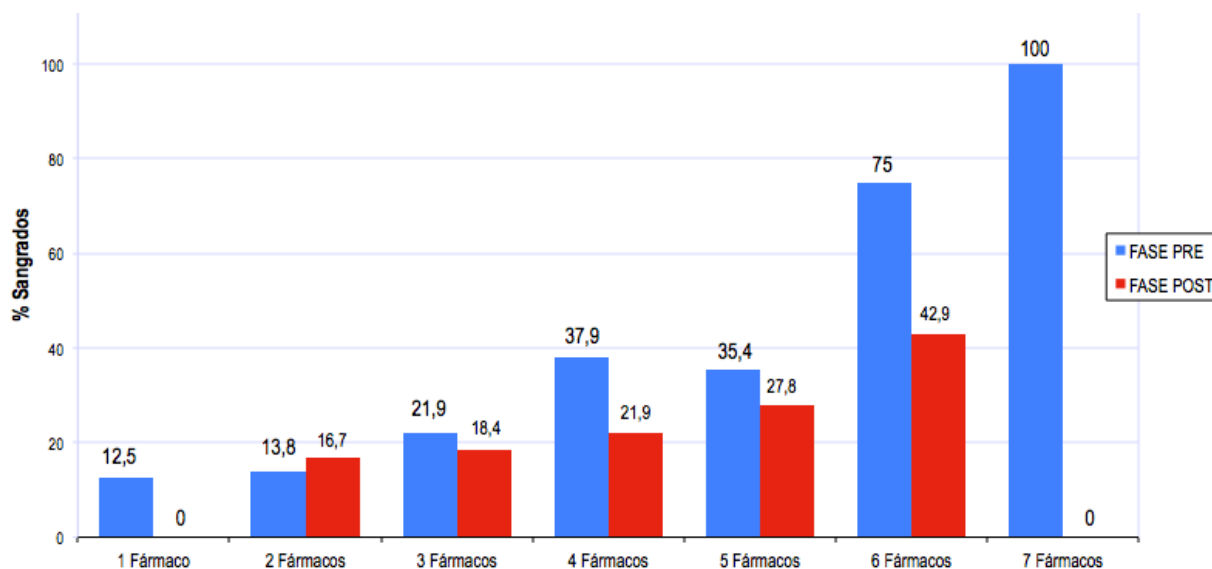
4.5.2.3 Incidencia de los sangrados en función del número de fármacos antitrombóticos prescritos

En ambas cohortes de pacientes existió una concordancia entre el número de fármacos empleados y el porcentaje de sangrados (a mayor número de fármacos, mayor porcentaje de sangrados) (Figura 22).

En la fase POST, la incidencia de hemorragias fue numéricamente menor en todos los subgrupos de pacientes, salvo en el caso de los tratados con 2 fármacos, que fue mayor (13,8%, frente al 16,7%; $p=0,804$). A pesar de que el porcentaje de pacientes tratados con 4 fármacos

fue mayor en la fase POST, la disminución de la tasa de sangrados en este grupo fue estadísticamente significativa (37,9%, frente a 21,9%; $p=0,003$) (Figura 22).

Figura 22. Asociación entre el número de fármacos antitrombóticos administrados y el desarrollo de hemorragias en los dos grupos de estudio



PRE (n)	7	29	105	161	65	8	1
POST (n)	0	12	76	151	54	7	0
p	0,047	0,066	0,517	0,057	0,876	0,938	0,910

4.5.2.4 Hemorragias por fármaco y adecuación de las prescripciones

4.5.2.4.1 Ácido acetilsalicílico

Un total de 658 pacientes fue tratado con AAS. El resto de enfermos (19 pacientes) no recibieron AAS por ser alérgicos o intolerantes al principio activo, por la no indicación de la doble antiagregación debido a un alto riesgo hemorrágico o, por el contrario, sí pudo haberse administrado el fármaco, pero la prescripción no quedó reflejada en la historia clínica.

En la fase PRE, un 31,9% de los pacientes, en tratamiento con AAS, desarrolló alguna complicación hemorrágica, frente a un 21,4% de los pacientes de la fase POST ($p=0,004$). Se detectó la prescripción de dosis de AAS superiores a las recomendadas en un 6,9% de los pacientes del grupo control debido a la administración de una dosis de carga superior. La

incidencia de pacientes sobredosificados en la fase POST fue del 4,8% (RR:0,69; p=0,331) (Tabla 41).

Por otro lado, en 10 pacientes de la fase PRE (2,8% del total de pacientes tratados con AAS) fue detectada la administración repetida de AAS en el Servicio de Urgencias, a pesar de que había sido administrada en el primer contacto médico fuera del hospital. Dicho porcentaje fue similar en la fase POST (2,7% de los pacientes).

Tabla 41. Características de las prescripciones de ácido acetilsalicílico en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 364	FASE POST n= 294	p
Sobredosificación n (%)	25 (6,9)	14 (4,8)	0,331
Carga 1000 mg	0	1 (0,3)	0,918
Carga 900 mg	4 (1,1)	0	0,194
Carga 750 mg	2 (0,5)	0	0,575
Carga 600 mg	1 (0,3)	0	0,915
Carga 500 mg	18 (5,0)	13 (4,4)	0,897
Hemorragias n (%)	116 (31,9)	64 (21,4)	0,004

4.5.2.4.2 Ticlopidina

Sólo un paciente, de todos los incluidos en el estudio y que pertenecía a la fase PRE, fue tratado con ticlopidina. La razón que motivó la prescripción de este fármaco fue la intolerancia al clopidogrel. El paciente fue correctamente dosificado y no desarrolló ningún evento hemorrágico.

4.5.2.4.3 Clopidogrel

Un total de 656 pacientes recibió clopidogrel, como antiagregante plaquetario; 358 en el grupo control y 298 en el grupo intervención. Casi la totalidad de ellos, en combinación con AAS (98,2%) (Tabla 42).

Un 31,8% de los pacientes en tratamiento con clopidogrel de la fase PRE desarrolló hemorragias, mientras que, en la fase POST, sólo se observaron en un 22,5% de los pacientes ($p=0,010$) (Tabla 42).

La dosis de carga de 600 mg fue prescrita a un 20% de los pacientes de ambos grupos mientras que el uso de la dosis de 300 mg, aumentó de manera significativa en la fase POST (43,8%, frente a 55,4%; $p=0,004$) (Tabla 42).

La casi totalidad de los pacientes con dosis de carga de 600 mg fueron sometidos a una ICP y la incidencia de hemorragias fue de la misma magnitud en ambas poblaciones (cerca del 28%). Sin embargo, en el grupo de pacientes con dosis de 300 mg, el mayor empleo de esta dosis en la fase POST, coincidió con una menor frecuencia de sangrados, aunque no estadísticamente significativa (33,8%, frente a 23,6%; $p=0,605$) (Tabla 42).

Tabla 42. Características de las prescripciones de clopidogrel en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 358	FASE POST n= 298	p
Combinación con AAS n (%)	351 (98,0)	293 (98,3)	0,977
Dosis carga 600 mg n (%)	84 (23,5)	62 (20,8)	0,471
Hemorragias	24 (28,6)	17 (27,4)	0,716
ICP	80 (95,2)	59 (95,2)	0,485
Dosis carga 300 mg n (%)	157 (43,8)	165 (55,4)	0,004
Hemorragias	53 (33,8)	39 (23,6)	0,605
ICP	128 (81,5)	139 (84,2)	0,006
Hemorragias n (%)	114 (31,8)	67 (22,5)	0,010

AAS: ácido acetilsalicílico; ICP: intervención coronaria percutánea

En cuanto a la distribución de prescripciones de clopidogrel según la dosis administrada y el diagnóstico del paciente:

- **SCACEST:** se observó un mayor empleo de la dosis de carga de 600 mg en pacientes de la fase PRE (37,8%), mientras que, en la fase POST, el empleo de la dosis de 300 mg fue superior (48,3%).
- **SCASEST:** la dosis de 600 mg se utilizó en menor medida que la dosis de 300 mg en ambas fases del estudio. El empleo de la dosis de 300 mg aumentó en la fase POST

comparado con la fase PRE (52,0%, frente a 61,5%; $p=0,072$), mientras que la dosis de 600 mg se empleó en menor medida rozando la significación estadística (16,0%, frente a 8,9%; $p=0,051$).

El empleo de la dosis de 600 mg no se relacionó con un mayor riesgo de sangrado comparado con la dosis de 300 mg, independientemente del diagnóstico del paciente. (SCASEST: porcentaje de hemorragias con dosis de 300 mg: 35,0%, frente a dosis de 600 mg: 27,8%, $p=0,544$; SCACEST: porcentaje de hemorragias con dosis de 300 mg: 31,1%, frente a dosis de 600 mg: 37,8%; $p=0,952$)

En la fase POST se observó un menor porcentaje de las hemorragias en todos los subgrupos de pacientes pero sin ser estadísticamente significativo (Tabla 43).

Tabla 43. Distribución de las prescripciones de clopidogrel según la dosis administrada y el diagnóstico del paciente en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE	FASE POST	p
SCASEST	n= 225	n= 179	
300 mg	117 (52,0)	110 (61,5)	0,072
Hemorragias	41 (35,0)	27 (24,5)	0,482
600 mg	36 (16,0)	16 (8,9)	0,051
Hemorragias	10 (27,8)	4 (25,0)	0,896
SCACEST	n= 119	n= 116	
300 mg	37 (31,1)	56 (48,3)	0,011
Hemorragias	10 (27,0)	12 (21,4)	0,710
600 mg	45 (37,8)	45 (38,8)	0,984
Hemorragias	13 (28,9)	12 (26,7)	1,000

4.5.2.4.4 Prasugrel

Ningún paciente de la fase PRE fue tratado con prasugrel y, en la fase POST, 10 pacientes. Todos ellos habían sido diagnosticados de SCACEST y recibieron de manera conjunta AAS (Tabla 44).

En lo que se refiere a la edad y al peso de los pacientes tratados con este nuevo antiagregante, todos eran menores de 75 años y 2 pesaban menos de 60 Kg (48 Kg y 56 Kg). El paciente de 56 Kg recibió una dosis de mantenimiento de 5 mg/24 h, pero el de 48 Kg: 10 mg/24 h.

En cuanto a la indicación de la prescripción, el 50% de los pacientes presentaba una reestenosis y/o trombosis del stent, un 40% diabetes mellitus y en un 40% la dosis de carga fue con prasugrel pero el mantenimiento se realizó con clopidogrel. Un 50% de los pacientes tratados con prasugrel desarrolló un evento hemorrágico (Tabla 44).

Tabla 44. Características de las prescripciones de prasugrel en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n=0	FASE POST n= 10	p
Combinación con AAS n (%)	-	10 (100,0)	-
Peso > 60 Kg n (%)	-	8 (80,0)	-
Edad < 75 años n (%)	-	10 (100,0)	-
Reestenosis y/o trombosis de stent n (%)	-	5 (50,0)	-
Diabetes mellitus n (%)	-	4 (40,0)	-
Prasugrel seguido de clopidogrel n (%)	-	4 (40,0)	-
Hemorragias n (%)	-	5 (50,0)	-

AAS: ácido acetilsalicílico

4.5.2.4.5 Abciximab

Un total de 159 pacientes fue tratado con abciximab; 86 pacientes en la fase PRE, y 73 en la fase POST. Al igual que en el resto de fármacos, se intervino sobre tres factores para conseguir una reducción de los episodios hemorrágicos asociados con el abciximab: a) la obligatoriedad de la medida del peso corporal, b) una dosificación individualizada del fármaco según el peso corporal, c) un uso restringido de la combinación de abciximab junto con la bivalirudina.

Medida del peso corporal

El porcentaje de pacientes con peso desconocido se redujo de forma significativa en la fase POST como ya se comentó en el apartado “4.5.1a Peso corporal” (24,4%, frente a 1,4%; $p < 0,001$) (Tabla 45).

Dosificación individualizada del abciximab

Durante la fase PRE, un 31,4% de los pacientes fue sobredosificado con abciximab. Al revisar los algoritmos de tratamiento del hospital, encontramos que la dosis de mantenimiento de abciximab (0,125 mcg/Kg/min durante 12 horas) se calculaba teniendo en consideración un peso estándar de 80 Kg y, por este motivo, todos los pacientes estaban siendo tratados con perfusiones estándares de abciximab (10 mcg/min). Es decir, la dosis utilizada era la máxima recomendada y todos los pacientes con un peso inferior a 80 Kg habían sido sobredosificados.

Tras este descubrimiento, una de las medidas de intervención que se realizó fue la implantación de un nuevo protocolo de administración de abciximab, que individualiza la dosis de perfusión según el peso corporal del paciente (Anexo 1). En la fase POST, el porcentaje de pacientes sobredosificados se redujo a 0% (Tabla 45).

Combinación de abciximab junto con bivalirudina

En la fase PRE, 11 pacientes fueron tratados con abciximab junto con bivalirudina, mientras que, en la fase POST, sólo 1 paciente recibió dicha combinación ($p=0,016$) (Tabla 45).

Tabla 45. Aceptación de las medidas propuestas para la mejora de la adecuación de la utilización de abciximab en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 86	FASE POST n= 73	p
Peso desconocido n (%)	21 (24,4)	1 (1,4)	< 0,001
Pacientes sobredosificados n (%)	23 (31,4)	0	< 0,001
Abciximab + bivalirudina n (%)	11 (12,8)	1 (1,4)	0,016

Resultados en la tasa de hemorragias

Tras la puesta en práctica de estas medidas de intervención, la tasa de hemorragias totales fue menor en la fase POST; sin embargo, la diferencia no alcanzó la significación estadística (45,3% en la fase PRE, frente al 32,9% en la fase POST, es decir, una disminución del 27,4%, $p=0,109$) (Tabla 46).

De igual forma, el porcentaje de todos los subtipos de hemorragias fue menor en la fase POST aunque ninguno de ellos fue estadísticamente significativo: BARC 1: reducción del 44,8%; BARC 2: 8,1%; BARC 3a: 39,1%; BARC 3b: 22,9%; BARC 5: 100,0%. No se observaron sangrados BARC 3c en ninguna de las dos cohortes del estudio (Tabla 46).

El porcentaje de pacientes que requirió transfusión sanguínea fue numéricamente menor en la fase POST, pero no estadísticamente significativo (5,8%, frente a 4,1%; $p=0,821$) (Tabla 46).

Cuando se estudiaron las complicaciones hemorrágicas según los tres factores en los que se intervino, se observó que, en la fase PRE, 9 pacientes (42,9%) del total de enfermos con peso corporal desconocido, desarrolló un evento hemorrágico, 14 (59,3%) en el grupo de pacientes sobredosificados y 8 (72,7%) en la cohorte tratada con la combinación de abciximab y bivalirudina. En la fase POST, el único episodio hemorrágico estuvo relacionado con una falta de la medida del peso corporal, mientras que no se detectó ningún sangrado en el grupo de pacientes sobredosificados ni en el único paciente tratado con abciximab y bivalirudina (Figura 23).

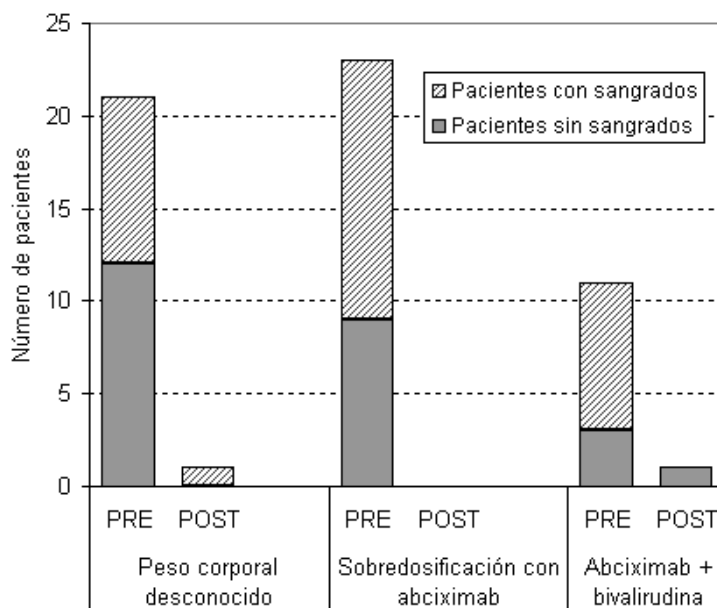
Tabla 46. Características de las hemorragias en las dos poblaciones de estudio tratadas con abciximab

	PRE n= 86	POST n= 73	p
Hemorragias totales n (%)	39 (45,3)	24 (32,9)	0,11
Clasificación de los sangrados según BARC n (%)			
BARC 1	15 (17,4)	7 (9,6)	0,84
BARC 2	18 (20,9)	14 (19,2)	
BARC 3a	2 (2,3)	1 (1,4)	
BARC 3b	3 (3,5)	2 (2,7)	
BARC 5	1 (1,2)	0	
Significancia clínica de las hemorragias n (%)			
Clínicamente no relevante	33 (38,4)	21 (28,8)	0,27
Clínicamente relevante	6 (7,0)	3 (4,1)	0,66
Necesidad de transfusión sanguínea n (%)	5 (5,8)	3 (4,1)	0,82

Transfusión de GR n (%)	5 (5,8)	1 (1,4)	0,30
Transfusión de plaquetas n (%)	1 (1,2)	2 (2,7)	0,89
Transfusión de plasma n (%)	1 (1,2)	0	0,93

GR: glóbulos rojos

Figura 23. Impacto de las intervenciones en la reducción de los eventos hemorrágicos relacionados con abciximab, de acuerdo con los tres factores en los que se intervino



4.5.2.4.6 Tirofiban

Un total de 14 pacientes fueron tratados con tirofiban; 12 pacientes en la fase PRE y 2 en la fase POST. Todos los pacientes de la fase POST tenían un peso registrado en la historia clínica, frente a un 58,3% de la fase PRE ($p=0,445$). Un 33,3% de los enfermos de la fase PRE desarrolló un evento hemorrágico, mientras que, en la fase POST, dicho porcentaje fue del 50,0% ($p=0,733$). El bajo porcentaje de enfermos tratados con tirofiban complica una adecuada interpretación de los resultados.

La casi totalidad de los pacientes incluidos en ambos grupos fueron sometidos a una ICP, tras el inicio del tirofiban (92,9%). En 6 pacientes, la perfusión comenzó en nuestra institución y en 3, comenzó extrahospitalariamente (Tabla 47).

En cuanto a la adecuación de la pauta posológica empleada (Tabla 47):

- En la fase PRE, 1 paciente recibió una dosis menor a la adecuada, según su peso corporal.
- En ambos grupos, se observó un alto porcentaje de pacientes en los que la duración de la perfusión fue menor que la recomendada (< 12 horas tras la finalización de la ICP): 58,3% y 100%.
- La función renal de todos los pacientes fue normal.

Tabla 47. Características de las prescripciones de tirofiban en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n=12	FASE POST n= 2	p
Peso desconocido n (%)	5 (41,7)	0	0,445
Condiciones de prescripción			
- Previo a la realización de la ICP n (%)	11 (91,7)	2 (100,0)	0,290
- Momento del inicio			
Inicio en nuestro hospital n (%)	7 (58,3)	1 (50,0)	0,582
Inicio extrahospitalario n (%)	3 (25,0)	1 (50,0)	0,904
Desc n (%)	2 (16,7)	0	0,640
Dosificación incorrecta n (%)			
Sobredosificación	0	0	-
Infradosificación	1 (8,3)	0	-
Duración inapropiada de la infusión n (%)			
Por exceso	0	0	-
Por defecto	7 (58,3)	2 (100,0)	0,733
Hemorragias n (%)	4 (33,3)	1 (50,0)	0,733

Desc: valor desconocido; ICP: intervención coronaria percutánea

4.5.2.4.7 Eptifibatida

Un paciente de cada grupo fue tratado con eptifibatida; los dos habían sido pesados y ninguno de ellos desarrolló un evento hemorrágico.

Ambos pacientes recibieron, de forma concomitante, HNF y la función renal fue normal. La idoneidad de la prescripción de eptifibatida del paciente de la fase PRE no pudo ser establecida, ya que ni la dosis ni la duración de la prescripción había sido registrada en la historia clínica del

enfermo. El paciente de la fase POST fue infradosificado, la dosis de bolo y la de mantenimiento fueron menores que las recomendadas, al igual que la duración de la infusión, tras la realización de la ICP (14 horas y media).

4.5.2.4.8 Heparina no fraccionada

La HNF es uno de los fármacos cuya dosificación depende del peso corporal y, tras la implantación de la balanza, el porcentaje de pacientes no pesados en tratamiento con HNF se redujo un 75,5% en la fase POST ($p < 0,001$), al igual que el porcentaje de hemorragias (reducción en un 31,6%, $p = 0,010$) (Tabla 48).

Tratamiento del SCA (Tabla 48):

- Ningún paciente del estudio fue tratado con la dosis de bolo previa a la infusión de HNF.
- De los pacientes tratados con la perfusión de HNF, un 31,6% (6 pacientes) recibió una dosis inicial > 1.000 U/h en la fase PRE; en el 83,3% de ellos (5 pacientes) dicha velocidad superó las 15 U/Kg/h, y en los 5 apareció un evento hemorrágico. Tras la actualización y difusión de los nuevos protocolos, el porcentaje de pacientes sobredosificados fue menor en (3 pacientes) en la fase POST ($p = 0,990$).

Heparina no fraccionada durante la ICP (Tabla 48):

De los pacientes tratados con HNF, un 86,5% fue sometido a una ICP y todos ellos recibieron HNF por vía intracoronaria. El resultado del TCA no fue registrado en la hoja de hemodinámica por lo que no pudo verificarse si la dosis administrada fue la correcta, aunque sí pudo comprobarse que ninguna de ellas fuese mayor a 7.000 U. Sólo un paciente de la fase PRE superó esta dosis y ninguno de la fase POST.

Tabla 48. Características de las prescripciones de heparina no fraccionada en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n=264	FASE POST n=235	p
Peso desconocido n (%)	69 (26,1)	15 (6,4)	< 0,001
Bolo de HNF no relacionado con ICP n (%)	0	0	-

Infusión de HNF n (%)	19 (7,2)	12 (6,0)	0,707
Infusión inicial > 1000 U/h	6 (31,6)	3 (25,0)	0,990
Infusión inicial > 15 U/Kg/h	5 (26,3)	3 (25,0)	0,734
Sobredosificación + hemorragia	5 (83,3)	2 (66,7)	0,777
ICP n (%)	221 (83,7)	210 (89,4)	0,088
Bolo de HNF i.c	221 (100,0)	210 (100,0)	-
Bolo de HNF i.c > 7.000 U	1 (0,45)	0	0,980
Hemorragias n (%)	92 (34,8)	56 (23,8)	0,010

HNF: heparina no fraccionada; i.c: intracoronario; ICP: intervención coronaria percutánea

4.5.2.4.9 Enoxaparina

Un total de 350 pacientes fueron tratados con enoxaparina; 231 en la fase PRE, y 119 en la fase POST. En la fase PRE, un 33,3% de los pacientes no tenía un peso registrado en la historia clínica, mientras que en la fase POST, este porcentaje fue del 8,5% (reducción del 74,5%; $p < 0,001$). De igual manera, en la fase POST, se observó una disminución de las hemorragias en un 32,9%, reducción que fue estadísticamente significativa ($p = 0,030$).

En la fase PRE, un 11,3% de los pacientes tratados con este fármaco había sido diagnosticado de SCASEST y había recibido un bolo de 30 mg intravenoso, mientras que en la fase POST, dicha práctica se empleó en un menor número de enfermos (7,7%; $p = 0,367$). Todos los pacientes, en los que estaba indicado el empleo de una dosis de 1 mg/Kg y el peso corporal era conocido, fueron correctamente dosificados.

Por lo que se refiere al resto de dosificaciones recomendadas según las características del enfermo (ancianos diagnosticados de SCACEST que no reciben el bolo de 30 mg intravenoso de enoxaparina; ancianos diagnosticados de SCACEST con pauta ajustada a 0,75 mg/Kg; enfermos con $ACr < 30$ ml/min y ampliación del intervalo a 24 horas), se registró una correcta adecuación de las prescripciones de enoxaparina en ambas cohortes y sólo un pequeño porcentaje de pacientes fue sobredosificado (en todos los casos dicho porcentaje fue menor al 2%) (Tabla 49).

Tabla 49. Características de las prescripciones de enoxaparina en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n=231	FASE POST n=130	p
Peso desconocido n (%)	77 (33,3)	11 (8,5)	<0,001
Bolo 30 mg i.v en SCASEST n (%)	26 (11,3)	10 (7,7)	0,367
Sangrados n (%)	10 (38,5)	2 (20,0)	0,511
Ancianos con SCACEST + bolo 30 mg i.v n (%)	1 (0,4)	1 (0,8)	0,745
Sangrados n (%)	0	0	-
Ancianos con SCACEST y no ajuste a 0,75 mg/Kg n (%)	2 (0,9)	1 (0,8)	0,845
Sangrados n (%)	1 (50,0)	1 (100,0)	-
ACr < 30 ml/min y no ampliación del intervalo a 24 horas n (%)	3 (1,3)	1 (0,8)	0,950
Sangrados n (%)	3 (100,0)	0	-
Hemorragias n (%)	80 (34,6)	30 (23,1)	0,030

ACr: aclaramiento de creatinina; i.v: intravenoso

4.5.2.4.10 Fondaparinux

Todos los pacientes en los que se empleó el fondaparinux habían sido diagnosticados de SCASEST, la filtración glomerular en todos los casos fue mayor de 20 ml/min, y la dosis empleada, la correcta (2,5 mg/ 24h s.c). En la fase POST se observó un aumento del porcentaje de pacientes tratados con fondaparinux (2,4%, frente a 50,7%; $p<0,001$) y una disminución del uso de la enoxaparina (97,6%, frente a 49,3%) (Tabla 50).

Tabla 50. Distribución de las prescripciones de enoxaparina y fondaparinux en los pacientes diagnosticados de SCASEST de las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 167	FASE POST n= 146	p
Pacientes tratados con enoxaparina n (%)	163 (97,6)	72 (49,3)	< 0,001
Pacientes tratados con fondaparinux n (%)	4 (2,4)	74 (50,7)	

En relación con la tasa de hemorragias, en la fase POST se registró una reducción de un 31,7% ($p=0,047$) (Tabla 51) al igual que una disminución de todos los subtipos de hemorragias BARC excepto del sangrado BARC 3b, el cual se incrementó en dicha fase (1,2%, frente a 2,1%,

p=0,880): BARC 1: reducción del 21,3%; BARC 2: 43,3%; BARC 3a: 82,1%; BARC 3c: 100,0%. No se observó ningún episodio de sangrado BARC 5 en ninguna de las dos cohortes de pacientes. Tanto el porcentaje de las hemorragias no clínicamente relevantes como el de las clínicamente relevantes fue menor en la fase POST, pero no estadísticamente significativas (Tabla 51)

Tabla 51. Sangrados totales y características del sangrado en los pacientes diagnosticados de SCASEST en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 167	FASE POST n= 146	p
Hemorragias n (%)	57 (34,1)	34 (23,3)	0,047
Relevancia clínica del sangrado			
No clínicamente relevante n (%)	49 (29,3)	30 (20,5)	0,098
Clínicamente relevante n (%)	8 (4,8)	4 (2,7)	0,517
Clasificación de los sangrados según BARC			
BARC 1 n (%)	29 (17,4)	20 (13,7)	0,463
BARC 2 n (%)	20 (12,0)	10 (6,8)	0,179
BARC 3a n (%)	5 (3,9)	1 (0,7)	0,283
BARC 3b n (%)	2 (1,2)	3 (2,1)	0,880
BARC 3c n (%)	1 (0,6)	0	0,946
BARC 5 n (%)	0	0	-

Si se realiza un subanálisis del empleo del fondaparinux y de la enoxaparina según los diferentes factores de riesgo hemorrágico (Tabla 52), se observa que:

- En todos los grupos hubo un aumento del porcentaje de prescripciones de fondaparinux. El aumento fue estadísticamente significativo, excepto en los pacientes con pesos corporales < 60 Kg, en los pacientes con IRC y en los enfermos con antecedentes de sangrado (p=0,05, p=0,06, p=0,07, respectivamente). El empleo de enoxaparina disminuyó en todos los grupos.
- El aumento del uso de fondaparinux parece ir acompañado de una reducción de las hemorragias en todos los grupos de pacientes. En especial, en los pacientes con peso corporal < 60 Kg (reducción del 55,0% en POST, p=0,018).

Tabla 52. Distribución de las prescripciones de enoxaparina y fondaparinux en pacientes con SCASEST, según los factores de riesgo asociados al desarrollo de hemorragias

	FASE PRE n= 167	FASE POST n= 146	p
Edad > 75 años	n=74	n=68	
Enoxaparina n (%)	72 (97,3)	32 (47,1)	<0,001
Fondaparinux n (%)	2 (2,7)	36 (52,9)	
Hemorragias n (%)	31 (41,9)	19 (27,9)	0,08
Sexo femenino	n=53	n=50	
Enoxaparina n (%)	49 (92,5)	21 (42,0)	<0,001
Fondaparinux n (%)	4 (7,5)	29 (58,0)	
Hemorragias n (%)	20 (37,7)	12 (24,0)	0,13
Peso corporal < 60 Kg	n=18	n=12	
Enoxaparina n (%)	16 (88,9)	6 (50,0)	0,05
Fondaparinux n (%)	2 (11,1)	6 (50,0)	
Hemorragias n (%)	10 (55,6)	3 (25,0)	0,20
Diabetes mellitus	n=58	n=50	
Enoxaparina n (%)	54 (93,1)	28 (56,0)	<0,001
Fondaparinux n (%)	4 (6,9)	22 (44,0)	
Hemorragias n (%)	20 (34,5)	17 (34,0)	0,88
IRC	n=17	n=21	
Enoxaparina n (%)	16 (94,1)	15 (71,4)	0,17
Fondaparinux n (%)	1 (5,9)	6 (28,6)	
Hemorragias n (%)	9 (52,9)	5 (23,8)	0,13
ICP	n=116	n=106	
Enoxaparina n (%)	113 (97,4)	55 (51,9)	<0,001
Fondaparinux n (%)	3 (2,6)	51 (48,1)	
Hemorragias n (%)	42 (36,2)	28 (26,4)	0,16

Acceso cateterismo por vía femoral	n=84	n=71	
Enoxaparina n (%)	83 (98,8)	38 (53,5)	<0,001
Fondaparinux n (%)	1 (1,2)	33 (46,5)	
Hemorragias n (%)	35 (41,7)	23 (32,4)	0,31
Antecedentes de sangrado	n=9	n=3	
Enoxaparina n (%)	9 (100,0)	1 (30,3)	0,07
Fondaparinux n (%)	0	2 (66,7)	
Hemorragias n (%)	4 (44,4)	1 (33,3)	0,74
Tratamiento con IGP-IIb/IIIa	n=32	n=20	
Enoxaparina n (%)	32 (100,0)	12 (60,0)	<0,001
Fondaparinux n (%)	0	8 (40,0)	
Hemorragias n (%)	12 (37,5)	7 (35,0)	0,91

ICP: intervención coronaria percutánea; IGP-IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa; IRC: insuficiencia renal crónica

Sin embargo, en la fase POST aún existía una proporción elevada de pacientes tratados con enoxaparina:

- En consecuencia, si se diferencian los sangrados de la fase POST, según el fármaco anticoagulante prescrito (enoxaparina frente a fondaparinux), se observa un porcentaje de hemorragias similar en ambos grupos, aunque algo menor en el grupo de pacientes tratados con fondaparinux (un 25,0% con enoxaparina, frente a un 23,3% con fondaparinux; reducción del 6,8%, $p=0,774$) (Tabla 53). Tras ajustar este valor, de acuerdo con los posibles factores de confusión (edad, sexo, peso corporal, diabetes mellitus, IRC, uso de IGP-IIb/IIIa, antecedentes de sangrado, ICP, vía de acceso al cateterismo), mediante regresión logística multivariante, se obtiene una diferencia de sangrados no explicable por el fármaco anticoagulante utilizado ($p=0,957$).

Tabla 53. Clasificación de las hemorragias según el fármaco anticoagulante prescrito en la fase POST

	Enoxaparina FASE POST	Fondaparinux FASE POST	p

	n= 72	n= 74	
Hemorragias totales n (%)	18 (25,0)	16 (23,3)	0,774
Relevancia clínica del sangrado			
No clínicamente relevante n (%)	16 (22,2)	14 (18,9)	0,773
Clínicamente relevante n (%)	2 (2,8)	2 (2,7)	0,631

- Por otra parte, si se establece una comparación entre los pacientes de la fase PRE tratados con enoxaparina y los de la fase POST tratados con fondaparinux, se advierte un mayor riesgo de sangrados en el primer grupo de enfermos (OR= 1,85; IC95%: 0,97-3,51), dato que roza la significación estadística ($p=0,061$), y que, ajustado por las variables de confusión mencionadas más arriba, no varía de manera reseñable (OR= 1,78; IC95%: 0,92-3,46) ($p=0,089$).

4.5.2.4.11 Bivalirudina

Un total de 43 pacientes fueron tratados con bivalirudina; 33 pacientes en la fase PRE y 10 pacientes en la fase POST. Todos los pacientes de la fase POST tenían un peso registrado en la historia clínica, frente a un 84,8% de la fase PRE ($p=0,456$) (Tabla 54).

Un 39,4% de los pacientes de la fase PRE (13 pacientes) desarrolló algún tipo de hemorragia frente a un 10,0% de la fase POST (1 paciente) ($p=0,111$).

En la fase PRE, un 15,2% de los pacientes fue sobredosificado y, de ellos, un 80% desarrolló una complicación hemorrágica. En la fase POST no se observó ningún episodio de sobredosificación con bivalirudina.

Tabla 54. Características de las prescripciones de bivalirudina en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 33	FASE POST n=10	p
Peso desconocido n (%)	5 (15,1)	0	0,456
Hemorragias n (%)	13 (39,4)	1 (10,0)	0,111
Sobredosificación n (%)	5 (15,2)	No	0,456
SD + Hemorragia n (%)	4 (80,0)	sobredosificación	

BV: bivalirudina; SD: sobredosificado

4.5.2.4.12 Fibrinólisis

Un total de 57 pacientes diagnosticados de SCACEST fueron tratados con tenecteplasa; 35 en la fase PRE, y 22 en la fase POST. El porcentaje de pacientes con peso desconocido disminuyó en la fase POST (42,5%, frente a 4,5%; $p < 0,001$) (Tabla 55).

Su administración se realizó fuera del hospital en un mayor porcentaje de pacientes de la fase PRE (60,0%, frente a 40,9%; $p = 0,257$). La mayoría de los enfermos de ambos grupos tuvieron que ser sometidos a una ICP de rescate para obtener una resolución completa de la obstrucción coronaria.

La dosificación de la tenecteplasa varía en función del peso corporal del paciente. Se observó un mayor número de prescripciones no adecuadas, en función del peso en la fase PRE, especialmente cuando el fibrinolítico fue administrado extrahospitalariamente. Tras la implantación de las medidas de intervención, ningún paciente fue sobredosificado en la fase POST, aunque persistieron enfermos infradosificados (11,4%, frente a 13,6%; $p = 0,867$). En cuanto al porcentaje de hemorragias, éste fue menor en la fase POST, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa (31,4%, frente a 27,3%; $p = 0,971$) (Tabla 55).

Tabla 55. Características de las prescripciones de tenecteplasa en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 35	FASE POST n= 22	p
Peso desconocido n (%)	15 (42,8)	1 (4,5)	<0,001
Hemorragias n (%)	11 (31,4)	6 (27,3)	0,971
Administración antes del ingreso n (%)	21 (60,0)	9 (40,9)	0,257
ICP n (%)	33 (94,3)	21 (95,5)	0,677
Dosificación incorrecta n (%)	5 (14,3)	3 (13,6)	0,747
Sobredosificación	1 (2,9)	0	0,813
Infradosificación	4 (11,4)	3 (13,6)	0,867

ICP: intervención coronaria percutánea

4.5.2.5 Análisis multivariante de los sangrados

El OR de la variable reducción de sangrados fue de 0,62, lo que indica un riesgo de desarrollar sangrados en la fase PRE 1,6 veces mayor respecto a la fase POST, o lo que es lo mismo, en la fase POST se redujo el riesgo de sangrado en un 38% (IC 95%: 12% a 56%). Dicho OR, ajustado de acuerdo con los siguientes predictores de sangrado: edad, sexo, peso corporal, diabetes mellitus, tratamiento antitrombótico previo, anemia crónica, IRC, uso de IGP-IIb/IIIa, antecedentes de sangrado, SCACEST, ICP y vía de acceso al cateterismo, fue de 0,60 (IC 95%: 0,40 a 0,90), muy similar al obtenido sin el mencionado ajuste (OR= 0,62), es decir, la intervención redujo el riesgo ajustado de sangrados un 40% y los posibles factores de confusión no alteraron el resultado obtenido.

Se calculó un número necesario a tratar cuando se implantan las medidas de intervención de 11 pacientes para evitar 1 evento hemorrágico (IC 95%: 7 a 39).

4.6 Destino

La mayoría de los pacientes fueron dados de alta y enviados al domicilio tras la resolución del episodio isquémico (90,0%). Se registró un bajo índice de éxitus en ambas cohortes de pacientes (3,1%) (Tabla 27). Es importante señalar que, en el estudio, sólo se incluyeron los pacientes que recibieron algún agente antitrombótico, y que la mayoría de los enfermos con pronósticos muy desfavorables fueron tratados únicamente con terapia de soporte.

En la fase PRE se observó un menor porcentaje de pacientes dados de alta y enviados al domicilio ($p=0,026$) frente a un mayor porcentaje de enfermos trasladados a sus hospitales de referencia (8,8%, frente a 4,3%; $p=0,034$) (Tabla 56).

Tabla 56. Destino de los pacientes en las dos poblaciones de estudio

	FASE PRE n= 377	FASE POST n= 300	p
Alta al domicilio n (%)	330 (87,5)	279 (93,0)	0,026
Éxitus n (%)	14 (3,7)	7 (2,3)	0,420
Traslado a otro hospital n (%)	33 (8,8)	13 (4,3)	0,034

4.7 Implicaciones económicas de la reducción de sangrados

A pesar de no ser objetivo del estudio, se intentó calcular el posible coste evitado de la reducción de sangrados encontrada en base a un estudio publicado en 2010¹⁰⁵ realizado en España y con una población y entorno similar al nuestro.

El estudio estima que el coste medio de un episodio de sangrado, tras un SCA, en España es aproximadamente de 8.000 €, oscilando entre 1.400 € (para una hemorragia letal) y 9.300 € (para una reducción de hemoglobina >3 g/dl). Si extrapolamos dicha información a nuestro estudio, se observa que:

- 1.- En la fase PRE (enero 2011 – julio 2011), se produjo 1 hemorragia mortal (1.400 €) y 15 hemorragias asociadas con una reducción >3 g/dl de hemoglobina (15 * 9.300 € = 139.500 €). Coste total/mes: 20.128,57 €.
- 2.- En la fase POST (septiembre 2011 - febrero 2012), no se produjo ninguna hemorragia letal, pero sí ocurrieron 8 hemorragias asociadas con una reducción >3 g/dl de hemoglobina (8 * 9.300 € = 74.400 €). Coste total/mes: 12.400 €.

Por lo tanto, tras la implantación de las medidas de intervención, el coste mensual, como consecuencia de la aparición de un episodio hemorrágico, podría reducirse en casi 8.000 € y el coste anual en 96.000 €. Si, además, se tiene en cuenta: a) la elevada prevalencia de los síndromes coronarios agudos en nuestro país (alrededor de 68.500 infartos de miocardio al año); b) el bajo coste de las medidas implantadas (únicamente se adquirió la grúa acomplada a una balanza que tuvo un importe de 6.000 €); c) el coste que supone el tratamiento del resto de sangrados no incluidos en los dos apartados anteriores; y d) que las hemorragias son las complicaciones no isquémicas que se producen más frecuentemente en los pacientes con SCA, resulta que el ahorro que puede suponer nuestra intervención podría ser, sin duda, relevante.

Además, la implantación del programa no sólo podría relacionarse con beneficios económicos, sino que está bien establecido que la prevención de las hemorragias en pacientes con síndrome coronario agudo disminuye la necesidad de interrumpir el tratamiento antitrombótico, circunstancia que puede aumentar el riesgo isquémico por un mecanismo de rebote, así como el requerimiento de transfusiones sanguíneas. A pesar de que la transfusión sanguínea se emplee para controlar la anemia y el deterioro hemodinámico, su eficacia real y su seguridad en el contexto de los síndromes coronarios agudos es controvertida. Hay evidencias que

apuntan a que las transfusiones se asocian a un riesgo mayor de muerte, infarto de miocardio e isquemia persistente en dichos pacientes⁸⁰.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La implantación de un programa multidisciplinar elaborado por cardiólogos y farmacéuticos para la mejora de la seguridad del tratamiento antitrombótico en los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en el Servicio de Cardiología logró reducir de manera significativa el riesgo de hemorragias (reducción de un 29,2%).

Las intervenciones llevadas a cabo por los Servicios de Cardiología y de Farmacia fueron eficaces en la obtención del peso corporal en el mayor número de pacientes, en la reducción de las sobredosificaciones con fármacos antitrombóticos, en la incorporación del uso de fondaparinux al arsenal terapéutico del SCASEST y en la limitación del uso de bivalirudina junto con abciximab. Todos estos factores están asociados a un menor riesgo de hemorragias y, tras su implantación, la incidencia de sangrado total se redujo significativamente y, de manera numérica, la de todos los subtipos de sangrados.

Para la consecución de los objetivos propuestos, fue esencial la incorporación de la figura del farmacéutico al equipo asistencial de Cardiología. Tradicionalmente, el farmacéutico de hospital en España ha desarrollado sus funciones de manera centralizada en el Servicio de Farmacia. Este sistema de trabajo ha permitido que dichos profesionales tengan acceso a un gran número de pacientes con pocos recursos humanos, pero presenta varias desventajas: 1) dificulta la comunicación con el prescriptor; 2) complica la integración del farmacéutico en el equipo sanitario; 3) impide la detección de errores de administración de fármacos; 4) propicia la imagen de farmacéutico “fiscalizador, ahorrador y poco accesible” y 5) dificulta la posibilidad de tener un conocimiento amplio de los pacientes, realizando sus intervenciones fundamentalmente *a posteriori*.

Durante los últimos años, ha sido cada vez mayor el esfuerzo de los farmacéuticos de los hospitales españoles por dirigir su actividad profesional hacia una atención mucho más clínica. En este tiempo, múltiples trabajos han puesto de manifiesto el elevado número de intervenciones farmacéuticas relacionadas con la indicación, la efectividad y la seguridad de los tratamientos que validan¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Dichas intervenciones mejoran, sin duda, la calidad de las prescripciones y afectan al resultado clínico del paciente. Sin embargo, es imprescindible que los farmacéuticos midan dicho resultado para, de este modo, poder afianzar su papel dentro del equipo asistencial.

En los Estados Unidos de América uno de los objetivos actuales de la American Society of Health- System Pharmacists es precisamente demostrar el impacto clínico de las intervenciones farmacéuticas con el propósito de que *Medicare* y *Medicaid* acepte considerarlos “providers”, es decir, profesionales que deben ser remunerados por los servicios que prestan (p. ej: resolución de consultas farmacoterapéuticas, educación sanitaria a pacientes, monitorización farmacocinética, etc), hecho que permitirá igualarlos con otras profesiones sanitarias y reconocerá la gran labor clínica realizada en los últimos 50 años.

Por este motivo, cada vez son más los trabajos que demuestran la influencia positiva del papel del farmacéutico en los resultados clínicos y económicos de la atención sanitaria. Una prueba de ello es la revisión sistematizada llevada a cabo por Altowaijri, *et al.* que incluyó 45 ensayos clínicos aleatorizados y demostró en qué medida la participación del farmacéutico mejoró los resultados clínicos de la enfermedad cardiovascular con intervenciones tan sencillas como la información a los pacientes acerca de la medicación prescrita o el seguimiento telefónico tras el alta hospitalaria. Dichas intervenciones tuvieron como consecuencia destacada la mejora de los resultados de los pacientes (control de los factores de riesgo cardiovascular) y la disminución del número de problemas relacionados con los medicamentos¹⁰⁹. La mayoría de los estudios fueron realizados en las áreas de consultas externas de los hospitales atendidas por farmacéuticos hospitalarios y en las farmacias comunitarias.

En el caso del manejo de la diabetes, Scott, *et al.* demostraron, mediante un ensayo clínico aleatorizado, que los pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 incluidos en un programa de atención farmacéutica, experimentaron una disminución, estadísticamente significativa, de la HbA1c, de la presión arterial sistólica, de los niveles de lipoproteínas de baja densidad y mejoraron, significativamente, los índices de calidad de vida a la vez que alcanzaron, más frecuentemente, los objetivos terapéuticos, en comparación con los pacientes que recibieron una atención convencional¹¹⁰. Las intervenciones realizadas por los farmacéuticos consistieron en lograr un seguimiento más estrecho de los pacientes gracias a la posibilidad de que estos profesionales pudieran atenderles también en las consultas externas para la revisión del correcto manejo de los hipoglucemiantes y de la medicación concomitante, como los antihipertensivos y las estatinas. En casos seleccionados, se proporcionó, además, un seguimiento telefónico.

Los estudios de Kirkham, *et al.* y Bellone, *et al.* han puesto de manifiesto el impacto de intervenciones farmacéuticas en la reducción de reingresos a los 30 y 60 días, tras el alta

hospitalaria. Dichas intervenciones consistieron en entrevistas del farmacéutico con el paciente antes de recibir el alta, llamadas telefónicas del farmacéutico al paciente a los 2-3 días de recibir el alta, y visitas domiciliarias del farmacéutico para detectar posibles problemas relacionados con la medicación^{111,112}.

En nuestro estudio, a la luz de los datos ofrecidos, queda probado que, gracias a la integración del farmacéutico en el Servicio de Cardiología es posible reducir significativamente las hemorragias asociadas al tratamiento antitrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo. Las intervenciones propuestas han modificado la práctica clínica habitual del cardiólogo, han demostrado su eficacia clínica, y tienen el potencial de ser “coste-efectivas”. Además, este modelo de intervención es perfectamente exportable a todos los hospitales del territorio nacional, y la metodología de trabajo y los resultados obtenidos pueden servir de referencia para experiencias futuras.

5.1 Características de la intervención

La prevención de las hemorragias se ha convertido en un objetivo tan importante como la prevención de los episodios isquémicos en los pacientes con SCA. Por este motivo, todos los Servicios de Cardiología buscan minimizar al máximo el riesgo hemorrágico mediante el empleo de unas estrategias comunes, tales como: a) una evaluación individualizada del riesgo isquémico y hemorrágico de los pacientes en el momento del diagnóstico para, así, definir el tratamiento antitrombótico más adecuado; b) la incorporación al arsenal terapéutico de las novedades que hayan demostrado un menor riesgo de sangrado, c) el empleo de la vía radial para la realización de la ICP, etc^{85,95,101}.

Sin embargo, la originalidad mayor de nuestro trabajo se basa en el hecho de haber replanteado el manejo habitual de los fármacos antitrombóticos desde los aspectos más básicos. Es decir, evaluar el protocolo de tratamiento, punto por punto, con el objetivo de detectar prácticas asistenciales muy integradas en la rutina de trabajo, pero que, de una manera silente, puedan suponer un aumento del riesgo hemorrágico. En nuestro trabajo, las dos prácticas que revelaron mayor margen de mejora fueron la obtención sistemática del peso del paciente, y el ajuste de la dosis de los fármacos antitrombóticos a las características individuales de los pacientes.

En este sentido, la incorporación de un farmacéutico al Servicio de Cardiología fue clave para la detección de fallos en dichas prácticas por comportarse como un agente externo no familiarizado con la práctica habitual del Servicio y, por tanto, con menos prejuicios a la hora de aplicar una visión crítica al manejo farmacoterapéutico (de manera semejante a la función que llevan a cabo los auditores en las auditorías de calidad). No obstante, para realizar esta labor, es imprescindible una favorable predisposición de los profesionales del Servicio de Cardiología a mostrarse abiertos para aceptar las mejoras que se pudieran derivar de los resultados, no aferrándose a un mal entendido celo profesional.

El interés que puede despertar nuestro estudio tiene que ver con la elevada reducción de sangrados (29,2%) mediante la implantación de unas medidas de intervención que son accesibles a la mayoría de Servicios por su sencilla puesta en práctica y por no ir asociadas a una elevada inversión económica:

- el replanteamiento de los protocolos no supone una inversión económica directa.
- en la mayoría de unidades de hospitalización hay disponibles balanzas para la medida del peso corporal. Sin embargo, lo que suelen faltar son directrices educativas enfocadas a concienciar al personal sobre la importancia de utilizar dichas balanzas y de no estimar el peso corporal de una manera visual, por aproximación.

5.2 Pacientes en tratamiento con fármacos antitrombóticos cuya dosificación depende del peso corporal

En nuestro estudio comprobamos que una medida tan elemental como es el pesar a los pacientes o registrar el peso de los enfermos no es tomado en consideración, por lo general, en el Servicio de Cardiología. Es sabido que la mayoría de los fármacos antitrombóticos utilizados en el tratamiento del SCA se incluyen en el listado de alto riesgo del *Institute for Safe Medication Practices*¹¹³ y que, dada su potencia, son fármacos de estrecho margen terapéutico que requieren dosificarse según el peso corporal. Por este motivo, una de las medidas de intervención fue la obligatoriedad de registrar el peso en la historia clínica, y la implantación de una balanza para la medida del peso corporal en la Unidad Coronaria.

En la fase POST, el porcentaje de pacientes con el peso corporal registrado en la historia clínica aumentó de manera significativa (88,7%, frente a 67,4%; $p < 0,001$), en especial en los pacientes tratados con abciximab, HNF, enoxaparina y tenecteplasa (fármacos en los que es obligatorio conocer el peso corporal para poder calcular correctamente la dosis). Dicha situación, como

veremos en el siguiente apartado, se tradujo en un menor número de pacientes sobredosificados en la fase POST, hecho que pudo incidir la reducción de hemorragias. Además, este resultado pone de manifiesto la utilidad de la implantación en la Unidad Coronaria de una grúa acoplada a una balanza para la medida del peso corporal de los pacientes encamados o que no pueden mantenerse en pie.

No se dispone de información publicada que confirme el porcentaje habitual de pacientes con SCA que hayan sido pesados en la práctica habitual, mediante sistemas precisos de medición. La mayoría de los estudios están basados en grandes ensayos clínicos, en los que, a diferencia de lo que ocurre en la práctica real, el registro suele ser obligatorio.

5.3 Sobredosificaciones con fármacos antitrombóticos

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es la detección de un porcentaje importante de pacientes sobredosificados con fármacos antitrombóticos. Se comprobó que, en la fase PRE, hubo un 17,8% de pacientes sobredosificados. Sin embargo, es probable que este porcentaje haya sido incluso mayor debido a la existencia de pacientes de los que no consta el peso corporal registrado en su historia clínica y, por tanto, con ellos, no pudo comprobarse si los fármacos antitrombóticos cuya dosificación depende, como hemos dicho, del peso corporal habían sido prescritos correctamente. En apoyo de nuestra hipótesis, existe un estudio observacional prospectivo de 2005 que evaluó el porcentaje de pacientes con SCASEST sobredosificados con antitrombóticos en 387 hospitales de EE.UU. Se incluyeron 7,986 pacientes tratados con fármacos antitrombóticos (HNF, HBPM o IGP-IIb/IIIa) y un 42% de ellos fue sobredosificado⁵².

Como ya se ha comentado anteriormente, el empleo de dosis excesivas de fármacos antitrombóticos está claramente asociado con la aparición de hemorragias⁵². En el caso del estudio anterior realizado en EE.UU, un 15% de las hemorragias mayores observadas estuvieron relacionadas con las sobredosificaciones detectadas⁵². Por este motivo, la optimización del tratamiento antitrombótico con el fin de evitar episodios de sobredosificación fue una de las principales medidas de intervención realizadas en el estudio. En POST, el porcentaje de pacientes sobredosificados con fármacos antitrombóticos se redujo en un 66,3% (17,8%, frente a 6,0%, $p < 0,001$). Dicha disminución parece haber sido debida, sobre todo, a la correcta dosificación de abciximab en la fase POST (ningún paciente fue sobredosificado en la fase POST).

No se alcanzó el porcentaje del 0% de pacientes dosificados correctamente debido a que, con frecuencia, la dosis de carga de algunos fármacos antitrombóticos es administrada prehospitalariamente (en centros de atención primaria, UVI móviles, otros hospitales...) y resulta complicado implantar de unos protocolos comunes para todos los profesionales que atienden al enfermo. Sin embargo, es un objetivo que debería de perseguirse. En este sentido, el Servicio Madrileño de Salud está trabajando en los últimos años en protocolizar y organizar la atención temprana al paciente con SCACEST con el objetivo de ofrecer un abordaje integral y que en todos los niveles asistenciales se trabaje de una manera coordinada¹¹⁴.

5.4 Reducción de la incidencia de sangrados

Tras la implantación de las mencionadas medidas de intervención, la probabilidad de desarrollar un evento hemorrágico *se redujo en 29,2% con respecto a la fase PRE* ($p=0,01$). Gracias al dato de NNT obtenido, se puede afirmar la efectividad de las medidas de intervención propuestas, pues con la implantación de las mismas en sólo 11 pacientes se consiguió evitar 1 evento hemorrágico (IC 95%: 7 a 39).

Resulta difícil establecer una comparación de la frecuencia de hemorragias en los distintos estudios publicados, debido a la existencia de diferentes definiciones para valorar la gravedad de los sangrados. Sin embargo, en 2011 fue publicada la nueva clasificación de hemorragias, propuesta por *The Bleeding Academic Research Consortium*, que estandariza las antiguas clasificaciones y que hemos tenido en cuenta en el presente trabajo. Los trabajos publicados desde entonces siguiendo esta misma metodología son, por el momento, escasos, pero existen dos estudios que clasifican los sangrados en función de BARC: un metanálisis de seis ensayos clínicos y un estudio observacional^{104,115}. En el primer caso, la distribución de sangrados según la clasificación BARC fue la siguiente (Tabla 57):

Tabla 57. Comparación de la incidencia de los distintos tipos de sangrados según la clasificación BARC en el estudio de Ndrepepa *et al.* y en la fase PRE del presente trabajo¹¹⁵

	Ndrepepa <i>et al.</i>	Fase PRE HGUGM
Total (%)	9,9	31,8
BARC 1 (%)	4,4	15,1
BARC 2 (%)	1,4	12,2

BARC 3a (%)	2,8	1,6
BARC 3b (%)	1,1	2,1
BARC 3c (%)	0,08	0,3
BARC 5 (%)	0	0,3

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

La incidencia de sangrados en nuestro estudio puede parecer elevada. Sin embargo, la incidencia de hemorragias en los ensayos clínicos suele ser menor a la encontrada en condiciones habituales y, como se ha comentado anteriormente, los pacientes incluidos en el estudio de Ndrepepa, *et al.* provenían de seis ensayos clínicos.

En segundo lugar, se dispone de un trabajo publicado en 2013, que fue realizado en unas condiciones semejantes a las de nuestro estudio. Dicho trabajo incluye una cohorte de pacientes (n=531) diagnosticada de SCA y reperfundida mediante ICP. En este caso, la incidencia total de hemorragias es mucho mayor (30%)¹⁰⁴ a la de Ndrepepa *et al.*, pero semejante a la encontrada en nuestro estudio (31,8%). Si se desglosan los porcentajes según la gravedad de la hemorragia, se observa que son muy parecidos a los nuestros, pero existe una diferencia en lo que se refiere al porcentaje de sangrados BARC 1 y BARC 2: en el trabajo de Huczek, *et al.* la incidencia de sangrados BARC 2 es mucho menor (2,7%) a favor de una mayor incidencia de sangrados BARC 1 (21,8%) (Tabla 58). Una explicación de dicha discrepancia podría ser la diferente interpretación de los criterios que definen una hemorragia BARC 2: “*que cumple, al menos, unos de los siguientes criterios: 1) sangrado que requiere intervención médica (no quirúrgica) por un profesional de la salud; 2) sangrado que requiere hospitalización o cuidado médico especializado; 3) sangrado que requiere una evaluación inmediata*”. En nuestro caso, los sangrados que requirieron una vigilancia estrecha por el personal de enfermería fueron considerados BARC 2 y supusieron la mayoría de hemorragias incluidas en las no clínicamente relevantes (BARC < 3). Sin embargo, dicha consideración pudo ser diferente en el estudio de Huczek, *et al.*

Tabla 58. Comparación de la incidencia de los distintos tipos de sangrados según la clasificación BARC en el estudio de Huczek *et al.* y en la fase PRE de nuestro trabajo¹⁰⁴

	Huczek <i>et al.</i>	Fase PRE HGUGM
Total (%)	30,0	31,8

BARC 1 (%)	21,8	15,1
BARC 2 (%)	2,7	12,2
BARC 3a (%)	3,6	1,6
BARC 3b (%)	1,3	2,1
BARC 3c (%)	0,2	0,3
BARC 5 (%)	0,4	0,3

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Es cierto que la tasa de hemorragias ha sido superior a la que se esperaba (12,5%), pero no hemos de olvidar que este trabajo ha sido, probablemente, uno de los primeros en emplear la clasificación BARC para la definición de hemorragias en pacientes con SCA, mientras que la adopción de las anteriores clasificaciones podía conducir a la subestimación de la gravedad real del problema. En el trabajo de Ndreprepa *et al.*, se observó también una tasa de hemorragias, según la clasificación BARC (4,0%) superior a la calculada de acuerdo con la clasificación TIMI (0,9%), aunque parecida a la obtenida según REPLACE-2 (3,9%)¹¹⁵.

Por lo que respecta a la clasificación de hemorragias según su gravedad, la incidencia de cada una de ellas fue menor en la fase POST. Las medidas de intervención resultaron eficaces en reducir los sangrados no clínicamente relevantes (en un 28,0%; $p=0,026$), mientras que los clínicamente relevantes fueron menos en número, pero la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa, debido a que, a medida que aumenta la gravedad de los sangrados, la prevalencia es menor y, para demostrar disminuciones estadísticamente significativas, es necesario incluir a un número mayor de pacientes en cada grupo.

Igual que ocurre con la tasa de sangrados totales, resulta difícil establecer una comparación de la frecuencia de los sangrados clínicamente relevantes entre los diferentes estudios. Sin embargo, en el estudio de Huczek, *et al.*, realizado en unas condiciones semejantes a las nuestras y que también emplea la misma clasificación de hemorragias, la prevalencia de hemorragias clínicamente relevantes ($\text{BARC} \geq 3$) es similar a la encontrada en la fase PRE de nuestro estudio (5,5%, frente a 4,3%)¹⁰⁴.

Es cierto que la reducción de los sangrados clínicamente relevantes presenta un mayor impacto en la tasa de mortalidad, reinfartos y ACV. Sin embargo, como ya se comentó en el apartado de

“Introducción”, el desarrollo de hemorragias menores también se ha relacionado con una mayor tasa de mortalidad y de aparición de efectos adversos, aunque la relación sea de menor magnitud que la observada con las hemorragias mayores^{54,116}. Además, no hay duda, que reducir cualquier tipo de hemorragia tiene un impacto favorable tanto en la morbilidad como en los costes relacionados con la atención sanitaria¹¹⁷.

5.4.1 Sangrados según diagnóstico, localización del sangrado y necesidad de transfusión sanguínea

La reducción mayor de sangrados se observó en el grupo de pacientes diagnosticados de SCASEST. Dos explicaciones podrían ser:

- a) el mayor uso de fondaparinux en los pacientes con SCASEST de la fase POST.
- b) el mayor empleo de combinaciones de fármacos antitrombóticos en los pacientes con SCACEST, independientemente del periodo de estudio (alrededor de un 30% de enfermos fueron tratados con 5 o más fármacos frente al 15% de los diagnosticados de SCASEST).

Estos datos parecen indicar que las medidas de intervención han tenido una menor influencia en la mejora de la seguridad de los pacientes con SCACEST.

Por lo que se refiere a la localización del sangrado, hemos de decir que la localización más frecuente fue la relacionada con el punto de acceso vascular (22,8%), seguida de la gastrointestinal (4,2%) y de la genitourinaria (3,7%). La prevalencia de cada una de ellas fue parecida a la encontrada en el registro GRACE, a excepción de la gastrointestinal, que fue mucho mayor en este último registro (31,5%)⁷⁶. La razón de tal discrepancia podría ser la diferente recomendación durante la última década del uso de protección gástrica en los pacientes con SCA. El registro GRACE incluyó enfermos diagnosticados de SCA entre los años 1999 y 2002, años durante los que el empleo sistemático de protección gástrica no estaba contemplado en las guías, a diferencia de lo que ocurre en la actualidad.

En cuanto a la necesidad de transfusión sanguínea, ésta fue menor en el grupo de intervención y se observó una disminución tanto del número de pacientes transfundidos como del número total de unidades transfundidas por paciente, aunque, debido a la baja incidencia de necesidad de transfusiones, no fue posible demostrar una reducción estadísticamente significativa. Sin embargo, es interesante tener en cuenta que la necesidad de transfusiones es un factor que puede añadirse al riesgo de muerte en pacientes con SCA; en un metaanálisis sobre SCA se

observó un aumento del riesgo de muerte a los 30 días, de 3 a 4 veces mayor, en pacientes transfundidos, en comparación con los no sometidos a dicha intervención⁸⁰. Por tanto, el paquete de medidas implantado podría aportar un beneficio no sólo en la reducción de hemorragias, sino también en las consecuencias que las transfusiones pueden tener para el paciente.

5.5 Número de fármacos antitrombóticos empleados

Un factor de riesgo asociado al desarrollo de hemorragias es el número de fármacos antitrombóticos utilizados en el paciente con SCA (a mayor número de fármacos, mayor porcentaje de sangrados). Los resultados del estudio demuestran esta relación. Sin embargo, tras la implantación de las medidas de intervención, se observó un menor porcentaje de hemorragias en la fase POST y una reducción de sangrados aún mayor en los subgrupos de pacientes tratados con un mayor número de fármacos antitrombóticos, hecho que parece corroborar el impacto del paquete de medidas implantado sobre los grupos de pacientes de alto riesgo hemorrágico.

5.6 Adecuación de las prescripciones por fármaco y posible impacto en la reducción de las hemorragias

a) Acido acetilsalicílico

En varios pacientes se detectó la administración repetida de AAS en el Servicio de Urgencias, a pesar de que había sido administrada en el primer contacto médico fuera del hospital. Los Servicios de Urgencias son un elemento esencial del sistema sanitario, sin embargo, son el área del hospital donde se genera un mayor número de problemas evitables relacionados con los medicamentos. El estudio EVADUR (EVENtos ADversos en servicios de URgencias) fue realizado en el año 2010 por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias e incluyó 3.854 pacientes, de los que 462 (12%) presentaron al menos 1 incidente o evento adverso, a pesar de que se podían haber evitado un 70%. Del total de eventos adversos, un 24,1% se relacionó con el uso de medicamentos¹¹⁸. Una de las principales razones de este alto porcentaje de incidentes se debió a problemas de comunicación entre los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente.

b) Clopidogrel

Numerosos estudios han empleado dosis de carga más altas de clopidogrel (normalmente 600 mg) en pacientes con SCACEST, en los que se ha puesto de manifiesto una inhibición más rápida de la agregación plaquetaria que la alcanzada con 300 mg^{119,120}. Sin embargo, ningún gran estudio clínico ha probado la dosis de 600 mg de clopidogrel en pacientes con SCASEST. Los estudios realizados en pacientes con SCACEST no demostraron una asociación entre el empleo de dosis elevadas de clopidogrel y un mayor riesgo hemorrágico¹²⁰.

Los resultados de nuestro estudio corroboran la no asociación entre la utilización de dosis altas de clopidogrel y un mayor riesgo hemorrágico. En cuanto al empleo de dosis de carga de 600 mg en pacientes con SCASEST, un número considerable de los pacientes incluidos en el estudio fue tratado con dicha dosis y tampoco se observó en ellos una mayor incidencia de sangrados.

c) Prasugrel

Prasugrel es un fármaco antiagregante plaquetario incluido en la guía del hospital desde principios del 2011. Se planteó como un sustituto del clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a una ICP, dada la mayor eficacia demostrada en los ensayos clínicos, pese a la mayor incidencia de hemorragias. Sin embargo, fue empleado en sólo 10 pacientes de la fase POST y en un alto porcentaje de estos enfermos se utilizó como dosis de carga para luego continuar la dosis de mantenimiento con clopidogrel. Por este motivo, es difícil comprobar la influencia de la utilización de este nuevo fármaco en la tasa de hemorragias alcanzada en la fase de intervención.

La gran mayoría de los pacientes tratados con prasugrel cumplían alguno de los criterios de utilización aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital. Sólo en un paciente de los tratados con este fármaco con peso menor de 60 Kg no se redujo la dosis.

d) Abciximab

En la fase PRE, un alto porcentaje de enfermos fue sobredosificado con abciximab y más de la mitad de ellos desarrolló una hemorragia. Una de las principales intervenciones llevadas a cabo en el estudio fue la elaboración de un nuevo protocolo de administración de abciximab que individualiza la dosis de perfusión de acuerdo con el peso corporal del paciente, tras la detección del empleo de perfusiones estándares de abciximab sin ajuste de acuerdo con el

peso corporal. Una vez consultadas varias fuentes de información sobre medicamentos, hemos detectado que el empleo de perfusiones estándares no era un hecho aislado en nuestro hospital. Por ejemplo, en la guía farmacoterapéutica de un hospital español¹²¹ se recomienda administrar, como dosis de perfusión, la dosis máxima permitida de 10 mcg/min sin tener en cuenta el peso del paciente; la misma información se recoge en bases de datos como en “The Clinician’s Ultimate Reference” (www.globalrph.com). Sin embargo, dicha recomendación no se ajusta a la pauta posológica descrita en la ficha técnica del producto ni a la encontrada en las principales guías de práctica clínica. Resulta difícil descubrir el origen del error, aunque una posible explicación de su persistencia y difusión sería la dificultad en la revisión y modificación de prácticas muy integradas en la rutina de trabajo que, además, son fáciles de aplicar a todos los pacientes, porque se llevan a cabo del mismo modo. Por este motivo, urge la revisión de los protocolos de tratamiento por parte de los Servicios de Cardiología y de Farmacia Hospitalaria españoles para comprobar cuál es la pauta de dosificación de abciximab seguida en cada institución sanitaria.

Tras la implantación del nuevo protocolo de administración de abciximab, que individualiza la dosis de perfusión según el peso corporal del paciente, el porcentaje de sobredosificación se redujo a 0% en la fase POST, y se observó una disminución de los sangrados totales en casi un 30%, así como una menor incidencia de todos los subtipos de hemorragias. Estos hechos ya fueron publicados por nuestro equipo de investigación en 2014¹²² y parecen concordar también con lo publicado en el estudio de Alexander KP *et al.*, en el que se demostró que todo exceso de dosis con los IGP-IIb/IIIa aumenta el riesgo de desarrollar hemorragias mayores⁵².

En la fase PRE, se detectó un uso frecuente de la combinación de bivalirudina y abciximab (11 pacientes) en el grupo de pacientes tratados con abciximab (86 pacientes). Es importante resaltar que la bivalirudina demostró ser más segura que la heparina, más un IGP-IIb/IIIa. Por tanto, el uso de bivalirudina, más un IGP-IIb/IIIa, no tiene sentido desde el punto de vista de seguridad. Esta quizás sea la explicación del hallazgo tan llamativo de que un 72,7% de los pacientes tratados con la combinación desarrollase un episodio hemorrágico (uno de ellos un sangrado BARC 5). Por este motivo, se decidió restringir el uso de bivalirudina con abciximab y sólo un paciente de la fase POST fue tratado con la combinación y no presentó sangrados.

e) Heparina no fraccionada

Si se comparan los datos de nuestro estudio con los publicados en el artículo de Melloni, *et al.*¹²³ sobre el grado de adecuación de las prescripciones de HNF y su relación con el desarrollo de hemorragias mayores en pacientes del registro CRUSADE, se encuentran las siguientes diferencias:

- En el trabajo de Melloni *et al.*, se registró un mayor porcentaje de pacientes a los que se les administró una dosis de bolo mayor que la recomendada (9,0%)¹²³. Sin embargo, el artículo no especifica en qué momento del ingreso el paciente recibió dicha dosis y, como se detalló en el apartado de resultados, la dosis es diferente, dependiendo de que el bolo se administre o no asociado a la ICP (la dosis máxima permitida es mayor si se administra para la ICP). Por este motivo, podría haberse sobreestimado el número de pacientes sobredosificados. En nuestro estudio, por el contrario, todos los bolos de HNF prescritos se administraron en forma de bolos intracoronarios asociados a la ICP y sólo 1 superó la dosis de 7.000 U. El empleo exclusivo en nuestra institución de HNF asociado a la ICP puede ser debido a la realización de la ICP de manera precoz, tras el ingreso en el hospital, o al empleo de otros anticoagulantes, como la enoxaparina, en lugar del bolo de HNF.

- Por lo que se refiere a la dosis utilizada para la perfusión, se comprobó que, en nuestro trabajo, fue sobredosificado un menor porcentaje de pacientes en comparación con el que se menciona en el artículo de Melloni *et al.* (2,3%, frente a 8,9%)¹²³. Una razón que puede explicar el menor porcentaje de nuestro estudio pudo haber sido la existencia de pacientes con peso desconocido en la fase PRE y, por tanto, en estos enfermos no pudo comprobarse si la dosis prescrita había sido la correcta o no.

- En tercer lugar, es sabido que la HNF es uno de los fármacos cuya dosificación depende del peso corporal y, tras la implantación de la balanza, el porcentaje de pacientes no pesados en tratamiento con HNF se redujo significativamente (26,1%, frente a 6,4%; $p < 0,001$). En el artículo de Melloni *et al.* era conocido el peso corporal de todos los enfermos, si bien el dato que sirvió de base para la evaluación del grado de adecuación de las prescripciones fue el peso que figuraba en la historia clínica, dato que podía no coincidir con el tenido cuenta por los médicos para el cálculo de la dosis de HNF, puesto que el diseño del estudio fue retrospectivo(137).

Tras la implantación de las medidas de intervención, el porcentaje de pacientes sobredosificados con HNF disminuyó, aunque se detectó una proporción de enfermos tratados

con perfusiones de HNF superiores a lo recomendado en la fase POST. Por este motivo, es necesario recordar de nuevo a los prescriptores la correcta dosificación de la HNF con el objetivo de mejorar, aún más, la tasa de hemorragia.

Otra medida propuesta de intervención fue la actualización del protocolo para el ajuste de la perfusión de la HNF, según el resultado de TTPa. De acuerdo con las guías vigentes de práctica clínica, el rango óptimo de TTPa es de 50-75 segundos; sin embargo, el límite inferior del rango óptimo de nuestro protocolo es algo mayor (56 en vez de 50 segundos), hecho que obliga a los clínicos a administrar dosis más elevadas de HNF y, en consecuencia, a que aumente potencialmente el riesgo de sangrado (Tabla 59). La propuesta de disminuir el límite inferior del rango óptimo de TTPa fue planteada al *Grupo de Terapia Antitrombótica* del hospital que decidió mantener el rango anterior (56-75 segundos) por ser el SCA una patología de gran riesgo trombótico.

Tabla 59. Protocolo de perfusión de HNF implantado en el hospital

TTPa (segundos)	Acción
<35	Bolo 35 U/Kg+ ↑ perfusión 2 ml/hora
36-45	↑ 2 ml/ hora
46-55	↑ 1 ml/ hora
56-75	No modificar
76-90	↓ 1 ml/ hora
91-110	↓ 2 ml/ hora
111-130	Suspender 30 minutos y ↓ 2 ml/ hora
>131	Suspender y avisar al médico

f) Enoxaparina

La principal intervención realizada para mejorar la adecuación de las prescripciones de la enoxaparina fue la obligatoriedad de la determinación del peso corporal mediante métodos más exactos. En la fase PRE, un 33,3% de los pacientes tratados con enoxaparina no tenía un peso registrado en la historia clínica, mientras que, en la fase POST, este porcentaje fue del 8,5% (reducción del 74,5%; $p < 0,001$).

A diferencia de lo publicado en un trabajo de LaPointe *et al.*, la casi totalidad de los pacientes de nuestro estudio fue correctamente dosificado con enoxaparina⁷⁸. En el caso de necesidad de ajuste de la dosis, según la función renal de paciente, existe una boletín publicado por la Joint Commission en 2010, que alerta del riesgo de sobredosificación con heparinas de bajo peso molecular debido a un fallo en el ajuste de la dosis según la función renal¹²⁴. Sin embargo, en nuestro estudio, menos de un 2% de los pacientes fue sobredosificado por este motivo.

A pesar de ello, en la fase PRE, el método utilizado para el cálculo del peso corporal era desconocido, por lo que no puede descartarse que hubiera cierta sobredosificación de este fármaco en esta fase.

g) Fondaparinux

Una de las medidas de intervención fue la inclusión del fondaparinux en la guía farmacoterapéutica del hospital como alternativa a la enoxaparina en el tratamiento del SCASEST. Tras su introducción, se observó una disminución del porcentaje de pacientes en tratamiento con enoxaparina.

Este nuevo fármaco anticoagulante es el primero de una clase de antitrombóticos que inhibe, selectivamente, el factor Xa y se ha posicionado en las últimas guías europeas⁵⁸ y americanas como el fármaco anticoagulante de elección en el tratamiento del SCASEST debido a una eficacia demostrada, a corto plazo, similar a la de la enoxaparina pero asociada a una *disminución de la tasa de hemorragias mayores* en un 50% y a una reducción de la mortalidad, a los 30 días, en un 17%.

Según los resultados del presente trabajo, la tasa de hemorragias fue similar entre los pacientes tratados con enoxaparina de la fase POST y los tratados con fondaparinux durante la misma fase. Este resultado podría llevarnos a pensar en un beneficio del fondaparinux menor que lo que se ha publicado. No obstante, no se ha de olvidar que, por un lado, el fondaparinux se incluyó en la guía como el anticoagulante de elección en pacientes con alto riesgo hemorrágico (sesgo de selección) y, por otro, la metodología utilizada en nuestro estudio presenta claras limitaciones en comparación con la de un ensayo clínico. Además, la recomendación de utilizar el fondaparinux como el anticoagulante de elección en pacientes con SCASEST está justificada, sobre todo, por el mejor perfil de seguridad demostrado cuando la anticoagulación se prolonga varios días, situación poco frecuente en nuestro medio, ya que la

mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una estrategia invasiva precoz.

Por otra parte, si se compara la tasa de hemorragias de los pacientes tratados con enoxaparina de la fase PRE y los que recibieron fondaparinux de la fase POST, la diferencia en el porcentaje de sangrados entre uno y otro sí parece recomendar el tratamiento con fondaparinux, por lo que el uso del fármaco, unido al resto de intervenciones, podría explicar la menor tasa de hemorragias encontrada.

h) Bivalirudina

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos ACUITY y REPLACE-2, el uso de la bivalirudina en monoterapia se asoció con una incidencia de eventos isquémicos similar a la de los pacientes tratados con heparina e IGP-IIb/IIIa o bivalirudina e IGP-IIb/IIIa, pero con una tasa de complicaciones hemorrágicas significativamente menor (reducción de las hemorragias mayores y menores en el ACUITY y sólo menores en el REPLACE-2)^{55,57}.

Por este motivo, se propusieron dos medidas de intervención relacionadas con la bivalirudina:

- Inclusión de la bivalirudina en la guía del hospital, como tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo hemorrágico que vayan a ser sometidos a una estrategia invasiva precoz o urgente. En la fase PRE, algunos pacientes fueron tratados ya con este nuevo fármaco anticoagulante, aunque el uso fue excepcional.
- Empleo restringido y provisional de bivalirudina junto con abciximab. El uso sistemático de la combinación de bivalirudina más un IGP-IIb/IIIa fue estudiado únicamente en el ensayo ACUITY, dando como resultado, que la tasa de acontecimientos hemorrágicos no mejoraba en comparación con la bivalirudina en monoterapia (5,3%, frente a 3,0%; $p < 0,001$).

Por lo que se refiere a la primera medida, los resultados del estudio muestran que el uso del fármaco fue menor que lo esperado en la fase POST, debido, posiblemente, al elevado coste del fármaco y a la falta de confianza de los clínicos en los beneficios de bivalirudina, como consecuencia, tal vez, de las limitaciones encontradas en el ensayo ACUITY. Este estudio ha sido objeto de frecuentes discusiones entre los expertos, razón por la que las guías del NICE sobre SCASEST³, publicadas en marzo de 2010, señalan de forma textual: *“hence, making*

recommendations regarding the place of bivalirudin in the management of patients in the UK admitted with UA/ NSTEMI is difficult”¹²⁵.

Entre las principales limitaciones del ensayo conviene destacar:

- a) un diseño confuso al incluir la utilización de diversas clases de heparinas e IGP-IIb/IIIa.
- b) una corta duración del tratamiento previo a la angiografía (unas 4 horas).
- c) la inclusión de un porcentaje elevado de pacientes con bajo riesgo isquémico, a pesar de la intención de incluir sólo los de medio y alto riesgo.
- d) la utilización, a criterio del investigador, del clopidogrel.
- e) el hecho de que la bivalirudina aislada tuvo una marcada tendencia a no disminuir los eventos isquémicos sino a aumentarlos, a pesar de no ser estadísticamente significativo.

En cuanto a la segunda medida, los resultados ya han sido comentados en el apartado dedicado al “Abciximab”.

Me parece importante destacar que, gracias a la implantación de la balanza acoplada a la grúa en la Unidad Coronaria y a la concienciación por parte de los clínicos de la importancia de emplear las dosis precisas de los fármacos antitrombóticos, todos los pacientes de la fase POST fueron pesados y ninguno sobredosificado con bivalirudina.

i) Fibrinólisis

En la fase POST, el porcentaje de pacientes tratados con fibrinólisis y con un peso corporal no registrado en la historia clínica disminuyó en casi un 90% ($p=0,0003$).

La tenecteplasa es un fármaco apenas empleado en el hospital, circunstancia que dificulta la posibilidad de intervención para la mejora de su uso. En general, el uso de fibrinólisis en el tratamiento del SCACEST está limitado a la fase prehospitalaria. Como ya se comentó anteriormente, el método de elección para la repermeabilización de la arteria obstruida en los pacientes ingresados en nuestro hospital con SCACEST es la ICP gracias a la disponibilidad de un laboratorio de hemodinámica.

La dosificación de la tenecteplasa varía en función del peso corporal del paciente. Tras la actualización y difusión de los nuevos protocolos y la implantación de la balanza para la medida del peso corporal, ningún paciente fue sobredosificado en la fase POST. Sin embargo, el

impacto de este resultado en la reducción de hemorragias es cuestionable debido a que el porcentaje de pacientes sobredosificados en la fase PRE había sido reducido.

5.7 Destino

La mayoría de los pacientes fueron dados de alta al domicilio, tras la resolución del episodio isquémico (87,5% y 93,0%).

El porcentaje de pacientes trasladados a sus hospitales de referencia fue mayor en la fase PRE que en la fase POST. Este hecho podría explicarse por la publicación, el 29 de julio de 2010, de los decretos 51/2010 y 52/2010 por los que se establece el área única sanitaria de Madrid y se regula el ejercicio de la libertad de elección del hospital. Tras la entrada en vigor de ambos decretos, el porcentaje de pacientes trasladados a sus centros de referencia disminuyó en más del 50% en la fase POST ($p=0,0343$). Hay que recordar que la fase PRE incluyó los meses comprendidos entre enero y julio de 2010 cuando dichas medidas aún no habían sido implantadas.

El SCA es la primera causa de mortalidad en los países industrializados, sin embargo, el porcentaje de éxitos registrado en el estudio fue bajo (3,7% en la fase PRE y 2,3% en la fase POST), discrepancia debida a las características del trabajo. De acuerdo con los criterios de inclusión fijados, sólo fueron objeto de estudio los pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología y tratados con algún agente antitrombótico, lo que significa que los enfermos con pronósticos muy desfavorables tratados únicamente con terapia de soporte y aquellos que, por haber sufrido una muerte precoz, no pudieron ser trasladados a un centro hospitalario quedaron fuera del estudio, razón por la que la incidencia de mortalidad pudo haber sido subestimada.

5.8 Validez externa de los resultados

Las características de los pacientes incluidos en el estudio y el manejo terapéutico llevado a cabo son semejantes a los encontrados en condiciones de práctica clínica habitual; a saber, el mayor porcentaje de hombres (70%), la edad, en el momento del diagnóstico, de aproximadamente 67 años^{84,126,127}, la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular en la mayoría de enfermos¹²⁷, una mayor prevalencia de SCASEST (aproximadamente del 65%) que de SCACEST^{19,128-132} y la elección de la ICP como estrategia de reperfusión preferida¹²⁷.

En cuanto al tipo y a la pauta de fármacos antitrombóticos empleados, el Servicio de Cardiología utiliza las recomendadas por las principales sociedades científicas y no existen diferencias con respecto a las descritas en otros estudios a nivel nacional¹²⁷. Entre ellas, la combinación de la doble antiagregación y la anticoagulación en la casi totalidad de los pacientes (>90%), un mayor empleo de IGP-IIb/IIIa en los pacientes de alto riesgo isquémico (SCACEST) y el empleo de fibrinolíticos exclusivamente cuando la ICP no está disponible de una manera inmediata. Por tanto, las mejoras obtenidas en nuestro estudio podrían ser perfectamente exportables al resto de instituciones sanitarias.

5.9 Limitaciones del estudio

1. Las limitaciones de los estudios retrospectivos son las propias de este tipo de diseño. La causa más importante de sesgo es la dificultad a la hora de validar la información extraída de las historias clínicas, porque puede ser errónea o no haber quedado registrada. Sin embargo, la fiabilidad del estudio aumenta cuando se incluyen dos grupos de pacientes (casos y controles) ya que, en ambos, la magnitud del sesgo es similar.

2. La comparación de dos grupos de pacientes separados por un determinado periodo de tiempo tiene el inconveniente de que tanto las pautas de tratamiento como las características de los pacientes pueden ser diferentes (sesgo histórico). En nuestro caso, la modificación de las pautas se hizo de manera intencionada.

3. Con frecuencia, las dosis de carga de los fármacos antitrombóticos utilizados en el tratamiento del SCA son administrados, como se ha dicho, prehospitalariamente (en centros de atención primaria, UVI móviles, otros hospitales...). Esta circunstancia complica la implantación de unos protocolos comunes para todos los profesionales que atienden al enfermo y, por este motivo, en la fase POST, se observaron desviaciones de las recomendaciones consensuadas por los Servicios de Cardiología y de Farmacia disminuyendo, razón por la que disminuyó el impacto de nuestras intervenciones en la reducción de las hemorragias.

4. El dato del peso corporal registrado en la historia clínica es el que sirvió de base para la evaluación del grado de adecuación de las prescripciones de los fármacos cuya dosis está regulada por el peso. Sin embargo, en la fase PRE, desconocemos el método empleado por los profesionales sanitarios para calcular este dato, por lo que, dependiendo de la mayor o menor exactitud del cálculo, los resultados obtenidos pudieron estar sujetos a variaciones.

5. De los eventos poco prevalentes, como es el caso de las transfusiones sanguíneas o de las hemorragias clínicamente significativas, fue difícil poder demostrar una diferencia estadísticamente significativa, ya que hubiera sido necesario un tamaño muestral muy elevado en cada grupo.

6. CONCLUSIONES

1. El programa multidisciplinar desarrollado por Farmacia y Cardiología dirigido a la disminución de las hemorragias en pacientes con síndrome coronario agudo mediante la optimización de la terapia antitrombótica ha resultado efectivo para la reducción de las hemorragias (reducción del 29,2%).
2. Fue necesario implantar las medidas de intervención en 11 pacientes para evitar un episodio hemorrágico.
3. Las intervenciones realizadas fueron eficaces en la obtención y registro del peso corporal en la mayoría de los pacientes. Se disminuyó el porcentaje de pacientes con peso desconocido en un 65,3%. Especialmente, en los pacientes tratados con abciximab, heparina no fraccionada, enoxaparina y tenecteplasa.
4. El porcentaje de sobredosificaciones con fármacos antitrombóticos se redujo en un 66,3%. Dicha disminución se debió, en gran medida, a la correcta dosificación de abciximab (31,4% de pacientes sobredosificados en la fase preintervención y 0% en la fase postintervención).
5. Las intervenciones realizadas fueron eficaces en la incorporación del uso de fondaparinux al arsenal terapéutico del SCASEST. Su prescripción aumentó de un 2,4% en la fase preintervención a un 50,7% en la fase postintervención.
6. En la fase postintervención se limitó el uso de bivalirudina junto con abciximab. En la fase preintervención, 11 pacientes fueron tratados con la combinación, mientras que en la postintervención sólo 1 paciente.
7. Las medidas de intervención han tenido un menor impacto en la reducción del riesgo de hemorragias en los pacientes con SCACEST (23,4% de sangrados en la fase preintervención frente al 21,8% en la fase postintervención). Este hecho podría

deberse al empleo de manera exclusiva de fondaparinux en el grupo de pacientes con SCASEST y al uso de un mayor número de fármacos antitrombóticos en los pacientes con SCACEST (un 30% de los pacientes fueron tratados con 5 o más combinaciones de fármacos en ambos periodos de estudio, frente al 15% de los pacientes diagnosticados de SCASEST).

8. La aceptación de las intervenciones por parte del resto de profesionales sanitarios que atienden a los pacientes con síndrome coronario agudo ha sido satisfactoria, pero aún queda margen de mejora en cuanto a una mayor aceptación de las mismas.

9. El programa de intervención tiene potencial para ser coste-efectivo (posibilidad de reducción del coste anual en 96.000 €), aunque sería necesario la realización de estudios aleatorizados para poder confirmar el impacto de las medidas propuestas sobre este aspecto.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498–504.
2. Authors/Task Force Members, Bassand J-P, Hamm CW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28(13):1598–660.
3. Parmet S, Glass TJ, Glass RM. JAMA patient page. Coronary artery disease. *JAMA* 2004;292(20):2540.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868–74.
5. Ardissino D, Merlini PA, Ariëns R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349(9054):769–71.
6. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):28–66.
7. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97(4):437–42.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959–69.

9. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335(18):1342–9.
10. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327(3):146–50.
11. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108(3):275–81.
12. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):979–86.
13. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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* 2001;344(25):1879–87.
14. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623–9.
15. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354(9192):1757–62.
16. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108(9):1146–62.

17. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65(7):1299–306.
18. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835–42.
19. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291(22):2727–33.
20. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, et al. 2002 Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for Unstable Angina/Without ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):631–42.
21. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. 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). *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):970–1062.
22. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--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). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1366–74.
23. Bueno H. Introducción: puntos clave en el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2005;5(Supl C):1–7.
24. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333(7578):1091.
25. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345–53.

26. 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* 2005;26(9):865–72.
27. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, 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* 1995;91(6):1659–68.
28. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102(17):2031–7.
29. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361(9360):847–58.
30. Thérioux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319(17):1105–11.
31. Thérioux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2045–8.
32. Cairns JA, Singer J, Gent M, et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989;5(5):239–46.
33. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
34. Berger JS, Sallum RH, Katona B, et al. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am Heart J* 2012;164(2):153–62.e5.

35. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82(1):17–26.
36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494–502.
37. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71(4):699–708.
38. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73(3):418–27.
39. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15.
40. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, 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* 2008;118(16):1626–36.
41. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Critical review of prasugrel for formulary decision makers. *J Manag Care Pharm* 2009;15(4):335–43.
42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–57.
43. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359(9302):189–98.
44. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23(18):1441–8.

45. Boersma E, Akkerhuis KM, Thérroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100(20):2045–8.
46. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S – 203S.
47. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):513S – 548S.
48. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804–47.
49. 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* 2000;355(9219):1936–42.
50. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347(9001):561–8.
51. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292(1):45–54.
52. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294(24):3108–16.
53. Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, et al. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005;150(6):1107.

54. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464–76.
55. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004;148(5):764–75.
56. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203–16.
57. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289(7):853–63.
58. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999–3054.
59. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(3):231–40.
60. Bassand J-P, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(24):2733–41.
61. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(6):991–7.
62. Nallamothu B, Fox KAA, Kennelly BM, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93(12):1552–5.
63. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2205–17.

64. Van't Hof AWJ, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):537–46.
65. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579–88.
66. 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* 1994;343(8893):311–22.
67. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–5.
68. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354(9180):716–22.
69. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95(11):2508–16.
70. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–619.
71. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32(15):1854–64.
72. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736–47.

73. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353(9151):429–38.
74. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(21):1498–505.
75. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292(17):2096–104.
76. Moscucci M, Fox KAA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24(20):1815–23.
77. De Lorenzo Pinto A, García Diz L. Weight does matter. *Med Clin (Barc)* 2011;137(6):259–61.
78. LaPointe NMA, Chen AY, Alexander KP, et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1539–44.
79. Collet J-P, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;26(21):2285–93.
80. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292(13):1555–62.
81. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, 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* 2007;116(7):e148–304.
82. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1614–7.
 83. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand J-P. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(10):1193–204.
 84. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114(8):774–82.
 85. Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(9):1200–6.
 86. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(7):966–72.
 87. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139(10):843–57.
 88. O’Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295(3):293–8.
 89. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005;52(1):30–7.
 90. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002;143(4):725–32.

91. Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep* 2003;5(4):310–7.
92. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345(17):1230–6.
93. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111(16):2042–9.
94. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002042.
95. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007;30(10 Suppl 2):II24–34.
96. Rao SV, Chiswell K, Sun J-L, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008;101(1):25–9.
97. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116(5):393–402.
98. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002;8(7):711–7.
99. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116(5):1233–9.
100. Sobieraj-Teague M, Gallus AS, Eikelboom JW. The risk of iatrogenic bleeding in acute coronary syndromes and long-term mortality. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(4):327–34.
101. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157(1):132–40.

102. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, Van de Werf F. EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2013;165(1):8–14.
103. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(14):1430–6.
104. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Grabowski M, Opolski G. Increased risk of minor bleeding and antiplatelet therapy cessation in patients with acute coronary syndromes and low on-aspirin platelet reactivity. A prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36(1):22–30.
105. Alcalá A, Sionis A, Marimon F, Coves FJ, Guindo J. Utilización de recursos en el manejo del sangrado en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. *Pharmacoeconomics* 2010;7(4):176–86.
106. Arrabal-Durán P, Durán-García ME, Ribed-Sánchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Sáez M. Pharmaceutical interventions in prescriptions for patients admitted with chronic renal failure. *Nefrología* 2014;34(6):710–5.
107. Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. [Evaluation of the quality of scientific evidence of pharmaceutical interventions in an emergency department]. *Farm Hosp* 2014;38(2):123–9.
108. Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernández M-Á, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García E, Sanjurjo-Sáez M. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(9):1339–45.
109. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm* 2013;19(5):408–16.
110. Scott DM, Boyd ST, Stephan M, Augustine SC, Reardon TP. Outcomes of pharmacist-managed diabetes care services in a community health center. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(21):2116–22.

111. Kirkham HS, Clark BL, Paynter J, Lewis GH, Duncan I. The effect of a collaborative pharmacist-hospital care transition program on the likelihood of 30-day readmission. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(9):739–45.
112. Bellone JM, Barner JC, Lopez DA. Postdischarge interventions by pharmacists and impact on hospital readmission rates. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2012;52(3):358–62.
113. [highalertmedications.pdf](#) (objeto application/pdf) [Internet]. [cited 2012 Nov 4]; Available from: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
114. Código Infarto Madrid [Internet]. Available from: http://uciseguras.es/wp/wp-content/uploads/2013/08/CODIGO_INFARTO_MADRID.pdf
115. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2012;125(11):1424–31.
116. Manoukian SV. The relationship between bleeding and adverse outcomes in ACS and PCI: pharmacologic and nonpharmacologic modification of risk. *J Invasive Cardiol* 2010;22(3):132–41.
117. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol* 2007;23(8):663–71.
118. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Adverse events related to Spanish hospital emergency department care: the EVADUR study. *Emergencias* 2010;22:415–28.
119. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, 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* 2010;376(9748):1233–43.
120. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet

- therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111(16):2099–106.
121. Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Guía para la administración segura de medicamentos vía parenteral. [Internet]. 2011; Available from: <http://www.urgenciasdeponiente.net/index.php/articulosyrevisionesenfermeria/198-guia-para-la-administracion-segura-de-medicamentos-via-parenteral>
 122. De Lorenzo-Pinto A, Bueno H, Herranz-Alonso A, et al. Effectiveness of a pilot intervention to reduce abciximab-related bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Int J Clin Pharm* 2014;36(4):821–6.
 123. Melloni C, Alexander KP, Chen AY, et al. Unfractionated heparin dosing and risk of major bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156(2):209–15.
 124. Grissinger MC, Hicks RW, Keroack MA, Marella WM, Vaida AJ. Harmful medication errors involving unfractionated and low-molecular-weight heparin in three patient safety reporting programs. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010;36(5):195–202.
 125. Alonso JJ, Curcio A, Graupner C, Jiménez R, Talavera P. ¿Bivalirudina o heparina asociada a inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST? *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11(A):20–6.
 126. Mehran R, Lansky AJ, Witzembichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9696):1149–59.
 127. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Rev Esp Cardiol* 2014; En prensa.
 128. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141(2):190–9.

-
129. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90(9):1004–9.
 130. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23(15):1177–89.
 131. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand J-P, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes--the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24(13):1189–94.
 132. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23(15):1190–201.

1

8. ANEXOS

01/09/2011



ReoPro® (Abciximab)

Dosis Bolo = (0.25 mg/kg ó 0.125 ml/kg)

Preparación del bolo: Extraer ReoPro® con una jeringa a través de un filtro de 0.2 ó 0.22 mcg, con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno. La administración del bolo debe realizarse 10 minutos antes del procedimiento, durante un minuto.

Dosis Infusión = (0.125mcg/kg/min) máx 10mcg/min durante 12 horas.

Preparación de la infusión: Extraer 4.5 ml de ReoPro® con una jeringa a través de un filtro de 0.2 ó 0.22 mcg con baja unión a proteínas, estéril y apirógeno e inyectar en una bolsa de infusión de solución salina al 0.9% o una de dextrosa al 5% de 250 ml. Infundir durante 12 horas a la velocidad de infusión ajustada al peso del paciente mediante una bomba equipada con un filtro de 0.2 ó 0.22 mcg de baja unión proteica, estéril y apirógeno en la vía. **Una vez mezclada, la solución puede almacenarse hasta 12h a una temperatura de 2°C a 8°C. El vial de ReoPro® (Abciximab) 10mg/5ml una vez abierto es estable 24h a una temperatura de 2°C a 8°C.**

Se recomienda administrar ReoPro® mediante una línea IV separada. No mezclar con otras medicaciones.

Peso del paciente	Kg	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Bolo	ml	5,6	5,8	5,9	6,0	6,1	6,3	6,4	6,5	6,6	6,8	6,9	7,0
Velocidad de Infusión	ml/h	9,4	9,6	9,8	10,0	10,2	10,4	10,6	10,8	11,0	11,3	11,5	11,7
Peso del paciente	Kg	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68
Bolo	ml	7,1	7,3	7,4	7,5	7,6	7,8	7,9	8,0	8,1	8,3	8,4	8,5
Velocidad de Infusión	ml/h	11,9	12,1	12,3	12,5	12,7	12,9	13,1	13,3	13,5	13,8	14,0	14,2
Peso del paciente	Kg	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Bolo	ml	8,6	8,8	8,9	9,0	9,1	9,3	9,4	9,5	9,6	9,8	9,9	10,0
Velocidad de Infusión	ml/h	14,4	14,6	14,8	15,0	15,2	15,4	15,6	15,8	16,0	16,3	16,5	16,7
Peso del paciente	Kg	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92
Bolo	ml	10,1	10,3	10,4	10,5	10,6	10,8	10,9	11,0	11,1	11,3	11,4	11,5
Velocidad de Infusión	ml/h	16,9	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Peso del paciente	Kg	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
Bolo	ml	11,6	11,8	11,9	12,0	12,1	12,3	12,4	12,5	12,6	12,8	12,9	13,0
Velocidad de Infusión	ml/h	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Peso del paciente	Kg	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116
Bolo	ml	13,1	13,3	13,4	13,5	13,6	13,8	13,9	14,0	14,1	14,3	14,4	14,5
Velocidad de Infusión	ml/h	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Peso del paciente	Kg	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
Bolo	ml	14,6	14,8	14,9	15,0	15,1	15,3	15,4	15,5	15,6	15,8	15,9	16,0
Velocidad de Infusión	ml/h	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Peso del paciente	Kg	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
Bolo	ml	16,1	16,3	16,4	16,5	16,6	16,8	16,9	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Velocidad de Infusión	ml/h	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0

