

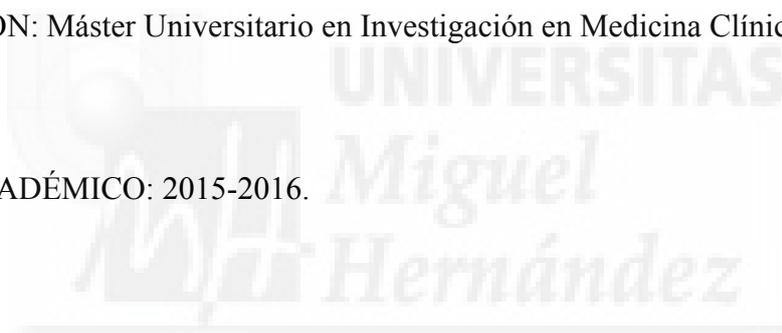
NOMBRE DEL AUTOR: Dr. José Domingo Cascón Pérez.

TÍTULO: SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA BIVALIRUDINA FRENTE A  
HEPARINA + GP IIb/IIIa EN EL INTERVENCIONISMO DEL SÍNDROME  
CORONARIO AGUDO EN EL MUNDO REAL. ESTUDIO “CARTAGOMAX”.

NOMBRE DEL TUTOR: Dr. Vicente Bertomeu González.

TITULACIÓN: Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica.

CURSO ACADÉMICO: 2015-2016.



El estudio CARTAGOMAX evaluó la seguridad y eficacia de la bivalirudina durante el intervencionismo coronario en el mundo real. Se trata de un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico. Los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea fueron anticoagulados bien con bivalirudina sola o bien con heparina no fraccionada más un inhibidor de la glicoproteína IIb / IIIa. El objetivo primario fue evaluar la mortalidad y/o sangrado mayor al año de los dos grupos.

Se realizó Propensity Score Matching para controlar los desequilibrios basales de ambas poblaciones, obteniendo una muestra comparable de 1168 pacientes.

Hubo menor incidencia del objetivo compuesto de muerte por cualquier causa o sangrado mayor a los 30 días ( $p = 0,005$ ), 6 meses ( $p = 0,005$ ) y 12 meses ( $p=0,001$ ) de seguimiento en el grupo de bivalirudina, en comparación con el grupo de heparina más inhibidor de la glicoproteína. La administración de bivalirudina se asoció con una menor tasa de mortalidad por cualquier causa a 1 año de seguimiento ( $p = 0,009$ ). La incidencia de hemorragia mayor fue menor en el grupo de bivalirudina a 1, 6 y 12 meses de seguimiento ( $p = 0,002$ ,  $P = 0,013$  y  $P = 0,017$ , respectivamente). La incidencia de accidente cerebrovascular y reinfarto fueron similares entre los grupos durante el seguimiento. La tasa de trombosis del stent fue ligeramente superior en el grupo de bivalirudina, sin alcanzar significación estadística a 1 y 12 meses de seguimiento ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,04$ ,  $P = 0,07$  a 1, 6 y 12 meses, respectivamente). El estudio CARTAGOMAX encontró que el uso de bivalirudina durante la intervención coronaria percutánea se asoció con una menor incidencia del compuesto de muerte por cualquier causa o hemorragia grave durante el seguimiento. El uso de bivalirudina se asocia con tasas similares de accidente cerebrovascular, reinfarto y trombosis del stent en comparación con heparina más inhibidor de la glicoproteína. La bivalirudina resultó ser un anticoagulante seguro y eficaz durante la intervención coronaria percutánea.

Palabras clave:

Angioplastia coronaria, Anticoagulantes, Bivalirudina, Hemodinámica, Heparina, Hemorragia, Infarto de miocardio.

The CARTAGOMAX study assessed the safety and efficacy of bivalirudin during realworld cardiac intervention. This was a single-center prospective study. Patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention were anticoagulated with bivalirudin alone or unfractionated heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor. Propensity score matching was performed to control for baseline imbalances and yielded 1168 patients. There was lower incidence of the composite outcome of death from any cause or major bleeding at 30 days ( $P=0.005$ ), 6 months ( $P=0.005$ ) and 12 months ( $p=0.001$ ) of follow-up in the bivalirudin group, compared with the heparin plus glycoprotein inhibitor group. The administration of bivalirudin was associated with lower rate of all-cause mortality at 1 year of follow-up ( $P=0.009$ ). The incidence of major bleeding was lower in the bivalirudin group at 1, 6 and 12 months of follow-up ( $P=0.002$ ,  $P=0.013$  and  $P=0.017$  respectively). The incidence of stroke and reinfarction were similar between groups during follow-up. The rate of stent thrombosis were slightly higher in the bivalirudin group, without reaching statistical significance at 1 and 12 months of follow-up ( $P=0.06$ ,  $P=0.04$ ,  $P=0.07$  at 1, 6 and 12 months respectively). The CARTAGOMAX study found that the use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention was associated with lower incidence of the composite outcome of death from any cause or major bleeding during follow-up. The use of bivalirudin was associated with similar rates of stroke, reinfarction and stent thrombosis compared with heparin plus glycoprotein inhibitor. Bivalirudin proved to be a safe and effective anticoagulant during percutaneous coronary intervention.

Keywords:

Coronary intervention, bivalirudin, heparin, anticoagulant, myocardial infarction, bleeding.

## ÍNDICE:

### **Aspectos preliminares:**

Resumen/Palabras clave	2
Abstract/keywords	3

### **Cuerpo del trabajo de fin de máster:**

Introducción:	6
Hipótesis:	8
Objetivos:	8
Metodología:	8
Reclutamiento	8
Diseño	8
Criterios de inclusión	9
Criterios de exclusión	9
Seguimiento	9
Variables a estudio	9
Definiciones	10
Análisis estadístico	11
Cálculo del tamaño muestral	11
Resultados	12
Conclusiones	17
Limitaciones	17

Experiencia del equipo investigador sobre el tema:	17
Plan de trabajo:	18
Aspectos éticos:	18
Presupuesto:	19
<b>Bibliografía</b>	19
<b>Anexos</b>	22



## **INTRODUCCIÓN.**

Multitud de estudios publicados evidencian cómo el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto agudo de miocardio con/sin elevación de ST) mediante estrategia invasiva frente al tratamiento médico ha permitido un aumento de la supervivencia a largo plazo por una reducción de las tasas de re-infarto y re-hospitalización por recurrencia de la angina inestable<sup>1-6</sup>. Tal y como indican las guías de práctica clínica, un punto esencial en el manejo de paciente, además del tratamiento de revascularización, es la instauración precoz de un adecuado régimen farmacológico, lo que determinará claros beneficios en términos pronósticos<sup>7</sup>. De esta manera, la revascularización y la terapia médica deben entenderse como algo complementario<sup>8</sup>. A este respecto, se han realizado múltiples estudios con el fin de identificar el régimen farmacológico óptimo.

Las guías actuales de práctica clínica recomiendan la administración de aspirina, un antagonista de la tienopiridina<sup>9,10</sup> (administrados ambos antes de la angiografía o inmediatamente después del intervencionismo coronario percutáneo), y un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP) (iniciado antes de la angiografía o diferido, decidiendo su uso una vez conocida la anatomía coronaria)<sup>11-13</sup>. La combinación de estos potentes antitrombóticos y agentes antiplaquetarios, aunque efectivos en la supresión de eventos adversos isquémicos relacionados con el intervencionismo, también han demostrado un aumento de las tasas de eventos hemorrágicos, estando éstos estrechamente relacionados con mortalidad temprana y tardía<sup>14-16</sup>. Al efecto de estos fármacos también hay que sumar el efecto de los fármacos anticoagulantes que se deben emplear en el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo tal y como recomiendan las guías de práctica clínica. La heparina no fraccionada ha sido tradicionalmente utilizada en los laboratorios de hemodinámica como el anticoagulante de elección durante la angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para prevenir los eventos isquémicos y trombóticos, aunque se trata de un fármaco con muchas limitaciones farmacológicas por la variabilidad inter e intra-individuo<sup>17</sup>. La bivalirudina es un anticoagulante que actúa mediante la inhibición selectiva de la trombina, que ha demostrado mediante diferentes estudios una reducción del sangrado mayor y menor comparado con la asociación heparina y un IGP, así como una menor tasa de trombocitopenia<sup>18-21</sup>. Cartagomax pretende estudiar la seguridad y eficacia de bivalirudina en el mundo real, en nuestro medio, con un alto porcentaje de

procedimientos realizados por vía radial, y finalizando la infusión del fármaco al terminar el intervencionismo.



## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.**

El uso de bivalirudina durante el intervencionismo cardiaco en el mundo real se presenta como una opción eficaz y segura con respecto al empleo de heparina más IGP IIb-IIIa.

## **OBJETIVOS.**

### Primario

El objetivo primario de nuestro estudio será determinar el compuesto de muerte por cualquier causa o sangrado mayor no relacionado con cirugía de revascularización, al mes, 6 meses y 12 meses.

### Secundarios

Los objetivos secundarios serán determinar la presencia de ictus, re-infarto y trombosis del stent al mes, 6 meses y 12 meses.

## **MÉTODOLOGÍA.**

### **- Reclutamiento.**

Entre enero y mayo de 2015 se reclutaron a los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, con y sin elevación de ST, que acudieron al Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena precisando intervencionismo coronario. Se incluyó a los pacientes en un estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Dieron su consentimiento informado por escrito.

### **-Diseño.**

Todos los pacientes con síndrome coronario agudo que precisaron intervencionismo coronario recibieron dosis de carga de ácido acetilsalicílico (300 mgr.) y clopidogrel (600 mgr.) al establecer el diagnóstico. Se administró bivalirudina o heparina con IGP, a criterio del hemodinamista responsable del paciente. La dosificación de bivalirudina será de un bolo de 0,75 mg/kg (intravenoso (iv) o intracoronario (ic) según criterio del operador) seguido de una perfusión de 1,75

mg/kg/h que se suspenderá tras finalizar el procedimiento. La dosis inicial de heparina no fraccionada será de 60 UI/kg ajustando dosis posteriores para un objetivo de tiempo de coagulación activado de 200-250 seg. Los IGP utilizados serán abciximab y eptifibatide, elegidos según criterio del operador. La administración de abciximab se realizará mediante un bolo inicial de 0,25 mg/kg (iv o ic según criterio del operador) seguido de una perfusión de 0,125 µg/kg/min mantenida durante 12 horas. Para eptifibatide se empleará doble bolo de 180 µg por kilogramo de peso, seguido de una infusión de 2.0 µg por kilogramo por minuto durante 18 horas.

**-Criterios de inclusión:**

Paciente con síndrome coronario agudo que precise intervencionismo coronario.

**-Criterios de exclusión:**

Se excluirán del estudio a los pacientes que presenten contraindicación a alguno de los fármacos del estudio; que se les hubiese administrado previamente trombolíticos, bivalirudina, IGP, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux; que se encontrasen en tratamiento con warfarina; historia de diátesis hemorrágica; coagulopatía; trombocitopenia inducida por heparina; masa intracerebral; cirugía programada para los próximos 6 meses que requiriera suspender tratamiento con tienopiridinas; implante de stent coronario en los 30 días previos; o comorbilidad no cardíaca que condicione esperanza de vida menor a un año o que pueda interferir con el cumplimiento del protocolo.

**-Seguimiento:**

Se realizará seguimiento al mes, seis meses y doce meses, de la fecha de alta de los pacientes mediante contacto telefónico, consulta de historia clínica informatizada y/o visita en consultas externas.

**-Variables a registrar:**

Se recogerán edad, género, fecha de inclusión, índice de masa corporal, factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, antecedentes de cardiopatía isquémica familiares), fracción de eyección ventricular izquierda, diagnóstico al ingreso, consumo de cocaína, enfermedad arterial periférica, antecedentes de ICTUS, número de vasos tratados, número de stents implantados,

recuento plaquetar, hemoglobina, aclaramiento renal, mililitros de contraste utilizado, fecha de seguimiento, eventos en seguimiento (infarto de miocardio, muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, trombosis del stent, sangrado mayor).

**– Definiciones.**

El síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) se definió como dolor torácico típico de duración  $\geq 30$  minutos y/o elevación de marcadores de necrosis miocárdica junto con una elevación del segmento ST en  $\geq 2$  derivaciones precordiales mayor de 2 mm. en V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> o V<sub>3</sub> y mayor de 1 mm. en derivaciones laterales (aVL, DI) o inferiores (DII, DIII y aVF) o bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo.

Se definió síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) como síntomas de angina inestable de al menos 10 minutos de duración en las últimas 24 horas y que además presentasen al menos uno de los siguientes: descenso de ST o elevación transitoria de ST de al menos 1 mm; elevación de troponina I, T o CK-MB.

Se definió trombosis del stent según la clasificación del Academia Research Consortium<sup>22</sup> como la confirmación angiográfica de:

- Flujo TIMI 0 con presencia de trombo dentro del stent o en los 5 mm adyacentes.
- Flujo TIMI 1, 2 o 3 con presencia de trombo y al menos uno de los siguientes en las 48 horas previas:
  - Aparición de angina de reposo.
  - Nuevos cambios en ECG sugestivos de isquemia.
  - Dolor torácico típico y movilización de biomarcadores cardiacos.
  - Trombosis intra-stent en autopsia o trombectomía.

Se consideró sangrado mayor (no relacionado con cirugía) a las hemorragias cerebrales o retroperitoneales; al descenso de cifras de hemoglobina  $>4$  g/dl; al sangrado de cualquier otra localización causante de deterioro hemodinámico y/o necesidad de transfusión de sangre total o hemoderivados.

#### **– Análisis Estadístico.**

Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas continuas como media y desviación estándar.

La comparación de las características basales de la muestra se realizó mediante el test de chi cuadrado (variables categóricas) o T de Student (variables cuantitativas continuas).

Los resultados se introdujeron en un modelo de regresión logística binaria ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de hipertensión, diabetes, dislipemia, hábito tabáquico y tipo de abordaje arterial en el procedimiento.

La comparación del tiempo hasta la aparición del evento de las diferentes variables objetivo, se realizó mediante el método de Kaplan-Meier utilizando el test de Log-Rank.

Se realizó un propensity score matching para intentar reducir sesgos entre los grupos comparados.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con SPSS, versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

#### **- Cálculo del tamaño muestral.**

Calculada para el objetivo primario combinado muerte y/o sangrado mayor basándonos en las cifras de la literatura previa, con una potencia estadística del 80%, y un nivel de riesgo de 0,05, obtenemos un tamaño muestral de 560 pacientes para cada

brazo. Total 1120 pacientes reclutados. No se tuvieron en cuenta las pérdidas estimadas en el seguimiento.

### **- Resultados.**

Entre enero y mayo de 2015, el estudio reclutó a 1.800 pacientes ingresados en nuestro hospital. De la muestra total, 1.183 (65,7%) de los pacientes fueron tratados con bivalirudina y 617 (34,3%) con heparina no fraccionada más un IGP. Después de realizar PSM se obtuvo una cohorte de 1168 pacientes emparejados. De ellos, 582 recibieron bivalirudina y 586 recibieron heparina más IGP. La Figura 1 muestra la distribución de los pacientes.

La Tabla 1 muestra las características basales, tanto del global como de las poblaciones de PSM de acuerdo con el anticoagulante utilizado.

Al mes de seguimiento (Tabla 2), la incidencia del objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa o hemorragias graves fue mayor en el grupo de heparina más un IGP que en el grupo de bivalirudina (8,5% y 4,4%, respectivamente; riesgo relativo [RR] = 2,12; intervalo de confianza del 95% [IC] 1.02 a 3.05). La figura 2 muestra también diferencias entre los grupos respecto a la hemorragia mayor (3,4% y 0,8%, respectivamente; RR = 5,081; 95% CI, 1,8 a 14,3), pero sin diferencias en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (5,1% y 3,4%, respectivamente; RR = 0,775; 95% CI 0,3 a 1,5).

A los 6 meses de seguimiento, el objetivo combinado siguió siendo mayor en el grupo de heparina más un GPI que en el grupo bivalirudina (10,9% y 6,1%, respectivamente; RR = 1,94; IC del 95%, 1,2-3,1). La incidencia de hemorragia mayor fue mayor en el grupo de heparina más un GPI (3,7% y 1,5%, respectivamente; RR = 2,81; IC del 95%, 1.02 a 6.03), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de muerte por cualquier causa.

A los 12 meses de seguimiento, el objetivo combinado fue mayor en el grupo de heparina más un GPI respecto al de la bivalirudina (13.1% y 7%, respectivamente; RR = 2,034; IC del 95%, 1,3 a 3,1). Cuando analizamos los resultados de hemorragias graves

y mortalidad por todas las causas principales por separado, también obtenemos diferencias significativas en favor de la bivalirudina (3,9% y 1,7%; RR =2,58; CI 95%, 1,1 a 5,6), y (10% versus 5,4%; RR = 1,89; 95% CI, 1,17 a 3,04).

En cuanto a los objetivos secundarios (Figura 3), la tasa de reinfarto fue similar en ambos grupos en todos los puntos de seguimiento. De la misma manera, no se encontraron diferencias significativas en tasas de accidente cerebrovascular entre los grupos (Tabla 2).

La tasa de trombosis del stent fue mayor en el grupo de bivalirudina en todos los puntos de seguimiento, pero alcanzando únicamente significación estadística a los 6 meses.



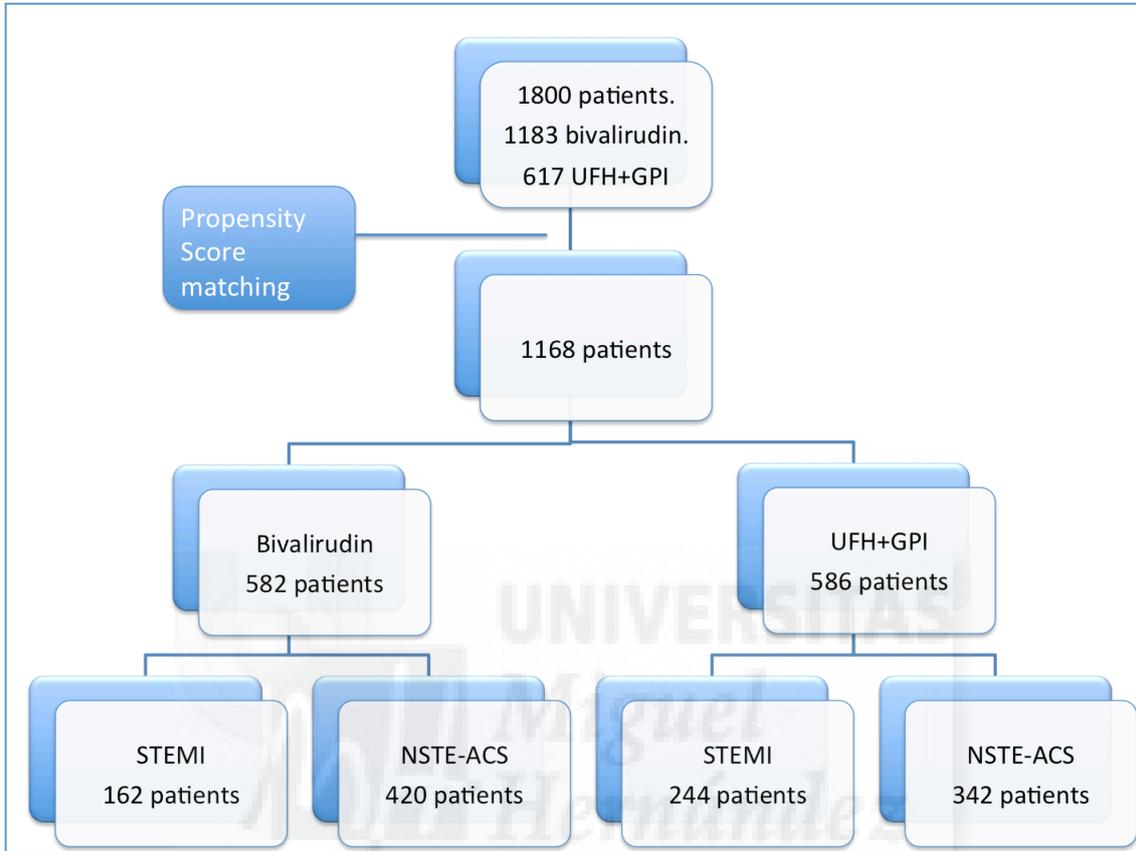


Figura 1. Distribución de pacientes.

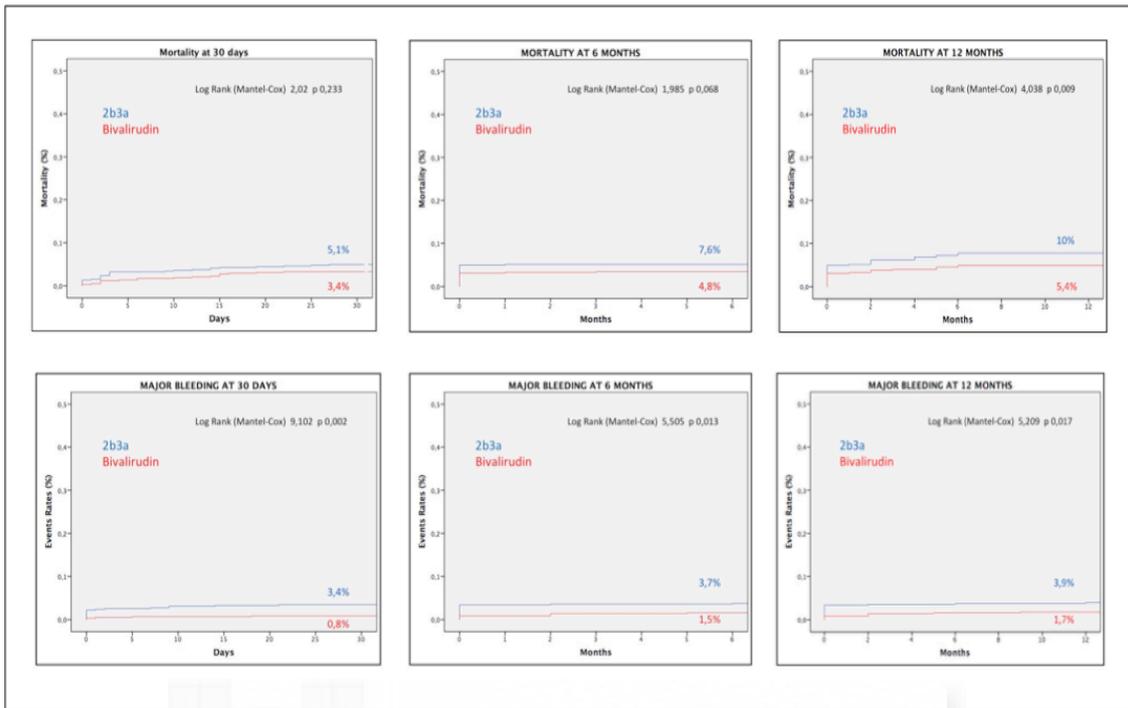


Figura 2. Objetivo primario.

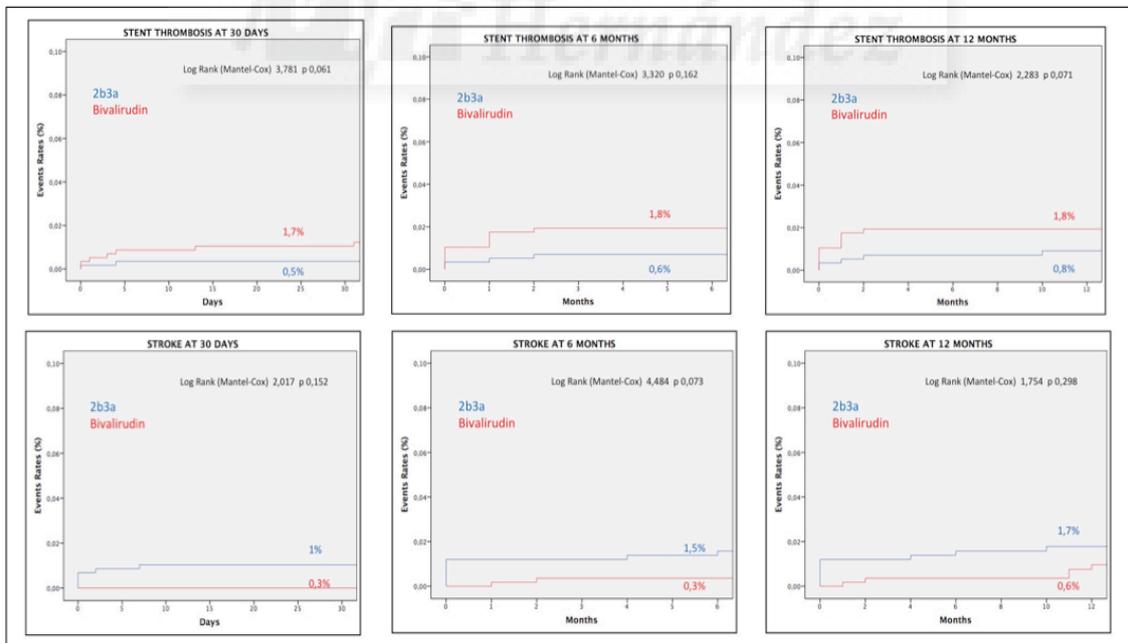


Figura 3. Objetivos secundarios.

Before PSM. n=1800					After PSM. n=1168		
	Heparin + GPI	Bivalirudin	Total	pvalue	Heparin + GPI n=586	Bivalirudin n=582	pvalue
Age, years	66,18±12,2	67,14±12,5	66,61±12,49	0,119	66,5±12	65,3±12,8	0,097
Female	129(20,9)	327(27,7)	456(25,3)	0,002	125(21,3)	148(25,4)	0,112
Dyslipidemia	280(45,4)	620(53,4)	900(50)	0,005	271(46,2)	268(46)	0,95
Hypertension	339(54,9)	754(63,7)	1093(60,7)	0,001	334(57)	336(57,7)	0,81
Diabetes	211(34,2)	513(43,4)	724(40,2)	0,001	206(35,2)	203(34,9)	0,951
Smoking	286(46,4)	537(45,4)	823(45,7)	0,698	267(45,6)	287(49,3)	0,218
Family history of IHC	62(10)	96(8,1)	158(8,8)	0,169	56(9,6)	63(10,8)	0,499
C.O.P.D.	29(4,7)	55(4,6)	84(4,7)	0,926	28(4,8)	21(3,6)	0,312
C.K.D.	36(5,9)	60(5,1)	96(5,4)	0,464	35(6)	21(3,6)	0,054
Previous acute stroke	26(4,2)	5,2(4,4)	78(4,3)	0,857	26(4,4)	23(4)	0,771
Peripheral artery disease	34(5,5)	55(4,6)	89(4,9)	0,424	34(5,8)	20(3,4)	0,069
Cocaine use	4(0,6)	15(1,3)	19(1,1)	0,222	4(0,7)	11(1,9)	0,074
Radial access	278(45,2)	723(61,6)	1001(56)	0,001	275(46,9)	273(46,9)	0,994
Ejection fraction	54,36±11	54,38±11	59,41±14,76	0,971	54,2±11,1	55,01±11,6	0,25
B.M.I., Kg/m2	28,1±7,15	28,3±5,69	28,3±6,22	0,471	28,1±7,2	28,1±5,6	0,885
Treated vessels	1,15±0,39	1,24±0,46	1,21±0,44	0,001	1,16±0,39	1,15±0,37	0,85
Implanted stents	1,8±1,06	1,77±1,04	1,78±1,05	0,654	1,81±1,07	1,66±0,95	0,018
Creatinine clearance ml/min	87,9±44,57	87,7±42,52	87,8±43,17	0,925	86,8±43	91,5±40	0,072
Platelets, mCL	217610±64750	221380±91120	220200± 83773	0,405	217490±65261	215950±60537	0,698
Hemoglobin, gr/dl	14,56±10,84	15,12±12,9	14,9±12,28	0,399	14,4±10	15,5±14	0,187
Contrast used, ml.	340±178,68	286±128,18	305,1± 149,53	0,001	339±180	286±118	0,001

Abbreviations: IHC, Ischemic heart disease. COPD, chronic obstructive pulmonary disease. CKD, chronic kidney disease. BMI, body mass index. Data are expressed as n(%), mean ± standard deviation. PSM: propensity score matching

Tabla 1. Características basales de la muestra antes y después de P.S.M.

	IlbIIIa	Bivalirudin	Total	RR	CI 95%	P Value
<b>EXITUS</b>						
1 month	30(5,1%)	20(3,4%)	50(4,2%)	0,775	0,3-1,5	0,233
6 months	45(7,6%)	28(4,8%)	73(6,2%)	1,62	0,96-2,7	0,068
12 months	59(10%)	32(5,4%)	91(7,7%)	1,89	1,17-3,04	0,009
<b>MAJOR BLEEDING</b>						
1 month	20(3,4%)	5(0,8%)	25(2,1%)	5,081	1,8-14,3	0,002
6 months	22(3,7%)	9(1,5%)	31(2,6%)	2,81	1,2-6,3	0,013
12 months	23(3,9%)	10(1,7%)	33(2,8%)	2,58	1,1-5,6	0,017
<b>COMBINED (EXITUS + MAJOR BLEEDING)</b>						
1 month	50(8,5%)	26(4,4%)	76(6,5%)	2,12	1,2-3,5	0,005
6 months	64(10,9%)	36(6,1%)	100(8,5%)	1,94	1,2-3,06	0,005
12 months	77(13,1%)	41(7%)	118(10,1%)	2,034	1,3-3,1	0,001
<b>REINFARCTION</b>						
1 month	16(2,7%)	13(2,2%)	29(2,4%)	1,13	0,5-2,4	0,737
6 months	34(5,8%)	31(5,3%)	65(5,5%)	0,95	0,5-1,5	0,859
12 months	40(6,8%)	50(8,5%)	90(7,7%)	0,75	0,4-1,1	0,22
<b>STENT THROMBOSIS</b>						
1 month	3(0,5%)	10(1,7%)	13(1,1%)	0,28	0,07-1,06	0,061
6 months	4(0,6%)	11(1,8%)	15(1,2%)	0,26	0,07-0,94	0,041
12 months	5(0,8%)	11(1,8%)	16(1,3%)	0,345	0,1-1,09	0,071
<b>STROKE</b>						
1 month	6(1%)	2(0,3%)	8(0,6%)	3,3	0,6-17,1	0,152
6 months	9(1,5%)	2(0,3%)	11(0,9%)	4,2	0,8-20,1	0,073
12 months	10(1,7%)	5(0,8%)	15(1,2%)	1,7	0,5-5,4	0,298

Abbreviations: CI 95%: Confidence interval 95%; RR: relative risk

Tabla 2. Seguimiento y resultados.

### **-Conclusiones.**

La administración de bivalirudina durante la ICP se asoció con una menor incidencia del objetivo compuesto de muerte por cualquier causa o hemorragia grave durante el seguimiento en comparación con el uso de la heparina no fraccionada más IGP. Este hallazgo se debe principalmente a menores tasas de hemorragias graves y mortalidad por cualquier causa a los 12 meses de seguimiento.

El uso de bivalirudina no se asoció con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular , reinfarto ni trombosis del stent al final del seguimiento.

### **-Limitaciones.**

En primer lugar, Cartagomax no se trata de un estudio aleatorizado, por lo que la homogeneidad de los grupos comparados puede no resultar idónea. Por otra parte, el número limitado de pacientes incluidos ofrece poca potencia estadística a la hora de apreciar diferencias respecto a eventos muy poco frecuentes como podría ser la trombosis del stent. No se utilizaron en el estudio nuevos antiagregantes como el prasugrel o ticagrelor. En el análisis estadístico, no se tuvo en cuenta el diferente tipo de stent utilizado en cada uno de los grupos, que se efectuó a criterio del operador.

### **EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR SOBRE EL TEMA.**

El equipo investigador, perteneciente a la unidad de hemodinámica del hospital universitario Santa Lucia de Cartagena, Murcia, posee gran experiencia en el ámbito de la cardiología intervencionista con más de 12 años de desarrollo de actividades en este ámbito con más de 25000 cateterismos realizados.

## **PLAN DE TRBAJO**

1. Diseño del estudio. Diciembre 2014
2. Formación del equipo investigador. Durante todo el 2014.
3. Propuesta al comité ético del centro. Diciembre 2014
4. Entre enero y mayo de 2015 se reclutará a los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, con y sin elevación de ST, que acudan al Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena precisando intervencionismo coronario.
5. Administración de una terapia farmacológica u otra a criterio del hemodinamista responsable.
6. Introducción de la información en una base de datos en formato SPSS. Octubre de 2015
7. Seguimiento clínico de los pacientes incluidos en el estudio. Desde enero de 2016 hasta mayo de 2016.
8. Análisis estadístico detallado de la información. Junio 2016
9. Realización de un informe estadístico general de los resultados. Junio 2016
10. Escritura de un manuscrito .Junio 2016
11. Lectura crítica del manuscrito. Julio 2016

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

### **-Consentimiento informado:**

Para este estudio se empleará un consentimiento informado diseñado por los investigadores en el cual se explica al paciente la naturaleza, objetivos y beneficios del estudio, se pondrá en conocimiento que todas las intervenciones realizadas entran dentro de la práctica habitual, que los fármacos para el tratamiento de su patología están aprobados para el manejo del SCA, que se realizará un seguimiento clínico al año y que el equipo investigador tendrá acceso a sus datos y que se mantendrá la confidencialidad de los mismos. Se explicará además que la participación es de carácter voluntario y podrá revocarla cuando considere.

### **-Comisión de investigación.**

El estudio cuenta con el visto bueno del comité de Investigación del área 2 de salud. (anexo 1)

### **PRESUPUESTO.**

El trabajo se realizó sin ningún tipo de financiación.

### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Fisher L et al. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. N Engl J Med. 1984;310:750–8.

2. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607–16.

3. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin vs. Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med. 1999;341:70–6.

4. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjanz D, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. Circulation. 2003;108:1324–8.

5. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:2395–407

6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI vs. medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991–1001.

7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949–3003.

8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:517-92.

9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.

10. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthe'le'my O, et al. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:2507–16.

11. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205–17.

12. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:917–24.

13. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heesterhans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial

infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:537–46.

14. Mosucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.

15. Segev A, Strauss BH, Tan M, et al. Predictors an 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J*. 2005;150:690-4.

16. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.

17. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SF, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing consideration, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119:64S-94S.

18. 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;289:853-63.

19. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.

20. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.

21. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007;298:2497-506.

## ANEXOS.

### Anexo 1



Cartagena, 14 de enero de 2015

La **Comisión de Investigación del Área 2 de Salud** ha revisado la documentación correspondiente al Trabajo de Investigación, presentado por D. José Domingo Cascón Pérez, Coordinado Cardiología Intervencionista del Hospital General Universitario Santa Lucía, titulado:

**"ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE HEPARINA±GPIIIB/III A VS BIVALIRUDINA (ANGIOMAX®) EN EL INTERVENCIONISMO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN CARTAGENA. ESTUDIO "CARTAGOMAX"**

Tras su revisión atenta se ha acordado la siguiente valoración del proyecto:

- a) No existe ninguna objeción para la realización del citado Trabajo.

P.A. Laly Gómez Sannicolás  
(Secretaria de la CIA)



Fdo.: Pablo Conesa Zamora

Presidente de la Comisión de Investigación

Reg. 14-20 Comisión Investigación



Hospital General Universitario  
Santa Lucía

C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos  
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

## Anexo 2.



### Consentimiento informado

Estimado Sr./Sra:

Su médico le ha comunicado que una de sus arterias coronarias presenta una estenosis o una oclusión que impide que su corazón tenga una circulación sanguínea adecuada. Su médico considera que esta arteria debe tratarse y que el tratamiento adecuado es un procedimiento invasivo que contempla la administración de un fármaco anticoagulante y la colocación de un dispositivo intravascular para mantener abierta la arteria.

El grupo de investigación del servicio de hemodinámica se encuentra desarrollando el estudio titulado: SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA BIVALIRUDINA FRENTE A HEPARINA + GP IIb/IIIa EN EL INTERVENCIONISMO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL MUNDO REAL. ESTUDIO "CARTAGOMAX"

Los pacientes con síndrome coronario agudo como es su caso, deben ser tratados con la colocación de un stent en la arteria coronaria enferma, así como con la administración intravenosa de un anticoagulante, que puede ser bivalirudina o heparina + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa. Ambos tratamientos están aprobados para su uso en este contexto y su eficacia y seguridad han sido probados en múltiples estudios epidemiológicos, por lo cual no se está probando ningún fármaco nuevo y en cualquiera de los dos casos se estaría tratando su caso según las guías de la sociedad Europea y Española de cardiología. El objetivo del estudio es hacer un seguimiento de los pacientes que permitan establecer algunas ventajas no descritas de un fármaco frente a otro.

El grupo investigador, dirigidos por el Dr. José Domingo Cascón Pérez recopilará además datos de la historia clínica de los pacientes incluidos en este estudio con el objeto de realizar un adecuado seguimiento.

El respeto a la confidencialidad es primordial para el grupo. En el tratamiento (recopilación y análisis) de datos sobre el material médico se siguen las mismas pautas que en el de datos de carácter personal, de conformidad con la legislación Europea y nacional( en España, la ley orgánica 15/1999, de 13 de Dic. De protección de datos de carácter personal)

Los datos obtenidos los analizará el grupo de investigación de la unidad de hemodinámica y podrán comunicarse respetando siempre su anonimato en publicaciones de artículos científicos. Podrá solicitar que se rectifique cualquier información que sea errónea y solicitar información en cuanto a su tratamiento.

Ha leído la información contenida en el presente formulario de consentimiento (o se la han leído) y ha entendido el contenido de la misma y accede a participar en el estudio anteriormente explicado. Puede revocar dicho consentimiento cuando lo desee.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Medico

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha