

# Evolución hospitalaria asociada al empleo de fibrinolíticos y tienopiridinas en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST. The Global Registry of Acute Coronary Events

José López-Sendón<sup>a</sup>, Omar H. Dabbous<sup>b</sup>, Esteban López de Sá<sup>a</sup>, Martin Stiles<sup>c</sup>, Joel M. Gore<sup>d</sup>, David Brieger<sup>e</sup>, Frans Van de Werf<sup>f</sup>, Andrzej Budaj<sup>g</sup>, Enrique P. Gurfinkel<sup>h</sup>, Keith A.A. Fox<sup>i</sup>, en nombre de los investigadores del estudio GRACE

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Center for Outcomes Research. University of Massachusetts Medical School. Worcester. Massachusetts. Estados Unidos.

<sup>c</sup>Royal Adelaide Hospital. South Australia. Australia.

<sup>d</sup>Departamento de Medicina. University of Massachusetts Medical School. Worcester. Massachusetts. Estados Unidos.

<sup>e</sup>Unidad de Cuidados Coronarios. Concord Hospital. Sydney. Australia.

<sup>f</sup>Departamento de Cardiología. Gasthuisberg University Hospital. Leuven. Bélgica.

<sup>g</sup>Escuela Médica de Posgrado. Hospital Grochowski. Varsovia. Polonia.

<sup>h</sup>ICYCC Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

<sup>i</sup>Investigación Cardiovascular. The University and The Royal Infirmary of Edinburgh. Edimburgo. Reino Unido.

**Introducción y objetivos.** Investigar la incidencia de hemorragias graves y la mortalidad hospitalaria en pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST (IAMCEST) en relación con la administración de tienopiridinas con o sin tratamiento trombolítico asociado.

**Métodos.** Se estudió la incidencia de hemorragias graves y mortalidad hospitalaria en 14.259 pacientes consecutivos con IAMCEST. En total, 5.340 (38%) pacientes recibieron tratamiento con tienopiridinas, 3.007 (21%) recibieron fármacos trombolíticos y 2.044 (14%), ambos tipos de fármacos durante el periodo de hospitalización.

**Resultados.** Las hemorragias graves fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tienopiridinas con o sin fármacos trombolíticos asociados (el 4,6 y el 4,1%, respectivamente) que en los pacientes que sólo recibieron fibrinolíticos (2,3%) o ninguno de los dos tipos de fármacos (2,8%) ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable, ajustado para los factores de riesgo hemorrágico y cateterismo cardiaco o intervención coronaria percutánea, el tratamiento con tienopiridinas se identificó como un factor independiente de hemorragia (*odds ratio* [OR]

= 1,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,23-2,31). La mortalidad intrahospitalaria fue menor en los pacientes que recibieron tienopiridinas, lo que se identificó como factor independiente relacionado con menor mortalidad (OR = 0,50; IC del 95%, 0,39-0,60).

**Conclusiones.** El tratamiento con tienopiridinas se asoció con un aumento del riesgo de hemorragias, pero con mejor pronóstico intrahospitalario. Estos resultados, en pacientes no seleccionados con diagnóstico de IAMCEST y representativos de la práctica clínica diaria complementan, pero no reemplazan, la información derivada de ensayos clínicos en enfermos seleccionados y con distribución aleatoria del tratamiento.

**Palabras clave:** Síndromes coronarios agudos. Tienopiridinas. Anticoagulantes. Fibrinolíticos. Infarto agudo de miocardio con elevación de ST.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 474-8

El estudio GRACE está financiado por una beca de educación sin restricciones de Sanofi-Aventis al Center for Outcomes Research, Worcester, Massachusetts, Estados Unidos. Los autores han recibido compensación económica para el desarrollo del estudio GRACE y la preparación de este manuscrito.

Correspondencia: Dr J. López-Sendón.  
Departamento de Cardiología. Hospital Universitario La Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: jlsendon@terra.es

Recibido el 11 de junio de 2008.

Aceptado para su publicación el 26 de enero de 2009.

## In-Hospital Outcomes Associated With Fibrinolytic and Thienopyridine Use in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. The Global Registry of Acute Coronary Events

**Introduction and objectives.** To investigate how thienopyridine treatment, with or without associated fibrinolysis, affects the rates of major bleeding and in-hospital death in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods.** The rates of major bleeding and in-hospital death were studied in 14,259 consecutive patients with STEMI. During hospitalization, 5340 (38%) received thienopyridines, 3007 (21%) received fibrinolytic drugs, and 2044 (14%) received both.

**Results.** Major bleeding occurred more frequently in patients who received thienopyridines with or without fibrinolytics, in 4.6% and 4.1%, respectively, compared with 2.3% in those who received fibrinolytics alone and 2.8% in those who received neither ( $P<.001$ ). Multivariate analysis, which included adjustments for risk factors for bleeding, percutaneous coronary intervention and cardiac catheterization, showed that thienopyridine treatment was an independent risk factor for bleeding (odds ratio=1.68; 95% confidence interval, 1.23-2.31). In-hospital mortality was lower in patients who received a thienopyridine, and such treatment was an independent predictor of lower mortality (odds ratio=0.50; 95% confidence interval, 0.39-0.60).

**Conclusions.** Thienopyridine treatment was associated with an increased risk of major bleeding but also with a better in-hospital prognosis. These findings in unselected patients with STEMI, who are representative of those seen in daily clinical practice, complement, but do not replace, the data obtained in randomized clinical trials of selected patients.

**Key words:** Acute coronary syndromes. Thienopyridines. Anticoagulants. Fibrinolytics. ST-elevation myocardial infarction.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

ICP: intervención coronaria percutánea.

SCA: síndrome coronario agudo.

## INTRODUCCIÓN

La agregación plaquetaria y la trombosis desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos (SCA). El tratamiento con aspirina y heparina se recomienda en todos los pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable<sup>1-4</sup>. La fibrinólisis sigue siendo el método de reperfusión más frecuentemente utilizado en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)<sup>5,6</sup>, y los inhibidores de los receptores plaquetarios de la glucoproteína IIb/IIIa se utilizan con frecuencia en relación con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Como resultado, cada vez más pacientes reciben varios medicamentos antitrombóticos simultáneamente durante los primeros días después de sufrir angina inestable o infarto de miocardio. El posible aumento de riesgo hemorrágico

asociado con la terapia de combinación no se ha investigado plenamente en la práctica clínica. El uso de tienopiridinas, clopidogrel en particular, en el SCA se ha asociado con una mejoría en el pronóstico<sup>7-10</sup>. Sin embargo, se dispone de poca información sobre el uso de tienopiridinas fuera del contexto de los ensayos clínicos. Se desconoce el pronóstico de estos pacientes y hay cierta preocupación en relación con un posible aumento del riesgo de sangrado.

El objetivo del presente estudio es analizar la tasa de sangrados graves y la mortalidad hospitalaria en los pacientes con IAMCEST que fueron tratados con tienopiridinas, con o sin agentes fibrinolíticos, en una población no seleccionada de pacientes incluidos en el Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).

## MÉTODOS

### Población del estudio

El GRACE es un estudio observacional, prospectivo y multinacional diseñado para reflejar una gran población no seleccionada de pacientes de todo el espectro del SCA<sup>11,12</sup>. En el estudio participan en total 106 hospitales localizados en 14 países. Los pacientes incluidos en el registro tienen al menos 18 años, deben estar vivos en el momento de la llegada al hospital, ser ingresados con un diagnóstico de sospecha de SCA (es decir, tener síntomas compatibles con isquemia aguda) y tener por lo menos uno de los siguientes: cambios en el electrocardiograma en consonancia con un SCA, elevación de los marcadores bioquímicos de necrosis cardiaca en la serie enzimática o la documentación de la enfermedad coronaria. El SCA debe no ser precipitado por comorbilidad no cardiovascular importante, como traumatismo o cirugía.

Para asegurar una inclusión libre de sesgos, se incluyó a los primeros 10-20 pacientes consecutivos de cada mes en cada centro participante en el estudio. Los datos fueron recogidos por los coordinadores instruidos empleando formularios preestablecidos. Se recogieron datos sobre características demográficas, historia médica, presentación de los síntomas, hallazgos electrocardiográficos y bioquímicos, prácticas de tratamiento y datos sobre los diferentes eventos surgidos durante la hospitalización. El manejo hospitalario de los pacientes se dejó a discreción de los médicos que los trataban. Se emplearon definiciones normalizadas para todas las variables relacionadas con los pacientes<sup>11,13</sup>. Se definió el IAMCEST por la presencia de elevación del segmento ST > 0,1 mV nueva en dos derivaciones contiguas y visualizada en el electrocardiograma índice o de inclusión en el estudio, junto con

elevación de marcadores bioquímicos séricos que indiquen necrosis miocárdica según los intervalos establecidos en los laboratorios de cada centro. Los pacientes incluidos inicialmente como con angina inestable pero que durante la estancia hospitalaria sufrieron un IAMCEST fueron clasificados como IAMCEST. Se excluyó a los pacientes con IAMCEST que fueron trasladados desde hospitales que no participaron en el registro GRACE.

Se dividió a los pacientes en cuatro grupos según el tratamiento que recibieron durante las primeras 24 h de ingreso o en cualquier momento durante la hospitalización índice: *a*) tienopiridinas (clopidogrel o ticlopidina), sin fármacos fibrinolíticos; *b*) fibrinolíticos sin tienopiridinas; *c*) tanto tienopiridinas como fibrinolíticos, y *d*) sin tienopiridinas ni agentes fibrinolíticos.

### Objetivos clínicos

Los principales criterios de valoración de este estudio fueron el sangrado grave y la mortalidad hospitalaria por cualquier causa. Se definió el sangrado grave como la hemorragia que amenaza la vida del paciente con al menos una de las características siguientes: una hemorragia que requiere la transfusión de dos o más unidades de concentrado de hematíes o produce una disminución absoluta en el hematocrito  $\geq 10\%$ <sup>11</sup>. También se incluyó en la definición de hemorragia grave la hemorragia intracranial y toda la que desembocara en el fallecimiento del paciente. Se excluyeron los episodios hemorrágicos que se produjeron secundariamente a la cirugía de revascularización coronaria. A pesar de que todo el espectro del deterioro de la función renal se relaciona con un mayor sangrado, para este estudio la insuficiencia renal grave se definió arbitrariamente como un aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min.

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis de dos colas para las variables continuas y la de  $\chi^2$  o la exacta de Fisher para variables categóricas. Se realizó el análisis multivariable de regresión logística para la identificación de factores asociados con el uso hospitalario de tienopiridinas, ajustándose a una variedad de factores demográficos y clínicos.

La población de estudio se estratificó en dos grupos en función de si recibieron o no un fármaco fibrinolítico. Se analizó la relación entre el uso de tienopiridinas y los episodios hemorrágicos graves en ambos grupos después de ser ajustada por: la realización de cateterismo cardiaco e ICP *a*) en cualquier momento durante la hospitalización;

*b*) durante las primeras 24 h, y *c*) después de las primeras 24 h, y las variables incluidas en el modelo de predicción de sangrado GRACE (edad, sexo, peso, uso de fármacos fibrinolíticos, historia de hemorragia, anticoagulación previa, el empleo de cualquier heparina, aspirina, inhibidores de los receptores plaquetarios de la glucoproteína IIb/IIIa e insuficiencia renal grave)<sup>14</sup>.

También se examinó la relación entre el tratamiento con varios fármacos y la mortalidad hospitalaria en ambos grupos después de ser ajustada por: la realización de cateterismo cardiaco e ICP *a*) en cualquier momento durante la hospitalización; *b*) durante las primeras 24 h, y *c*) después de las primeras 24 h, y las variables incluidas en el modelo de predicción de mortalidad hospitalaria GRACE (edad, clase Killip, presión arterial sistólica, la desviación del segmento ST, parada cardiaca a la presentación, concentración sérica de creatinina, enzimas cardiacas iniciales positivas y frecuencia cardiaca)<sup>15</sup>.

Todas las pruebas fueron de dos colas y se consideró significativo un nivel  $\alpha \leq 0,05$ . Debido a las múltiples comparaciones y la naturaleza exploratoria de estos análisis, los resultados de significación estadística marginal ( $\alpha$ , 0,01-0,05) fueron considerados como generadores de hipótesis y no definitivos.

## RESULTADOS

Empleo de tienopiridinas en pacientes con IAMCEST. Se incluyeron en el análisis un total de 14.259 pacientes con IAMCEST. Estos pacientes fueron ingresados en los hospitales participantes en el registro GRACE entre abril de 1999 y diciembre de 2005. El 70% de la población del estudio eran varones y la mediana de la edad, 65 años; 7.384 (52%) pacientes recibieron tienopiridinas en cualquier momento de la hospitalización (5.239 durante las primeras 24 h) y 5.051 (35%) recibieron fármacos fibrinolíticos (1.093 [21%] con tienopiridinas durante las primeras 24 h y 2.044 [41%] con tienopiridinas en cualquier momento durante la hospitalización). Durante el periodo del estudio el empleo de tienopiridinas aumentó significativamente, del 32% en 1999 (clopidogrel, 19%; ticlopidina, 15%) al 70% (clopidogrel, 69%; ticlopidina, 4,4%) en 2005. El agente fibrinolítico más utilizado fue la alteplasa (57%), seguida de estreptoquinasa (33%), tenecteplasa (8,5%) y otros fármacos fibrinolíticos (1,5%).

### Características de los pacientes (tabla 1)

Los pacientes que recibieron solamente tienopiridinas presentaron historia clínica y perfil clínico al ingreso iguales que los pacientes que recibieron

**TABLA 1. Características de los pacientes según el tratamiento durante la hospitalización**

	Tratamiento con agentes fibrinolíticos (35%)		Sin tratamiento con agentes fibrinolíticos (65%)	
	Tienopiridina	Sin tienopiridina	Tienopiridina	Sin tienopiridina
Pacientes, n	2.044	3.007	5.340	3.868
Edad (años), mediana (intervalo)	60 (51-69)	63 (54-73)	64 (54-74)	73 (61-81)
Varones, %	78	72	72	62
Antecedentes, %				
Angina	33	38	35	44
Infarto de miocardio	15	14	18	28
Hipertensión	46	46	53	60
Diabetes mellitus	16	17	21	28
Hiperlipemia	41	32	40	36
Insuficiencia renal	3,4	3,4	5,8	8,1
Insuficiencia cardiaca congestiva	2,4	3,5	4,6	14
Enfermedad vascular periférica	4,8	5,8	6,7	9,7
Fibrilación auricular	2,1	3,2	4,6	11
Ictus	3,1	4,5	6,7	12
Hemorragia grave	0,5	0,8	1	1,2
Intervención coronaria percutánea	8,6	4	9,8	11
Cirugía coronaria	3	2,7	5,3	8,2
Presentación				
Retraso prehospitalario (h), mediana (intervalo)	7 (5-11)	7 (4-11)	6 (4-9)	6 (3-10)
Killip I, %	89	83	84	71
Killip II, %	9	13	12	19
Killip III, %	1	2,4	3,3	8,3
Killip IV, %	0,8	1,6	1,6	2,4
Parada cardiaca, %	2,3	3,4	2,9	3,8
Presión arterial sistólica (mmHg)	135 (118-151)	139 (120-157)	137 (120-158)	138 (118-158)
Frecuencia cardiaca (lat/min)	74 (62-86)	75 (63-89)	78 (66-90)	82 (69-100)
Tratamiento durante la hospitalización, %				
Aspirina	96	97	96	90
IECA	77	66	77	62
Bloqueadores beta	91	85	88	74
Anti-GP IIb/IIIa	33	4,9	59	15
Heparina no fraccionada	65	59	53	46
HBPM	57	43	59	57
Estatinas	77	57	76	46
ICP < 24 h	38	2,3	63	9,2
ICP durante ingreso	70	6,5	20	13

GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.

fibrinolíticos solos o en combinación con tienopiridinas. El tratamiento durante la hospitalización fue similar entre los grupos de comparación, con la excepción del uso inhibidores de los receptores plaquetarios de la glucoproteína IIb/IIIa, estatinas e ICP, que se emplean con más frecuencia en pacientes que reciben tienopiridinas. Los pacientes que no recibieron fármacos fibrinolíticos o tienopiridinas tenían un perfil de mayor riesgo tanto hemorrágico como de mortalidad hospitalaria. Estos pacientes se caracterizan por ser de mayor edad, con mayor proporción de angina e infartos previos, diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca crónica y accidentes cerebrovasculares, así como peor clase Killip en el momento del ingreso en el hospital. Además, los pacientes que no recibieron

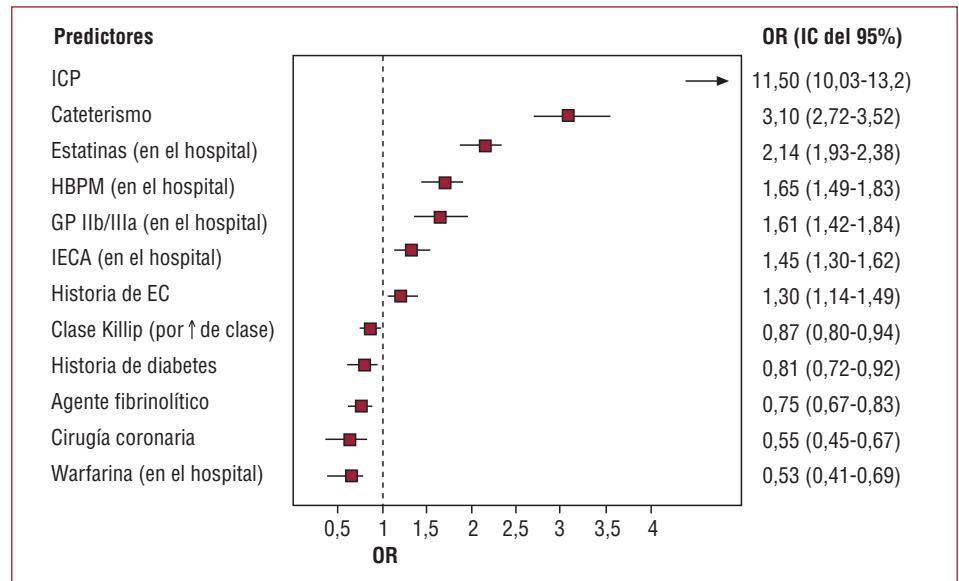
tienopiridinas ni fármacos fibrinolíticos recibieron durante la hospitalización menos tratamientos de demostrada eficacia, como aspirina, bloqueadores beta y estatinas.

En el análisis multivariable, el uso de tienopiridinas se asoció con antecedentes de enfermedad arterial coronaria y cateterismo cardiaco y con el uso hospitalario de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, estatinas, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, y especialmente con ICP (fig. 1).

### Sangrado grave intrahospitalario

Las tasas de sangrado grave durante la hospitalización fueron inferiores en los pacientes que fueron

**Fig. 1.** Análisis multivariable de la predicción del uso hospitalario de tienopiridinas en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Los factores que tienen una OR > 1 se asocian con el uso de tienopiridinas. EC: enfermedad coronaria; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IC: intervalo de confianza; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; OR: odds ratio.



**TABLA 2. Hemorragia grave y mortalidad hospitalaria según el empleo de fármacos fibrinolíticos y tienopiridinas en cualquier momento durante la hospitalización**

	Tienopiridinas	Sin tienopiridinas	p
Hemorragia grave, %			
Agente fibrinolítico	4,6	2,3	< 0,001
Sin agente fibrinolítico	4,1	2,8	< 0,001
Mortalidad hospitalaria, %			
Agente fibrinolítico	3	7,7	< 0,001
Sin agente fibrinolítico	4,2	15	< 0,001

tratados solamente con agentes fibrinolíticos, y fueron superiores en quienes recibieron tanto fibrinolíticos como tienopiridinas (el 2,3 frente al 4,6%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) (tabla 2). Después de ajustar el modelo por las variables de riesgo de sangrado GRACE<sup>14</sup> e ICP, el riesgo de hemorragia grave fue superior en los pacientes que recibieron tienopiridinas en cualquier momento durante la hospitalización (odds ratio [OR] = 1,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,23-2,31) (tabla 3).

### Mortalidad hospitalaria

Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron más bajas en los pacientes que recibieron tanto fibrinolíticos como tienopiridinas, y las más elevadas fueron en los pacientes que no recibieron fibrinolíticos ni tienopiridinas (el 3 frente al 15%, respectivamente) (tabla 2). Después del ajuste por variables de potencial confusión, que incluyen las variables del modelo de riesgo de mortalidad hospitalaria GRACE<sup>15</sup>

e ICP, el uso de tienopiridinas, tanto durante las primeras 24 h como en cualquier momento durante la hospitalización, se asoció con una significativamente menor tasa de mortalidad (OR = 0,50; IC del 95%, 0,39-0,60) (tabla 3).

**TABLA 3. Análisis multivariable de los principales factores relacionados con la hemorragia grave y la mortalidad hospitalaria en los pacientes que recibieron tienopiridinas durante las primeras 24 h o en cualquier momento durante la hospitalización**

	ORa	IC del 95%
Hemorragia grave		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	1,19	0,91-1,55
Tienopiridinas durante la hospitalización	1,68	1,23-2,31
Con agentes fibrinolíticos		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	1,14	0,73-1,80
Tienopiridinas durante la hospitalización	1,58	0,91-2,75
Sin agentes fibrinolíticos		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	1,21	0,87-1,68
Tienopiridinas durante la hospitalización	1,68	1,13-2,48
Mortalidad intrahospitalaria		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	0,71	0,58-0,86
Tienopiridinas durante la hospitalización	0,50	0,39-0,60
Con agentes fibrinolíticos		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	1,13	0,74-1,74
Tienopiridinas durante la hospitalización	0,70	0,45-1,06
Sin agentes fibrinolíticos		
Tienopiridinas durante las primeras 24 h	0,62	0,49-0,78
Tienopiridinas durante la hospitalización	0,44	0,35-0,56

Hemorragia grave: modelo ajustado para las variables incluidas en el modelo GRACE para el riesgo de sangrado<sup>14</sup>, junto con la intervención coronaria percutánea en cualquier momento de la hospitalización.

Mortalidad intrahospitalaria: modelo ajustado para las variables incluidas en el modelo GRACE para riesgo de muerte hospitalario<sup>15</sup>, junto con la intervención coronaria percutánea en cualquier momento de la hospitalización.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio observacional en pacientes con IAMCEST demuestran que la incidencia de hemorragias graves fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento con tienopiridinas asociadas o no a tratamiento fibrinolítico, en comparación con los pacientes que recibieron fibrinolíticos aisladamente o ninguno de esos fármacos. Si bien el tratamiento con tienopiridinas se asoció independientemente con un mayor riesgo de sangrado, también se asoció con un menor riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario.

### Incremento de la utilización de tienopiridinas en el IAMCEST

El estudio multinacional GRACE, que incluye a una amplia muestra de pacientes, demuestra un aumento progresivo en el uso de tienopiridinas en pacientes con IAMCEST similar al observado en otros registros contemporáneos<sup>16</sup>. La administración de tienopiridinas, en particular clopidogrel, en asociación con aspirina es eficaz para reducir el riesgo de eventos isquémicos en pacientes SCA sin elevación del segmento ST<sup>7</sup> y en la prevención de la oclusión trombótica de las arterias coronarias después de un ICP con implante de *stent*<sup>8,17-19</sup>. Además, el uso precoz de clopidogrel en pacientes con IAMCEST que reciben fibrinolíticos se asocia con mejores resultados, como demostraron los ensayos clínicos aleatorizados Clopidogrel as an Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)<sup>9,20</sup> y Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT)<sup>10</sup>. El uso de tienopiridinas fue más frecuente en los pacientes sometidos a ICP (tabla 1, fig. 1), pero un número importante de pacientes que no habían sido tratados de forma invasiva recibieron tienopiridinas en asociación con aspirina, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Antes de la presentación de los resultados de los ensayos CLARITY<sup>9</sup> y COMMIT<sup>10</sup> en marzo de 2005, no se disponía de datos clínicos para apoyar el uso de clopidogrel o ticlopidina en pacientes con IAMCEST; por lo tanto, el aumento en el uso se puede atribuir a una percepción de un beneficio que no se apoyaba en la evidencia clínica disponible en ese momento. Además, los pacientes que recibieron tienopiridinas tenían más probabilidades de recibir anti-IIb/IIIa, estatinas, heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

### Complicaciones hemorrágicas

La incidencia de hemorragias graves fue superior a la observada en los ensayos clínicos aleatorizados,

lo que probablemente refleje un uso más liberal de fármacos antitrombóticos, sin la protección de los criterios de inclusión y exclusión, así como el control más rígido en los ensayos clínicos. El tratamiento con tienopiridinas se asoció con mayor riesgo de sangrado grave recibieran los pacientes tratamiento con fármacos fibrinolíticos o no. El uso de tienopiridinas también fue un predictor independiente de hemorragias graves después de la corrección de otros factores relacionados con un aumento de complicaciones hemorrágicas en pacientes con IAMCEST. Dado que los mecanismos de acción de la aspirina, las tienopiridinas, los anti-IIb/IIIa, los agentes fibrinolíticos y las heparinas son diferentes, su uso combinado puede tener efecto antitrombótico aditivo, pero también puede aumentar el riesgo potencial de hemorragia. Se ha demostrado un incremento de las complicaciones hemorrágicas con la combinación de aspirina y clopidogrel<sup>7</sup> y un pequeño pero estadísticamente significativo exceso del riesgo hemorrágico en pacientes remitidos para cirugía urgente<sup>21</sup> (el sangrado quirúrgico se excluyó del presente análisis). Sin embargo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas no parece estar aumentado significativamente con el uso de triple terapia antiagregante con aspirina, tienopiridinas y anti-IIb/IIIa<sup>17,20,22</sup> o altas dosis de clopidogrel asociadas con ICP<sup>23-25</sup>. No se observó un incremento significativo del riesgo hemorrágico con el uso combinado de clopidogrel y fibrinolíticos en el grupo seleccionado de pacientes con bajo riesgo hemorrágico de pacientes con IAMCEST incluidos en los ensayos CLARITY y COMMIT<sup>9,10</sup>. El incremento del riesgo de hemorragia observado en el presente estudio podría explicarse por un uso más liberal de antitrombóticos, sin la cuidadosa selección de los pacientes con bajo riesgo hemorrágico observados en los ensayos clínicos.

### Mortalidad

La mortalidad hospitalaria por cualquier causa fue menor en los pacientes con IAMCEST que fueron tratados con tienopiridinas, especialmente en asociación con terapia fibrinolítica. Además, el uso de tienopiridinas se asoció con una menor mortalidad hospitalaria después de ajustarse a una variedad de factores relacionados con un demostrado incremento de la mortalidad a corto plazo después de un SCA. La menor mortalidad asociada con el uso tienopiridinas puede reflejar un efecto beneficioso del tratamiento, pero también puede influir en esta asociación muchos factores de confusión. Los efectos clínicos de tienopiridinas se han demostrado en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST<sup>7</sup> y en pacientes sometidos a ICP<sup>8,17-19,21-30</sup>, pero sólo se ha demostrado un

beneficio clínico significativo para objetivos clínicos combinados y no un beneficio directo en la mortalidad. En el estudio CLARITY, la adición de clopidogrel y aspirina a la terapia fibrinolítica mejoró los resultados clínicos, pero no se observaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes que recibieron clopidogrel y los que tomaron placebo<sup>9</sup>. En el ensayo COMMIT se observó una modesta pero significativa reducción de la mortalidad en los pacientes que recibieron clopidogrel en comparación con placebo<sup>10</sup>. Es difícil explicar la reducción significativa de la mortalidad que se objetivó en el presente estudio. Se la podría atribuir a mecanismos que son difíciles de determinar en una observación no aleatoria o podría ser sólo un efecto aparente en un grupo de alto riesgo. Los pacientes tratados con tienopiridinas estaban mejor tratados en general; con mayor frecuencia reciben medicamentos que se recomiendan en las guías de práctica clínica (tabla 1). Es interesante observar que los pacientes incluidos en el registro GRACE tenían sustancialmente mayor riesgo que los incluidos en los ensayos clínicos CLARITY y COMMIT. En el registro GRACE, la mortalidad hospitalaria de los pacientes que no fueron tratados con fibrinolíticos o tienopiridinas fue del 15%, mientras que la mortalidad a los 28 días de los pacientes que no recibieron ambos fármacos fue del 10% en el ensayo COMMIT<sup>10</sup> y la muerte cardiovascular a los 30 días fue sólo de un 4,5% en el grupo placebo en el ensayo CLARITY<sup>9</sup>.

### Limitaciones y fortalezas del estudio

Los registros siempre están sujetos a sesgos potenciales, pero son valiosos para detectar los patrones de tratamiento en el mundo real y la detección de efectos secundarios de los fármacos y sus interacciones<sup>31</sup>. La naturaleza del registro GRACE, así como cualquier otro registro con tratamientos no aleatorizados, impide una conclusión clara sobre el beneficio y el riesgo potencial, lo que dificulta la valoración de los resultados obtenidos. Los resultados pueden deberse a una sobrestimación debido a que es imposible controlar todas las diferencias en las características basales de los pacientes. Es posible que variables no analizadas hayan conducido a los médicos a tomar la decisión de no utilizar tienopiridinas, u otras intervenciones farmacológicas y otras terapias de alto riesgo, en algunos pacientes con comorbilidad compleja. Además, el registro GRACE no recoge información sobre las diferentes tienopiridinas, ni la dosificación y la adherencia al tratamiento durante todo el periodo de estudio, lo que impide un análisis más detallado de los datos. Además, las poblaciones difieren en cuanto a sus características basales y los pacientes tratados con

una tienopiridina sin tratamiento fibrinolítico tienen características de mayor riesgo que los que recibieron tratamiento fibrinolítico solamente. Otra limitación importante es la falta de una definición estándar de hemorragia. La definición del estudio GRACE es parecida a la de otros estudios, pero las tasas de sangrado no son comparables con las que resultarían con el empleo de otras definiciones. Por último, es imposible determinar una relación causal entre los resultados y los tratamientos basados en datos de registros. Por otra parte, GRACE es un registro multicéntrico y prospectivo que incluye a pacientes no seleccionados con SCA, lo que proporciona una información imparcial sobre los tratamientos y los resultados en la práctica clínica que pueden diferir de lo que se espera sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. En ese sentido, la información obtenida de los grandes registros complementa la información obtenida en los ensayos clínicos y es de especial interés para estudiar los efectos secundarios en poblaciones que no están protegidas por la rigidez de los criterios de inclusión y exclusión propias de los ensayos clínicos, pero no permite establecer conclusiones fiables en contradicción con los resultados en ensayos clínicos, en particular en lo que se refiere al beneficio de los tratamientos.

### CONCLUSIONES

La proporción de pacientes con IAMCEST que reciben tienopiridinas ha aumentado progresivamente y actualmente más del 70% de los pacientes con IAMCEST reciben tienopiridinas. La aparición de más hemorragias graves descrita en ensayos clínicos indica que se prestó poca atención a la adecuada utilización de antitrombóticos. Los pacientes tratados con tienopiridinas presentaron mayor proporción de hemorragias graves, aunque el uso de tienopiridinas durante las primeras 24 h de evolución del IAMCEST no fue un factor de riesgo independiente de hemorragia. La mortalidad hospitalaria fue más baja en los pacientes tratados con tienopiridinas, lo que indica que el uso de tienopiridinas puede mejorar el pronóstico en los pacientes con IAMCEST.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a todos los médicos y enfermeras que participan en el registro GRACE. El estudio cuenta con el apoyo de una beca incondicional de Sanofi-Aventis para el Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School. Agradecemos a la Dra. Sophie Rushton-Smith, que ha proporcionado el apoyo editorial. Para obtener más información acerca de GRACE, visite el sitio *web* [www.outcomes.org/grace](http://www.outcomes.org/grace).

## BIBLIOGRAFÍA

- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:210-47.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges C, Califf R, Casey D, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;50:652-726.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, 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;24:28-66.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budja A, Fernandez Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST-elevation acute coronary syndromes. The Task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
- Becker RC, Burns M, Every N, Maynard C, Frederick P, Spencer FA, et al. Early clinical outcomes and routine management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a nationwide perspective. *Arch Intern Med.* 2001;161:601-7.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, 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;23:1190-201.
- 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;345:494-502.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21.
- The GRACE Investigators. 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;141:190-9.
- Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90:358-63.
- Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet.* 2002;359:373-7.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-23.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345-53.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285-93.
- Steinhuß SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
- Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188-95.
- Mueller C, Roskamm H, Neumann FJ, Hunziker P, Marsch S, Perruchoud A, et al. Randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:969-73.
- Sabatine MS, Cannon KP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al, for the Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)—Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study. *JAMA.* 2005;294:1224-32.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
- Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
- Wolfram RM, MD, Torguson RL, Hassani SE, Xue Z, Gevorkian N, Pichard AD, et al. Clopidogrel loading dose (300 versus 600 mg) strategies for patients with stable angina pectoris subjected to percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:984-9.
- Patti P, Colonna G, Pasceri V, Lassandro L, Montinaro, 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;111:2099-106.
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted Clopidogrel Loading Doses According to Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Phosphorylation Index Decrease Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Clopidogrel Resistance. A Multicenter Randomized Prospective Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1404-11.
- Cutlip DE, Leon MB, Ho KK, Gordon PC, Giambartolomei A, Diver DJ, et al. Acute and nine-month clinical outcomes after "suboptimal" coronary stenting: results from the STent Anti-thrombotic Regimen Study (STARS) registry. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:698-706.
- Schuhlen H, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Sustained benefit over four years from an initial combined antiplatelet regimen after coronary stent placement in the ISAR trial. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen. *Am J Cardiol.* 2001;87:397-400.



28. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
29. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson A, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients : The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
30. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation*. 2002;106:2284-7.
31. Laupacis A, Mamdani M. Observational studies of treatment effectiveness: some cautions. *Ann Intern Med*. 2004;140:923-4.