

Artículo original

Seguridad y eficacia clínica con prasugrel y ticagrelor en síndrome coronario agudo. Resultados de un registro multicéntrico en el mundo real



Manuel Almendro-Delia^{a,*}, Ángel García-Alcántara^b, M. Victoria de la Torre-Prados^b, Antonio Reina-Toral^c, José Andrés Arboleda-Sánchez^d, Michel Butrón-Calderón^a, Alberto García-Guerrero^a, Rafael de la Chica-Ruiz Ruano^c, Rafael Hidalgo-Urbano^a y Juan C. García-Rubira^a

^a Unidad Coronaria, UGC Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Historia del artículo:

Recibido el 12 de octubre de 2016

Aceptado el 7 de febrero de 2017

On-line el 17 de marzo de 2017

Palabras clave:

Registro
Mundo real
Prasugrel
Ticagrelor
Puntuación de propensión

RESUMEN

Introducción y objetivos: La incorporación de los nuevos antiagregantes (NAA) prasugrel y ticagrelor a la práctica clínica está siendo errática. Los datos del mundo real todavía son escasos. Se analizó la tendencia temporal de uso de NAA, su seguridad y eficacia clínica frente a clopidogrel en una cohorte actual de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

Métodos: Estudio multicéntrico observacional retrospectivo de pacientes con SCA ingresados en unidades coronarias incluidos de forma prospectiva en el registro ARIAM-Andalucía entre 2013 y 2015. Se analizaron las tasas de eventos cardiovasculares mayores y hemorragias intrahospitalarias mediante modelos de propensión y regresión multivariante.

Resultados: Se incluyó a 2.906 pacientes: el 55% recibió clopidogrel y el 45% NAA. Un 60% presentó SCA con elevación del segmento ST. El uso de NAA se incrementó de forma significativa a lo largo del estudio. El grupo de clopidogrel presentó mayor edad y comorbilidad. La tasa de mortalidad total, el ictus isquémico y la trombosis del *stent* fue menor con NAA (2 frente a 9%, $p < 0,0001$; 0,1 frente a 0,5%, $p = 0,025$; 0,07 frente a 0,5%, $p = 0,025$, respectivamente). No hubo diferencias en la tasa de hemorragias totales (3 frente a 4%; $p = \text{NS}$). Tras el análisis de propensión, se mantuvo la reducción de mortalidad con NAA (OR = 0,37; IC95%, 0,13-0,60; $p < 0,0001$) sin incremento en las hemorragias totales (OR = 1,07; IC95%, 0,18-2,37; $p = 0,094$).

Conclusiones: En el mundo real, los NAA se usan de forma selectiva en sujetos más jóvenes y con menor comorbilidad. Su uso se asocia con una reducción de eventos cardiacos mayores, incluida mortalidad, sin aumentar las hemorragias en comparación con clopidogrel.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a “Real World” Multicenter Registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: The incorporation of the new antiplatelet agents (NAA) prasugrel and ticagrelor into routine clinical practice is irregular and data from the “real world” remain scarce. We aimed to assess the time trend of NAA use and the clinical safety and efficacy of these drugs compared with those of clopidogrel in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndromes (ACS).

Methods: A multicenter retrospective observational study was conducted in patients with ACS admitted to coronary care units and prospectively included in the ARIAM-Andalusia registry between 2013 and 2015. In-hospital rates of major cardiovascular events and bleeding with NAA vs clopidogrel were analyzed using propensity score matching and multivariate regression models.

Results: The study included 2906 patients: 55% received clopidogrel and 45% NAA. A total of 60% had ST-segment elevation ACS. Use of NAA significantly increased throughout the study. Patients receiving clopidogrel were older and were more likely to have comorbidities. Total mortality, ischemic stroke, and

Keywords:

Registry
Real world
Prasugrel
Ticagrelor
Propensity score

* Autor para correspondencia: Unidad Coronaria, UGC Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda. Dr. Fedriani s/n, 41073 Sevilla, España.

Correo electrónico: almendrode@secardiologia.es (M. Almendro-Delia).

stent thrombosis were lower with NAA (2% vs 9%, $P < .0001$; 0.1% vs 0.5%, $P = .025$; 0.07% vs 0.5%, $P = .025$, respectively). There were no differences in the rate of total bleeding (3% vs 4%; $P = \text{NS}$). After propensity score matching, the mortality reduction with NAA persisted (OR, 0.37; 95%CI, 0.13 to 0.60; $P < .0001$) with no increase in total bleeding (OR, 1.07; 95%CI, 0.18 to 2.37; $P = .094$).

Conclusions: In a "real world" setting, NAA are selectively used in younger patients with less comorbidity and are associated with a reduction in major cardiac events, including mortality, without increasing bleeding compared with clopidogrel.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AntiP2Y₁₂: inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂

NAA: nuevos antiagregantes

SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La combinación de ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ (antiP2Y₁₂) supone el pilar fundamental del tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo (SCA) con y sin elevación del segmento ST^{1,2}. Las actuales guías de práctica clínica recomiendan los nuevos antiagregantes (NAA) prasugrel y ticagrelor frente a clopidogrel cuando el riesgo hemorrágico no es prohibitivo, insistiendo en el balance riesgo-beneficio^{1,2}. Esta recomendación se basa en ensayos clínicos realizados sobre una población diferente a la que se encuentra en la práctica clínica diaria.

La realización de estudios tras la comercialización resulta fundamental para trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica diaria. Los datos sobre el uso de estos NAA en el mundo real todavía son escasos³⁻¹³ y solo algunos estudios han recopilado datos con los 3 antiP2Y₁₂ disponibles^{9,12}. De forma general, estos estudios observacionales muestran una infrautilización de los NAA y un uso selectivo en pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad; hecho que podría explicar el beneficio clínico neto encontrado frente al empleo de clopidogrel^{3-6,8-12}. Se ha cuestionado la reducción en la mortalidad a corto plazo con los NAA¹⁴ y recientemente se han llevado a cabo estudios que todavía dejan dudas sin resolver en este sentido^{9,12,15}.

En España, a pesar de la existencia de propuestas de protocolos de utilización de NAA¹⁶, no hay registros multicéntricos recientes que evalúen en el mundo real los eventos clínicos con ambos NAA (ticagrelor y prasugrel)^{10,11,17}; incluso habiéndose comunicado factores limitantes, además de los económicos, para su incorporación en la práctica diaria¹⁷.

El objetivo de este estudio es conocer la tendencia temporal de uso de los NAA, así como su seguridad y eficacia clínica en comparación con clopidogrel en una cohorte actual de pacientes con SCA.

MÉTODOS

Población de estudio

Se trata de un estudio multicéntrico observacional, con análisis retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de SCA que recibieron ácido acetilsalicílico y un antiP2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) en el momento del alta hospitalaria y que se incluyeron de forma prospectiva en el registro ARIAM-Andalucía entre 2013 y 2015. Las características de este registro se han descrito

previamente¹⁸⁻²¹. En resumen, recoge de forma continuada y en plataforma electrónica datos demográficos, variables clínicas, analíticas, tratamientos, procedimientos, tiempos de demora de reperusión y eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores (así como hemorragias durante el curso intrahospitalario) de todos los pacientes con SCA que ingresan en unidades coronarias de hospitales andaluces. Para llevar a cabo este estudio se eligieron los 4 centros de tercer nivel con mayor volumen de casos recogidos y con menor número de valores perdidos de las variables de estudio. El sistema de recopilación y verificación de los datos introducidos en la plataforma *on-line* se somete a auditorías de calidad por parte de la Escuela Andaluza de Salud Pública^{18,21}.

Variables clínicas

La prescripción de antiplaquetarios se realizó a criterio del clínico responsable, según la práctica clínica habitual en cada centro. El infarto se definió de acuerdo con la tercera definición universal. El ictus isquémico se definió como cualquier déficit neurológico establecido más allá de 24 h y la ausencia de hemorragia se comprobó con pruebas de neuroimagen. La trombosis del *stent* se definió según la clasificación del *Academic Research Consortium*²². Todos los eventos clínicos se definieron previamente en la hoja de recogida de datos y se adjudicaron con el consenso de los investigadores de cada centro¹⁹⁻²¹. La variable principal de eficacia fue la mortalidad total y las secundarias el infarto de miocardio y el ictus isquémico no fatales, así como la trombosis del *stent* probable/definitiva. La variable de seguridad principal fueron las hemorragias totales según escala TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)²³.

Análisis estadístico

Todos los análisis se segmentaron según el tipo de antiP2Y₁₂ en el momento del alta hospitalaria, NAA (prasugrel y ticagrelor agrupados) frente a clopidogrel. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], expresado como percentil 25-percentil 75, según su distribución y se compararon con el test de la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje y se compararon con el test de la χ^2 o el test exacto de Fischer.

Para ajustar las diferencias entre las características basales de ambos grupos y atenuar posibles variables de confusión, se calcularon las puntuaciones de propensión (*propensity score* [PS]) para recibir NAA²⁴ recurriendo a un modelo de regresión multivariada que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, peso corporal, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, infarto previo, ictus previo, historia de hemorragia, isquemia vascular periférica, antecedentes de fibrilación auricular y tratamiento previo con anticoagulantes orales, SCA con elevación del segmento ST, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización durante el ingreso, año de ingreso, afección

coronaria de 3 vasos/enfermedad de tronco, uso de anti IIb-IIIa, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y tiempo total de isquemia (medido desde el inicio de los síntomas a la reperusión). El emparejamiento se realizó mediante un protocolo voraz (*greedy*) de 1:1 (cáliper de 0,05) sin reemplazamiento y se asumió una bondad de ajuste adecuada si las diferencias estandarizadas eran $< 10\%$ ^{24,25}. Para analizar la robustez de los resultados, se realizó análisis adicional mediante regresión ponderada por IPTW (*inverse probability of treatment weight*) o análisis de regresión ponderado por el inverso de la probabilidad de tratamiento con restricción muestral para puntuaciones de propensión extremas²⁶. La contribución de cada sujeto o ponderación en el grupo de NAA se calculó como la inversa del PS (1/PS) y como (1/1-PS) en el grupo de clopidogrel. Este tipo de análisis asegura que la contribución de las diferentes variables introducidas para construir el modelo de propensión no difiera entre los sujetos de cada grupo. Las diferencias en las características basales de ambos grupos de estudio en la muestra emparejada se analizaron con el test de McNemar (variables cuantitativas) y la prueba de la t de Student para datos emparejados (variables cuantitativas). Las diferencias en la aparición de los eventos clínicos entre ambos grupos de tratamiento en la muestra emparejada se analizaron mediante modelos de regresión multivariante condicional y se expresaron como *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Como análisis de sensibilidad para validación interna de los resultados se analizó la mortalidad y las hemorragias totales en distintos subgrupos: según las puntuaciones de riesgo GRACE y CRUSADE, edad ≥ 75 años, tipo de SCA y año de ingreso. El poder discriminativo y la calibración de los modelos de regresión se realizaron con el estadístico C y el test de Hosmer-Lemeshow, respectivamente. Se consideró significativo un valor bilateral de $p < 0,05$. Se usaron los paquetes estadísticos SPSS 19 (IBM Corporation; Somers, Nueva York, Estados Unidos) y STATA 13.1 IC (STATA Corp.; College Station, Texas, Estados Unidos)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluó a un total de 3.072 pacientes. De ellos, 2.906 se incluyeron en el análisis final (figura 1). De estos, 1.598 (55%) recibieron clopidogrel y 1.308 (45%) NAA (717 prasugrel y 591 ticagrelor). Del total de casos, un 60% fueron SCA con elevación del segmento ST. En general, los pacientes tratados con clopidogrel presentaron puntuaciones de riesgo isquémico (GRACE) y hemorrágico (CRUSADE) más elevadas, mayor edad, superior comorbilidad y mayor incidencia de insuficiencia cardiaca durante el ingreso; así como menor realización de intervención coronaria percutánea y tiempo total de isquemia más prolongado (tabla 1). No hubo diferencias en la prevalencia de diabetes e infarto de miocardio previo, en el valor de la fracción de eyección ni en el porcentaje de *shock* cardiogénico o parada cardiaca documentada al ingreso.

Tendencia temporal de uso de nuevos antiagregantes

A lo largo del estudio, el uso de NAA se incrementó respecto al de clopidogrel de forma significativa ($p < 0,001$) —31% en 2013, 53% en 2014 y 63% en 2015—, sobre todo a costa de un incremento en el uso de ticagrelor a partir del año 2014 (figura 2).

Eventos clínicos

Los pacientes que recibieron NAA presentaron menores tasas crudas de mortalidad total (2 frente a 9%; $p < 0,0001$) (tabla 2). La tasa del resto de eventos trombóticos fue baja y se observó una

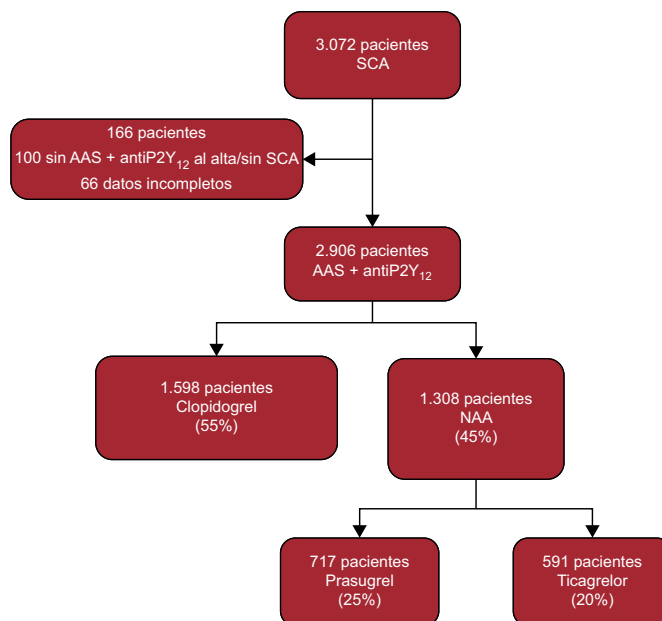


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. AAS: ácido acetilsalicílico; antiP2Y₁₂: inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂; NAA: nuevos antiagregantes; SCA: síndrome coronario agudo.

reducción en la tasa de ictus isquémico (0,1 frente a 0,5%; $p = 0,025$) y trombosis del *stent* (0,07 frente a 0,5%; $p = 0,025$) a favor del grupo de NAA, sin evidenciarse diferencias en la tasa de infarto no fatal. Cuando se analizó la mortalidad con los NAA no se observaron diferencias significativas entre prasugrel y ticagrelor (1,8 frente a 1,4%; $p = 0,701$).

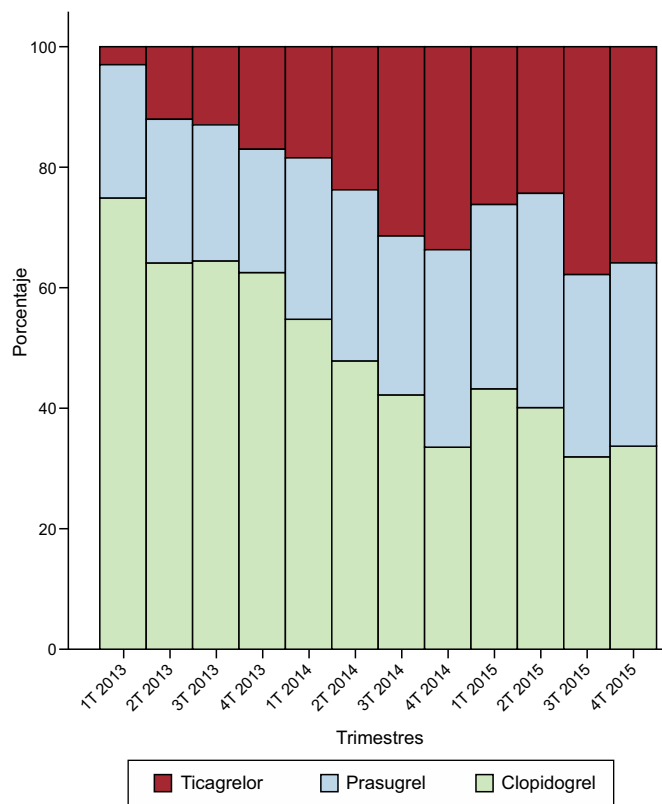


Figura 2. Tendencia temporal de uso de inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Porcentajes de uso de clopidogrel, prasugrel y ticagrelor por trimestres. T: trimestre.

Tabla 1

Características basales en la población total y emparejada

	Grupo total (n = 2.906)			Grupo emparejado (n = 1.792)			
	Clopidogrel (n = 1.598)	NAA (n = 1.308)	p	Clopidogrel (n = 896)	NAA (n = 896)	p	Diferencias estandarizadas (%)
Demografía y factores de riesgo							
Edad (años)	66 ± 13	60 ± 11	< 0,0001	61 ± 13	60 ± 11	0,466	3,8
Edad ≥ 70 años	661 (42)	269 (20)	< 0,0001	269 (30)	224 (25)	0,07	7,5
Sexo (mujer)	444 (28)	253 (19)	< 0,0001	188 (21)	197 (22)	0,598	3,8
Tabaco	575 (36)	641 (49)	< 0,0001	421 (47)	430 (48)	0,812	4,6
Diabetes	463 (29)	431 (33)	0,056	224 (25)	206 (23)	0,519	7,3
Hipertensión	927 (58)	693 (53)	0,004	430 (48)	421 (47)	0,842	1,4
Hiperlipemia	687 (43)	602 (46)	0,072	367 (41)	367 (41)	0,845	0,2
Obesidad (IMC ≥ 30)	272 (17)	262 (20)	0,053	152 (17)	152 (17)	0,844	0,3
Infarto miocardio	256 (16)	22 (17)	0,112	107 (12)	125 (14)	0,591	0,1
Insuficiencia cardiaca	50 (3)	18 (1,4)	0,001	11 (1,2)	12 (1,4)	0,962	2,3
Historia hemorragia	21 (1,3)	1 (0,1)	< 0,0001	9 (1)	9 (1)	1,000	0,0
Ictus	112 (7)	39 (3)	< 0,0001	52 (5,3)	36 (4)	0,467	4,3
Fibrilación auricular	128 (8)	33 (2,5)	< 0,0001	30 (3,4)	27 (3)	0,937	1,0
Enfermedad arterial periférica	64 (4)	52 (4)	0,124	23 (2,6)	32 (3,6)	0,659	3,0
EPOC	128 (8)	72 (5,5)	0,002	38 (4,2)	36 (4)	0,987	0,8
Insuficiencia renal crónica ^a	96 (6)	31 (2,4)	< 0,0001	18 (2)	16 (1,8)	0,974	1,2
Presentación clínica y medicación							
Año de ingreso							
2013	767 (48)	314 (24)	< 0,0001	340 (38)	314 (35)	0,097	8,5
2014	463 (29)	471 (36)		278 (31)	340 (38)		
2015	368 (23)	523 (40)		278 (31)	242 (27)		
Tipo de SCA (SCACEST)	639 (40)	785 (60)	< 0,0001	744 (83)	734 (82)	0,678	5,7
GRACE (puntuación)	144 [120-174]	139 [117-159]	0,0005	139 [117-167]	144 [123-165]	0,861	2,5
CRUSADE (puntuación)	27 [16-41]	20 [11-31]	0,0001	24 [13-38]	23 [12-32]	0,107	0,9
AcICr (ml/min/1,73 m ²)	79 [52-109]	97 [71-122]	0,0005	87 [62-114]	93 [64-112]	0,284	3,1
FEVI (%)	50 ± 10	51 ± 10	0,125	51 ± 9	52 ± 9	0,186	1,7
Killip IV al ingreso	32 (2)	21 (1,6)	0,396	12 (1,3)	22 (2,5)	0,176	0,8
Killip ≥ II (durante ingreso)	208 (13)	105 (8)	< 0,0001	83 (9,3)	72 (8)	0,319	3,3
Complicación mecánica	16 (1)	4 (0,4)	0,055	12 (1,3)	4 (0,4)	0,204	2,2
PCR	149 (9,3)	128 (8)	0,279	116 (13)	66 (11)	0,153	2,5
Inhibidores IIb-IIIa	208 (13)	235 (18)	< 0,0001	107 (12)	134 (14)	0,869	0,6
Antagonista de la vitamina K	64 (4)	13 (1)	< 0,0001	13 (1,5)	12 (1,4)	0,890	1,1
Estrategias de reperfusión							
SCACEST (reperusión)							
ICP primaria	1.007 (63)	882 (76)	< 0,0001	717 (80)	779 (87)	0,05	8
Fibrinólisis	415 (26)	157 (12)		113 (19)	98 (11)		5
No en fase aguda	176 (11)	39 (3)		27 (3)	9 (1)		4,8
Tiempo total isquemia (min) ^b	300 [160-800]	215 [130-480]	< 0,0001	255 [140-640]	260 [140-688]	0,908	3,4
SCASEST							
Coronariografía	1.438 (90)	1.243 (95)	< 0,0001	762 (85)	690 (77)	0,129	7,3
ICP	1.246 (78)	944 (91)	< 0,0001	690 (77)	708 (79)	0,185	1,8
Afección multivaso ^c	591 (37)	484 (37)	0,989	314 (35)	305 (34)	0,876	2,3
ICP durante ingreso	1.422 (89)	1.256 (96)	< 0,0001	842 (94)	857 (96)	0,06	8,3
Acceso vascular radial	783 (49)	798 (61)	< 0,0001	394 (44)	528 (59)	0,055	10
Revascularización coronaria quirúrgica	32 (2)	5 (0,4)	< 0,0001	9 (1)	5 (0,6)	0,316	3

AcICr: aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault); EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; NAA: nuevos antiagregantes; PCR: parada cardiorrespiratoria; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], expresado como percentil 25-percentil 75.

^a AcICr < 60 ml/min/1,73 m².

^b Tiempo total de isquemia (min): tiempo desde inicio de los síntomas a reperusión (ICP/fibrinólisis).

^c Afección ≥ 2 vasos coronarios principales.

Tabla 2
Eventos clínicos según grupos de tratamiento. Población total

	Clopidogrel (%)	NAA (%)	p
Mortalidad	9	2	< 0,0001
Infarto no fatal	0,7	0,3	0,138
Ictus isquémico no fatal	0,5	0,1	0,025
Trombosis del stent	0,50	0,07	0,025
Hemorragia total (TIMI)	4	3	0,247
Mayor	0,5	0,3	0,205
Menor	1,4	0,9	0,171
Mínimo	1,2	1,4	0,709

NAA: nuevos antiagregantes; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

En cuanto al objetivo de seguridad, la tasa cruda de hemorragias totales y por grados de gravedad no difirió entre ambos grupos de tratamiento (tabla 2). De igual forma, tampoco se encontraron diferencias en la tasa de hemorragias entre prasugrel y ticagrelor (3,1 frente a 4,5%; $p = 0,409$).

Al analizar la tasa de mortalidad por subgrupos, los resultados fueron acordes a los de la muestra global, aunque cabe destacar que los pacientes con mayor riesgo isquémico fueron los que obtuvieron mayor beneficio con los NAA (puntuación GRACE > 140: 3% frente a 14,5%; p interacción = 0,0026) (figura 3A, figura 1 del material suplementario). Además, esta tendencia se mantuvo en el grupo emparejado tras ajustar las diferencias en las características basales (figura 2 del material suplementario). La reducción de la mortalidad con NAA también se evidenció incluso en los subgrupos de mayor riesgo hemorrágico (puntuación CRUSADE > 50: 9,4% frente a 29%; $p = 0,047$), aunque en este caso sin evidenciarse interacción ($p = 0,485$) (figura 3A, figura 1 del material suplementario y figura 2 del material suplementario). La reducción absoluta de la mortalidad en el grupo emparejado en quienes coincidió un alto riesgo isquémico y un alto o muy alto riesgo hemorrágico fue de un 12% a favor de NAA (figura 2 del material suplementario).

Se constató una tendencia no significativa a presentar mayores tasas de hemorragia total con NAA en todos los subgrupos, especialmente en los mayores de 75 años, aunque sin mostrar interacción (figura 3B), que también se mantuvieron en la muestra emparejada por propensión.

Análisis ajustado

El análisis de propensión permitió emparejar a 896 sujetos de cada grupo de tratamiento y ambos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a diferencias estandarizadas (tabla 1). El

análisis multivariado ajustado tras emparejamiento mostró una reducción significativa en la mortalidad total con los NAA frente a clopidogrel (OR = 0,37; IC95%, 0,13-0,60; $p < 0,0001$), con una tendencia no significativa en el grupo de NAA a presentar mayores tasas de hemorragia (OR = 1,07; IC95%, 0,18-2,37; $p = 0,094$), por lo que se deriva un beneficio clínico neto (tabla 3). El análisis mediante IPTW confirmó los mismos resultados en reducción de mortalidad con un incremento no significativo en las hemorragias totales con NAA (tabla 3). Ambos modelos predictivos mostraron excelentes poderes de discriminación y calibración. Cabe destacar que, tras realizar los 2 análisis ajustados, la reducción en la mortalidad con NAA se mantuvo; mientras que las menores tasas de hemorragia total con NAA observadas en la muestra no emparejada (OR = 0,80; IC95%, 0,54-1,20) se transformaron en tendencias opuestas en la muestra emparejada por propensión (datos más plausibles dada la mayor potencia de los NAA), lo que refuerza la validez y robustez del ajuste del modelo.

DISCUSIÓN

Los resultados de este registro multicéntrico describen el uso contemporáneo de NAA en el mundo real y demuestran una incorporación progresiva aunque selectiva en la práctica diaria, que se traduce en un beneficio clínico neto frente a clopidogrel, consistente en una reducción significativa de la mortalidad intrahospitalaria sin un incremento significativo en las hemorragias durante el curso hospitalario. Los datos exploratorios no mostraron diferencias en cuanto a reducción de mortalidad y hemorragias entre prasugrel y ticagrelor.

Estos datos ofrecen una tendencia esperanzadora en el uso de NAA frente a clopidogrel en España, ajustándose a las recomendaciones de las guías. Hasta la fecha, este estudio es el primero a nivel nacional que recoge datos multicéntricos recientes sobre el uso en pacientes del mundo real tanto de ticagrelor como de prasugrel. Los datos más actuales provienen de estudios observacionales muy diversos, en los que no siempre se incluyen ambos NAA^{3,4,6-13,27} (tabla 4). En este sentido cabe destacar la creciente utilización de ticagrelor en este estudio, sobre todo a partir de 2014, al igual que en otros trabajos^{5,7,8,12,13}.

Entre los factores que podrían haber influido en el creciente uso de NAA, en este estudio se encuentra la implementación de protocolos de uso de NAA desde la atención extrahospitalaria dentro de la implantación del código infarto en SCA con elevación del segmento ST²⁸. La explicación para la infrautilización de los NAA en el mundo real es variada y probablemente influyan aspectos más allá de la inercia clínica y las consideraciones

Tabla 3
Análisis multivariado de eficacia y seguridad

	Modelo no ajustado ^a (n = 2.906)		Modelo ajustado Puntuación de propensión emparejada ^b (n = 1.792)		Modelo ajustado IPTW ^c (n = 2.565)	
	OR (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
NAA frente a clopidogrel						
Mortalidad	0,27 (0,16-0,48)	< 0,0001	0,37 (0,13-0,60)	< 0,0001	0,59 (0,42-0,77)	< 0,0001
Hemorragia total	0,80 (0,54-1,20)	0,287	1,07 (0,18-2,37)	0,094	2,15 (0,12-3,73)	0,758

AIT: accidente isquémico transitorio; antiP2Y₁₂: inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IPTW: *inverse probability of treatment weight*; NAA: nuevos antiagregantes; OR: *odds ratio*; ORa: OR ajustada; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Covariables incluidas en modelos de regresión: a) mortalidad: edad, sexo, diabetes, insuficiencia renal previa, ictus/AIT previo, infarto de miocardio previo, EPOC previa, enfermedad arterial periférica, tipo de reperusión en SCACEST, tiempo total de isquemia, clase Killip, parada cardíaca, afección coronaria de 3 vasos/enfermedad de tronco y el tipo de antiP2Y₁₂; y b) hemorragia: edad, sexo, historia de hemorragia, escala CRUSADE, uso de anti IIIb/IIIa, vía de acceso arterial, peso corporal, historia de insuficiencia renal, ictus/AIT previo y el tipo de antiP2Y₁₂.

^a χ^2 11,867 $p = 0,157$; estadístico C 0,814 $p < 0,0001$.

^b χ^2 11,212 $p = 0,190$; estadístico C 0,802 $p < 0,0001$.

^c χ^2 23,452 $p = 0,583$; estadístico C 0,820 $p < 0,0001$. Modelo IPTW con restricción de puntuaciones de propensión extremas.

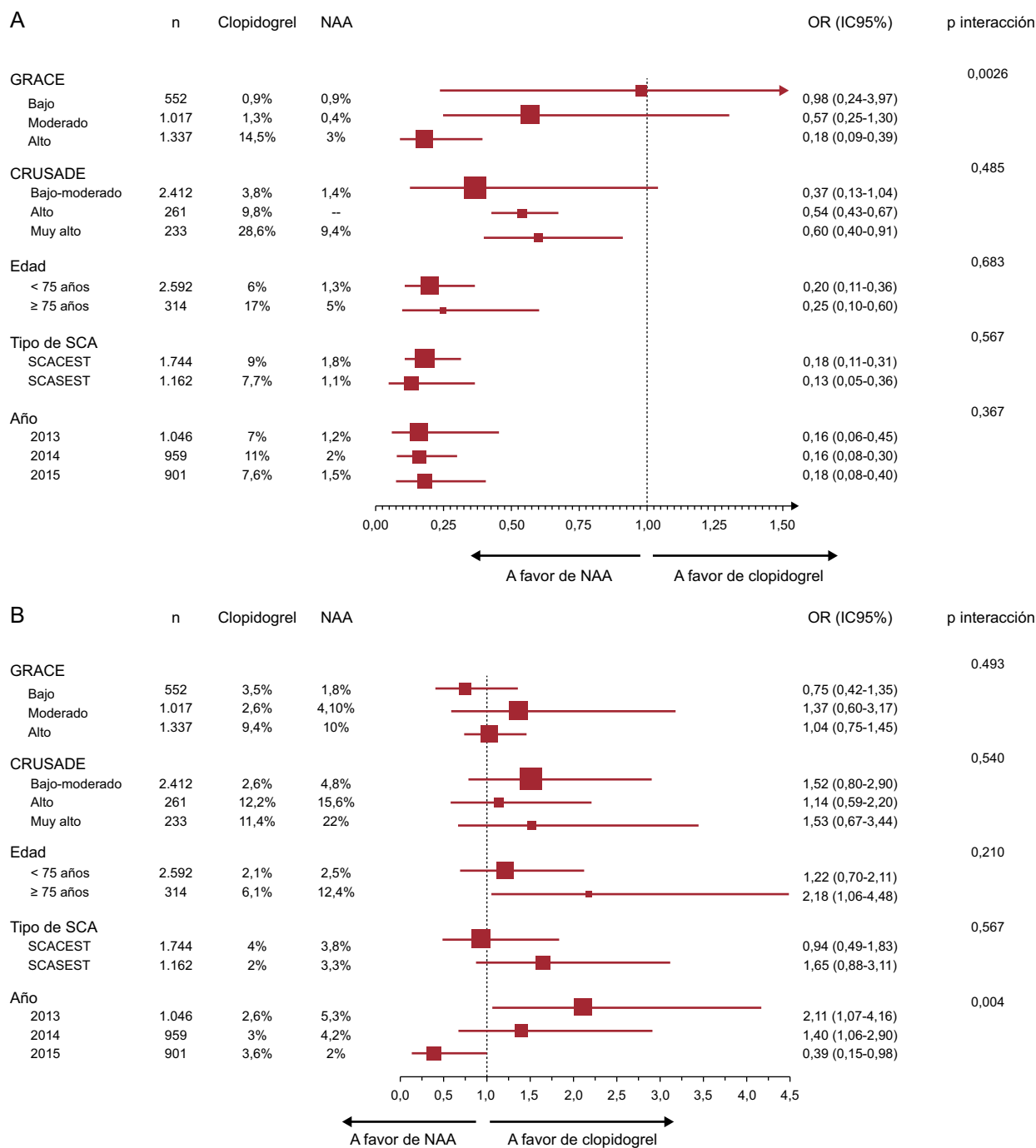


Figura 3. Diagrama de árbol (*forest plot*) de eventos clínicos por subgrupos. A: mortalidad total. B: hemorragias totales. IC95%: intervalo de confianza del 95%; NAA: nuevos antiplaquetarios; OR: *odds ratio*; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

económicas¹⁷, contribuyendo en buena medida la consideración del riesgo hemorrágico por encima del riesgo isquémico al usar antiplaquetarios más potentes. Enlazando con el potencial riesgo de hemorragia de los NAA, en la muestra se usaron preferentemente en población con un perfil de riesgo isquémico y hemorrágico más favorable (tabla 1). Esta tendencia también se ha evidenciado en la mayoría de los registros publicados del mundo real³⁻¹³; lo que se ha venido a denominar la paradoja riesgo-tratamiento, por la cual existe una tendencia a tratar a los pacientes de mayor riesgo con tratamientos menos agresivos y con menor beneficio clínico^{29,30} que, en el caso de los antiP2Y₁₂, conduce a usar clopidogrel en los pacientes que presentan mayor

comorbilidad en un intento de minimizar las hemorragias. En este estudio, al igual que se ha comunicado en otros registros del mundo real, la reducción en la tasa de eventos tromboticos (incluida la mortalidad) podría verse explicada por esta paradoja. Sin embargo tras realizar modelos de ajuste que incluían más de 20 variables de confusión, demostramos un descenso de mortalidad y eventos isquémicos con NAA frente al clopidogrel, en la misma línea de estudios recientes^{9,12} (tabla 4). Los resultados respecto a las tasas de hemorragia han sido más diversos y podrían justificarse, más que por la superioridad de un agente sobre el otro^{9,12}, por las distintas definiciones de hemorragias usadas en cada trabajo; así como por las diferencias en las características

Tabla 4

Comparativas registros observacionales con nuevos antiplaquetarios

Registro	Prevalencia uso de NAA (%)	Mortalidad (clopidogrel frente a NAA)	Hemorragias totales (clopidogrel frente a NAA)
<i>PIRAEUS (2010-2013)</i>			
SCACEST ¹⁰	25-27	—	—
SCASEST ¹¹	0,7-27,0	—	—
<i>DIOCLES (2012)³</i>			
SCACEST ¹⁰	12,0	—	—
SCASEST ¹¹	4,3	—	—
<i>U.S. (2011-2013)⁹</i>			
SCACEST ¹⁰	27,0	—	—
<i>SWEDEHEART (2010-2013)^{27,b}</i>			
SCACEST ¹⁰	26,5	HR = 0,83 ^c ; IC95%, 0,75-0,92	HR = 1,20 ^c ; IC95%, 1,04-1,40
<i>GRAPE (2012-2013)¹²</i>			
SCACEST ¹⁰	45,0	HR = 0,61 ^d ; IC95%, 0,38-0,98	HR = 1,70 ^e ; IC95%, 1,47-1,97
<i>ARIAM-Andalucía (2013-2015) (artículo actual)</i>			
SCACEST ¹⁰	45,0	OR = 0,59 ^d ; IC95%, 0,42-0,77	OR = 2,15 ^e ; IC95%, 0,12-3,73

BARC: Bleeding Academic Research Consortium; GRAPE: GReek AntiPlatElet Registry; HR: hazard ratio; IPTW: inverse probability of treatment weight; NAA: nuevos antiagregantes; OR: odds ratio; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

^a Solo recoge uso de prasugrel y clopidogrel.

^b Solo recoge uso de ticagrelor y clopidogrel.

^c Análisis Cox ajustado. Seguimiento a 2 años (hemorragias que requieran ingreso hospitalario).

^d Análisis IPTW. GRAPE (seguimiento 1 año); ARIAM-Andalucía (seguimiento intrahospitalario).

^e Análisis IPTW. GRAPE (seguimiento 1 año, hemorragias BARC); ARIAM-Andalucía (seguimiento intrahospitalario, hemorragias TIMI).

basales de cada grupo de tratamiento (tabla 4). En este sentido, cabe destacar que la población del estudio fueron principalmente pacientes con SCA con elevación del segmento ST con un riesgo hemorrágico bajo (puntuación CRUSADE mediana, 23).

Existen aún pocos trabajos que evalúen el papel de ticagrelor en el mundo real, por ser el último NAA incorporado a la práctica clínica^{7-9,12,13,27}. Destacan los resultados del registro SWEDEHEART, que comunica una reducción de eventos cardíacos mayores junto a un incremento en las tasas de hemorragia con ticagrelor respecto a clopidogrel, trasladando los resultados del ensayo PLATO a la práctica clínica diaria²⁷. Como en el presente registro, los pacientes asignados a ticagrelor en el registro sueco tenían un menor riesgo isquémico y hemorrágico que el grupo de clopidogrel, pero en comparación con nuestros datos del grupo NAA, el grupo de ticagrelor sueco presentó un perfil de riesgo isquémico (puntuación GRACE mediana 99 frente a 139) y hemorrágico (riesgo CRUSADE alto o muy alto 10 frente al 13,2%) más favorable.

Recientemente, Matteau et al.³¹ han analizado en un subanálisis a nivel de paciente el equilibrio entre el riesgo isquémico y hemorrágico sobre datos de ensayos clínicos con *stent* farmacocativos en un seguimiento de hasta 4 años. Demuestran que el riesgo isquémico y hemorrágico suelen superponerse. No obstante, el riesgo isquémico superaba al hemorrágico en el 97% de los sujetos estudiados; de igual forma que ocurrió en nuestro estudio, en el que un 46% de los sujetos presentaban riesgo GRACE alto (puntuación > 140) frente a un 17% de sujetos con riesgo de hemorragia CRUSADE alto o muy alto (puntuación > 40). Estas recientes evidencias unidas a los datos exploratorios del presente estudio —que muestran una mayor reducción de la mortalidad con NAA, sin aumentar las hemorragias graves en los grupos de mayor riesgo isquémico incluso hemorrágico (figura 1 del material suplementario y figura 2 del material suplementario)— refuerzan aún más la necesidad de individualizar la asignación de antiP2Y₁₂ y cuestionan el poder predictivo de las escalas de riesgo hemorrágico actuales, así como su utilidad para individualizar el tratamiento antiplaquetario en la práctica clínica; sobre todo en la población con mayor comorbilidad³².

El presente estudio demuestra la superioridad y la seguridad clínica de los NAA frente a clopidogrel en el mundo real; se muestra como una alternativa con beneficio clínico neto, en línea con los resultados de los ensayos pivotaes, y refuerza la necesidad de unificar criterios y protocolos que ayuden a que los ya no tan

“nuevos antiplaquetarios” se establezcan definitivamente en la práctica clínica diaria^{1,2,16}.

Limitaciones

Este trabajo presenta las limitaciones propias de los estudios observacionales basados en registros y en consecuencia los resultados no se deben interpretar como causales.

La muestra está extraída de unidades coronarias y recoge solo eventos intrahospitalarios no extendidos a los 12 meses de recibir un tratamiento de doble antiagregación recomendado en el contexto de un SCA, por lo que la extrapolación de resultados a otras poblaciones se debe realizar con cautela. Las diferentes características basales y de procedimientos entre los 2 grupos de tratamiento reflejan la práctica clínica diaria y, aunque se han realizado distintos tipos de ajuste, no se puede excluir la posible participación de variables de confusión no incluidas en los modelos de propensión, o no recogidas en el estudio, que pudieran influir en los resultados. Como en otros registros, la adjudicación de eventos no se realizó de forma centralizada ni ciega. No obstante, en el registro ARIAM-Andalucía los eventos se encuentran predefinidos y se someten a auditorías periódicas externas que aseguran la fiabilidad de su adjudicación. Los resultados en subgrupos se deben considerar solo como exploratorios. La asignación del antiplaquetario se realizó en el momento del alta hospitalaria, por lo que es posible que los cruces entre antiplaquetarios pudieran haber influido en los resultados finales. La naturaleza retrospectiva de este análisis, junto a la ausencia de una variable predefinida para el cruce entre antiplaquetarios, no permite estimar su influencia sobre los resultados. En este sentido, un registro multicéntrico prospectivo en marcha (registro CREA [CRuce Entre Antiplaquetarios] ClinicalTrials.gov: NCT02500290) se centrará en este aspecto de forma específica.

CONCLUSIONES

La incorporación de los NAA prasugrel y ticagrelor a la práctica clínica diaria se ha visto incrementada y se utilizan de manera selectiva en pacientes con menor riesgo isquémico y hemorrágico. Tanto prasugrel como ticagrelor se asocian a una reducción de mortalidad y eventos mayores sin incrementar de forma significativa

las hemorragias frente a clopidogrel, trasladando los resultados de los ensayos clínicos pivotaes al mundo real.

AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores locales del registro ARIAM-Andalucía (anexo del material suplementario). A Coresoft Clínico por el apoyo informático. El registro ARIAM-Andalucía se incluye dentro del PICA (Plan integral de Cardiopatías de Andalucía).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los antiplaquetarios de última generación prasugrel y ticagrelor se consideran de elección frente a clopidogrel en el tratamiento de los SCA.
- Su implantación en la práctica clínica diaria está siendo muy errática.
- Son escasos los datos del mundo real sobre su prevalencia de uso, así como de su efectividad y eficacia clínica en nuestro medio.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se ha evidenciado un incremento gradual en el uso tanto de prasugrel como de ticagrelor en la práctica diaria, principalmente en pacientes con un perfil clínico más favorable.
- Tanto prasugrel como ticagrelor se asociaron a una disminución de la mortalidad y de los eventos tromboticos, sin incrementar de forma significativa las hemorragias en comparación con clopidogrel.
- Los grupos de mayor riesgo isquémico presentaron un mayor beneficio clínico neto con los NAA.
- Los resultados refuerzan las recomendaciones de las guías basadas en resultados de ensayos clínicos y podrán servir para realizar una selección adecuada de los antiP2Y₁₂ en la práctica diaria.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.007>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
3. Bae JP, Faries DE, Ernst FR, et al. Real-world observations with prasugrel compared to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2207-2216.
4. Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000849.
5. Alexopoulos A, Goudevenos JA, Xanthopoulou X, et al. Implementation of contemporary oral antiplatelet treatment guidelines in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Greek Antiplatelet Registry (GRAPE). *Int J Cardiol*. 2013;168:5329-5335.
6. Sandhu A, Seth M, Dixon S, et al. Contemporary use of prasugrel in clinical practice: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:293-298.
7. Karve AM, Seth M, Sharma M, et al. Contemporary use of ticagrelor in interventional practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*. 2015;115:1502-1506.
8. Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, et al. Melbourne Interventional Group. Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Intern Med J*. 2016;46:559-565.
9. Lamore C, Effron MB, Molife C, et al. "Real-World" comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:535-544.
10. Danchin N, Lettino M, Zeymer U, et al. Use, patient selection and outcomes of P2Y₁₂ receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:152-167.
11. Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:229-243.
12. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the GREEK AntiPlatelet (GRAPE) Registry. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1146-1154.
13. Dehghani P, Chopra V, Bell A, et al. Southern Saskatchewan Ticagrelor Registry experience. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1427-1435.
14. Serebruany VL, Cherepanov V, Tomek A, Kim MH. Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;195:104-110.
15. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134:1603-1612.
16. Roldan-Rabadan I, Tello-Montoliu. Marin F. Optimicemos el uso de los nuevos antiagregantes orales. Propuesta de protocolos comunes en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2014;14(A):38-44.
17. Lozano I, Gómez-Jaume A, De la Torre Hernández JM, Pérez Serradilla A, Fernández Fernández J, Fernández-Portales J. Limitaciones al uso de los nuevos antiagregantes en los síndromes coronarios agudos relacionadas con las características de los pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:448-450.
18. Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez García JJ, Ferriz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara A. Monográfico Proyecto ARIAM. Concepto, desarrollo y objetivos. *Med Intensiva*. 1999;23:273-279.
19. Almendro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:e141-e148.
20. Almendro-Delia M, Blanco Ponce E, Gomez-Domínguez R, et al. Safety and efficacy of in-hospital clopidogrel-to-prasugrel switching in patients with acute coronary syndrome. An analysis from the 'real world'. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:499-507.
21. Saturno PJ, Felices F, Segura J, Vera A, Rodríguez JJ. Reducing time delay in the thrombolysis of myocardial infarction: An internal quality improvement project. *Am J Med Qual*. 2000;15:85-93.
22. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
23. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *Circulation*. 1987;76:142-154.
24. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Métodos de puntuación de propensión para crear una distribución equilibrada de las covariables en estudios observacionales. *Rev Esp Cardiol*. 2001;64:897-903.
25. Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Commun Stat Simul Comput*. 2009;38:1228-1234.
26. Austin PC, Stuart EA. The performance of inverse probability of treatment weighting and full matching on the propensity score in the presence of model misspecification when estimating the effect of treatment on survival outcomes. *Stat Methods Med Res*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1177/0962280215584401>.
27. Sahlén A, Verenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016;37:3335-3342.
28. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Cambios en el tratamiento y el pronóstico del síndrome coronario agudo con la implantación del código infarto en un hospital con unidad de hemodinámica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:754-759.
29. McAlister FA, Oreopoulos A, Norris CM, et al. Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Exploring the treatment-risk paradox in coronary disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1019-1025.
30. Beigel R, Iakobishvili Z, Shlomo N, et al. Real-world use of novel P₂Y₁₂ inhibitors in patients with acute myocardial infarction: A treatment paradox. *Cardiology*. 2016;136:21-28.
31. Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, et al. Balancing long-term risks of ischemic and bleeding complications after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2015;116:686-693.
32. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, et al. Eficacia de los scores de riesgo hemorrágico en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:463-470.