

Doble antiagregación plaquetaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y tratamiento trombolítico

Dra. Flor de M. Castro Hernández¹, MSc. Dra. Ana L. Alonso Mariño²✉, Dr. José I. Ramírez Gómez³ y MSc. Dra. Olga L. Alonso Mariño⁴

¹ Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

² Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

³ Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

⁴ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 29 de abril de 2016

Aceptado: 10 de junio de 2016

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

SCA: síndrome coronario agudo

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ AL Alonso Mariño

Hospital Universitario Celestino Hernández Robau.

Calle Cuba N° 564, e/ Barcelona y

Hospital. Santa Clara 50200. Villa

Clara, Cuba. Correo electrónico:

alam@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los síndromes coronarios agudos suelen deberse a la rotura de una placa, la activación plaquetaria y la formación de un trombo que conducen a oclusión coronaria y lesión miocárdica; el uso del ácido acetilsalicílico, clopidogrel y heparina de bajo peso molecular han reducido el riesgo de muerte, infarto de miocardio y recurrencia de la isquemia.

Objetivo: Describir la evolución clínica y los beneficios de la doble antiagregación plaquetaria asociada al tratamiento trombolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Método: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, contrastado, no aleatorizado, multicéntrico, en el período de octubre de 2012 a diciembre de 2014, en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Universitarios Arnaldo Milián Castro, Celestino Hernández Robau y Placetas, en Villa Clara, Cuba. La población de estudio estuvo conformada por 86 pacientes divididos en grupo estudio y control, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: El IAMCEST fue más frecuente en los pacientes del sexo masculino y entre los 70-75 años. Los factores de riesgo más frecuentes fueron el hábito de fumar y la hipertensión arterial en el 57,0% de los pacientes de ambos grupos. La localización de cara anterior presentó más complicaciones, los pacientes con localización inferior del infarto fueron los más beneficiados con la terapia antiplaquetaria dual, y en el grupo estudio se constató que a mayor precocidad del tratamiento mejor evolución y menor letalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: La doble terapia antiplaquetaria en pacientes con IAMCEST que reciben tratamiento trombolítico disminuyó la frecuencia de complicaciones isquémicas.

Palabras clave: Inhibidores de agregación plaquetaria, Fibrinolíticos, Infarto de miocardio, Evolución clínica

Dual antiplatelet therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and thrombolytic treatment

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndromes are usually due to plaque rupture, plate-

let activation, and thrombus formation leading to coronary occlusion and myocardial injury. The use of acetylsalicylic acid, clopidogrel and low molecular weight heparin have reduced the risk of death, myocardial infarction and ischemia recurrence

Objective: To describe the clinical course and benefits of dual antiplatelet therapy associated with thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Method: A descriptive, cross-sectional, non-randomized, multicenter study was performed between October 2012 and December 2014 at the Intensive Care Units from Arnaldo Milián Castro, Celestino Hernández Robau and Placetas University Hospitals in Villa Clara, Cuba. The study population consisted of 86 patients divided into study and control groups, who met the inclusion criteria.

Results: STEMI was more frequent in males and between 70-75 years. Most frequent risk factors were smoking and hypertension in 57.0% of patients in both groups. The anterior wall location presented more complications; patients with inferior location of the infarction were the most benefited with dual antiplatelet therapy. It was found in the study group that the earlier the treatment, the better the evolution and the lower the in-hospital mortality.

Conclusions: Dual antiplatelet therapy in patients with STEMI, receiving thrombolytic therapy, decreased ischemic complications frequency.

Key words: Platelet aggregation inhibitors, Fibrinolytic Agents, Myocardial Infarction, Clinical evolution

INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (SCA) suelen deberse a la rotura de una placa, la activación plaquetaria y la formación de un trombo que conducen a oclusión coronaria y lesión miocárdica. El conocimiento de su fisiopatología ha llevado al desarrollo de estrategias antitrombóticas de gran eficacia, que han reducido el riesgo de muerte, infarto y recurrencia de la isquemia¹. La terapia antitrombótica en el contexto del SCA incluye 3 componentes: 1) terapia antiplaquetaria que disminuye la activación y agregación de las plaquetas y la formación del trombo después de la ruptura de la placa, e incluye fármacos como: la aspirina, el clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa; 2) terapia anticoagulante que incluye la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular; y 3) sustancias fibrinolíticas que son usadas para la lisis del trombo e incluye la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno, entre otros².

Es importante tener en cuenta que los beneficios obtenidos con la terapia fibrinolítica, están en muchas ocasiones limitados por una inadecuada reperusión o las reoclusiones que ocurren con posterioridad en estos pacientes, de allí el importante papel que juegan los antiagregantes plaquetarios, así como los anticoagulantes, en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM), los cuales influyen de

forma más protagónica en la prevención de complicaciones y la muerte derivada de estas³.

La aspirina actúa sobre la ciclooxygenasa 1, inhibe la formación de tromboxano A₂ e induce una inhibición funcional permanente de las plaquetas, por lo que no sólo resulta útil para la prevención primaria de los episodios vasculares, sino que también es eficaz en todo el espectro de los SCA y forma parte de la estrategia inicial de tratamiento en pacientes con sospecha de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST)⁴. Los inhibidores de los receptores plaquetarios del difosfato de adenosina (ADP), clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, poseen un fuerte efecto sinérgico con la aspirina. El clopidogrel inhibe selectivamente la unión del ADP al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GP IIb-IIIa, mediada por el ADP, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria. Este fármaco modifica irreversiblemente el receptor plaquetario al ADP y, en consecuencia, las plaquetas expuestas son afectadas durante todo su período de vida⁵.

La letalidad del IAMCEST varía entre 6-14% y está influenciada por muchos factores, entre ellos: la edad, la clase de Killip, el retraso en la aplicación del tratamiento, el tipo de tratamiento, la historia previa de IAM, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, así como el número de arterias coronarias afectadas y la fracción de eyección ventricular⁶. Diversos estudios han constatado una reducción de

la letalidad asociada al infarto miocárdico con el uso de la doble antiagregación plaquetaria^{6,7}, por lo que hay razones sólidas para apoyar el uso rutinario de clopidogrel añadido a la aspirina como coadyuvante del tratamiento lítico.

En Villa Clara, la cardiopatía isquémica constituye la segunda causa de muerte, sólo precedida por las neoplasias malignas, por lo que se decidió realizar esta investigación con el objetivo de describir el comportamiento de la doble antiagregación plaquetaria como terapia coadyuvante al tratamiento trombolítico en pacientes con IAMCEST ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y comparativo, transversal, contrastado, no aleatorizado, multicéntrico, en el período comprendido entre octubre de 2012 y diciembre de 2014, en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Universitarios Arnaldo Milián Castro, Celestino Hernández Robau y Municipal de Placetas, en la provincia de Villa Clara, Cuba.

Población de estudio

Se estudiaron todos los pacientes ingresados en las UCI de dichos hospitales, con diagnóstico de IAMCEST, que recibieron tratamiento trombolítico, independientemente al lugar donde fue aplicado.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes menores de 75 años, con diagnóstico inequívoco –clínico, electrocardiográfico y enzimático– de IAMCEST con antiagregación plaquetaria.

Se excluyeron a todos aquellos con riesgo de sangrado mayor, con hepatopatías crónicas, historias de diátesis hemorrágicas, embarazo y puerperio, y que habían recibido el tratamiento trombolítico con más de 12 horas de antelación.

Grupos

Los pacientes se dividieron en dos grupos. El de estudio estuvo conformado por 43 enfermos, a los cuales se les administró, posterior a la realización de la trombolisis, una dosis inicial de 300 mg de clopidogrel, asociada a 250 mg de aspirina; seguido de dosis diarias de 75 mg y 125 mg respectivamente, durante su estadía hospitalaria, y se les dio seguimiento electrocardiográfico, clínico, enzimático y

ecocardiográfico, hasta el día del egreso hospitalario.

El grupo control estuvo conformado por 43 pacientes, que recibieron tratamiento trombolítico, a los cuales se les administró posteriormente una dosis inicial de 250 mg de aspirina, seguido de una dosis diaria de 125 mg, como único antiagregante plaquetario.

Variables

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo, localización del infarto (anterior e inferior), intervalo entre aparición de síntomas y aplicación del tratamiento trombolítico (precoz [1-3 horas], medianamente precoz [3-6 horas] y tardío [6-12 horas]), evolución, complicaciones y letalidad intrahospitalaria.

Procesamiento estadístico

La información obtenida mediante la revisión de las historias clínicas –donde se enfatizó en la evolución clínica, enzimática, electrocardiográfica y ecocardiográfica hasta el día del alta hospitalaria–, fue procesada a través de una base de datos y el uso del software de procesamiento estadístico SPSS, versión 21.0, para Windows. Esta información fue organizada en tablas de frecuencias y de contingencia, usando-se en la descripción de las mismas frecuencias absolutas (número de casos) y porcentajes. Los datos también fueron representados gráficamente según el tipo de información.

Para evaluar la posible asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de independencia Chi Cuadrado. Con el objetivo de identificar la asociación entre localización del IAM y el intervalo de aplicación del tratamiento con la presencia de complicaciones, se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariada.

En todos los casos se fijó un intervalo de confianza del 95%, y la significación estadística se interpretó según el siguiente criterio: si $p > 0,05$ no existen diferencias significativas, si $p \leq 0,05$ la diferencia es significativa.

RESULTADOS

La **tabla 1** muestra la distribución, por grupos, de los pacientes según sexo y grupos de edad, donde se constata que no existieron diferencias significativas entre ambos. En los dos grupos predominó el sexo masculino, cerca del 70% de los casos, y las edades

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo y edad por grupos.

Grupos de edad	Sexo								Total	
	Estudio (n=43)				Control (n=43)					
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Menor de 50	2	4,6	1	2,3	0	0,0	8	18,6	11	12,8
50 - 59	2	4,6	6	14,0	3	7,0	3	7,0	14	16,3
60 - 69	1	2,3	11	25,6	3	7,0	10	23,3	25	29,1
70 - 75	8	18,6	12	27,9	8	18,6	8	18,6	36	41,9
Total	13	30,2	30	69,8	14	32,6	29	67,4	86	100,0

$$\chi^2=3,130; p=0,372$$

Tabla 2. Distribución de pacientes según factores por grupos de estudio.

Factores de riesgo	Grupos de estudio				Total		Estadígrafos	
	Estudio (n=43)		Control (n=43)					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	χ²	p
Hábito de fumar	26	60,5	23	53,5	49	57,0	0,426	0,514
Hipertensión	24	55,8	25	58,1	49	57,0	0,047	0,827
Cardiopatía isquémica	20	46,5	13	30,2	33	15,1	2,409	0,183
Diabetes mellitus	7	16,3	15	34,9	22	25,6	3,909	0,048
Sedentarismo	8	18,6	5	11,6	13	15,1	0,816	0,366
Obesidad	5	11,6	6	14,0	11	12,8	0,104	0,747
Alcoholismo	5	11,6	5	11,6	10	11,6	0,000	1,000
Hipercolesterolemia	4	9,3	5	11,6	9	10,5	0,124	0,725
Estrés	7	16,3	1	2,3	8	9,3	4,962	0,026
Dieta elevada en sal y grasa	4	9,3	3	7,0	7	8,1	0,156	0,693

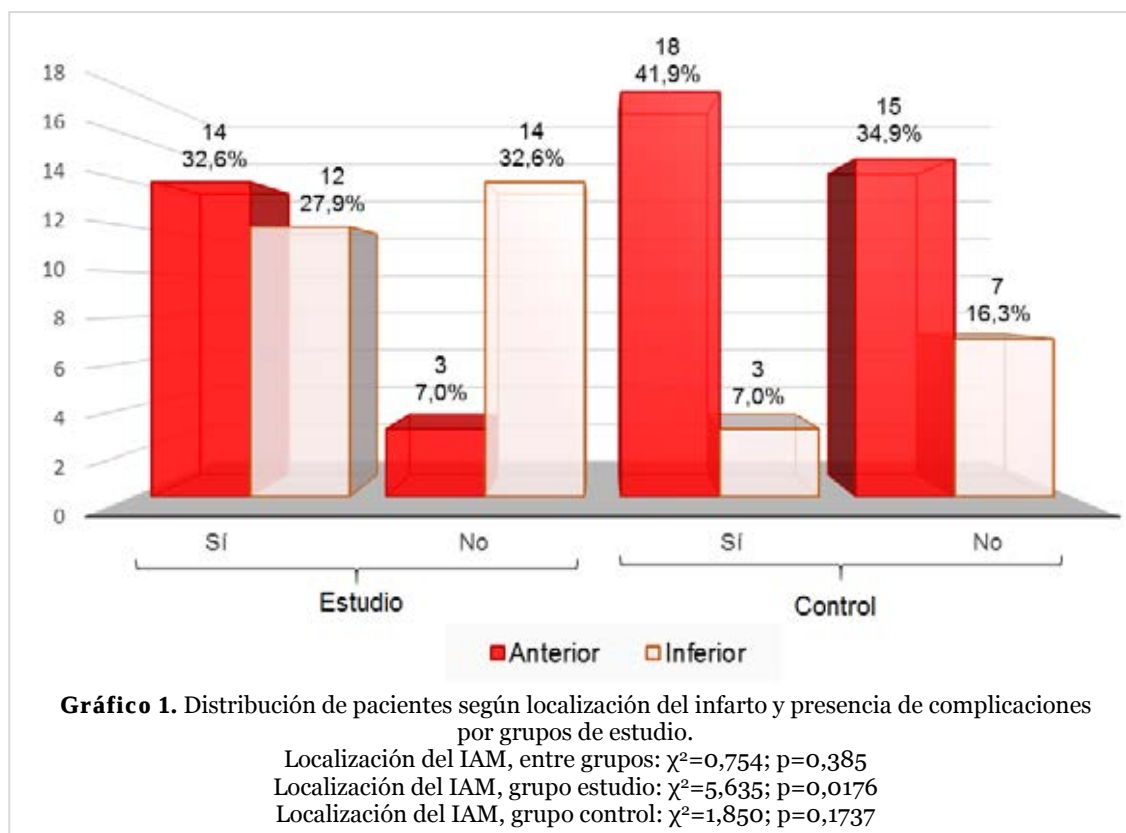
entre 70-75 años (41,9%), seguido por aquellos entre 60-69 años (29,1%).

Los factores de riesgo también se comportaron de forma parecida en ambos grupos (**Tabla 2**), solo existieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de diabetes mellitus, la cual fue predominante en el grupo control (34,9 vs. 16,3%; $p=0,048$). También hubo diferencias significativas ante la presencia de estrés, que predominó en el grupo estudio (16,3%) con respecto al de control (2,3%) ($p=0,026$). Los factores de riesgo que predominaron fueron el hábito de fumar (57%) y la hipertensión arterial (57%), seguidos por los antecedentes de cardiopatía isquémica (38,3%) y diabetes mellitus (25,6%).

En cuanto a la localización del infarto y su relación con la aparición de complicaciones (**Gráfico 1**)

se observó una asociación significativa, más frecuentes en el IAM de cara anterior que se manifestó en un 32,6 % de los pacientes del grupo estudio, contra un 7% que no se complicó y el infarto fue de esa misma localización. Sin embargo, en este mismo grupo, las complicaciones se presentaron en un 27,9% en pacientes con IAM de localización inferior, frente a un 32,6% que no tuvo ninguna.

En cuanto al intervalo de tratamiento y la evolución clínica (**Tabla 3**) de forma independiente para ambos grupos no existieron diferencias significativas, de ahí que se hayan comportado de forma similar, al predominar la evolución no favorable a medida que aumentó el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas y la aplicación del tratamiento; sin embargo, cuando se relacionó el mencionado intervalo



con la evolución de los pacientes por grupos se observó una asociación significativa en el grupo estudio ($p=0,029$), donde el 37,2% presentó una evolución favorable, a diferencia de sólo el 25,6 % del grupo control.

Por su parte, en el grupo control no se observa-

ron diferencias significativas en su evolución con relación al tiempo de aplicación del tratamiento, pues evolucionó favorablemente solo el 7 % de los pacientes tratados precozmente; un 14% de los atendidos en un tiempo medianamente precoz, y 4,7% de los atendidos de forma tardía.

Tabla 3. Distribución de pacientes, según su evolución y el intervalo entre la aparición de los síntomas y la aplicación del tratamiento.

Intervalo	Evolución								Total	
	Grupo estudio (n=43)				Grupo control (n=43)					
	Favorable		No favorable		Favorable		No favorable		Nº	%
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%			
Precoz	12	27,9	9	20,9	3	7,0	10	23,3	34	39,5
Medianamente precoz	3	7,0	12	27,9	6	14,0	14	32,6	35	40,7
Tardía	1	2,3	6	14,0	2	4,7	8	18,6	17	19,8
Total	16	37,2	27	62,8	11	25,6	32	74,4	86	100,0

Intervalo de tratamiento (Estudio): $\chi^2=7,047$; $p=0,029$
 Intervalo de tratamiento (Control): $\chi^2=0,412$; $p=0,814$

Intervalo de tratamiento (entre grupos): $\chi^2=3,126$; $p=0,210$
 Evolución (entre grupos): $\chi^2=1,350$; $p=0,245$

Tabla 4. Distribución de pacientes, según complicaciones por grupos de estudio y localización del infarto.

Complicaciones	Localización del infarto				Total	Estadígrafos	
	Estudio (n=43)		Control (n=43)			χ^2	p
	Anterior	Inferior	Anterior	Inferior			
Complicaciones eléctricas							
Bradiarritmias	3 (7,0)	6 (14,0)	4 (9,3)	9 (20,9)	22 (25,6)	0,977	0,323
FARVR	6 (14,0)	1 (2,3)	4 (9,3)	2 (4,7)	13 (15,1)	0,090	0,763
PCR en FV	4 (9,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (8,1)	1,400	0,237
Taquicardia ventricular	3 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	4 (4,7)	1,049	0,306
Isquémicas	10 (23,3)	2 (4,7)	9 (20,9)	10 (23,3)	31 (36,0)	2,472	0,116
Complicaciones mecánicas							
Fallo de bomba	2 (4,7)	7 (16,3)	4 (9,3)	4 (9,3)	17 (19,8)	0,073	0,787
Shock cardiogénico	6 (14,0)	3 (7,0)	3 (7,0)	2 (4,7)	14 (16,3)	1,365	0,243
Aneurisma ventricular	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	1 (2,3)	3 (3,5)	3,108	0,078
Otras	1 (2,3)	1 (2,3)	4 (9,3)	2 (4,7)	8 (9,3)	2,205	0,138

FA: fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, FV: fibrilación ventricular, PCR: parada cardiorrespiratoria. Los datos expresan n (%)

Tabla 4-A. Análisis estadístico global de las complicaciones.

Complicaciones	Estudio		Control	
	χ^2	p	χ^2	p
Bradiarritmias	1,117	0,291	2,266	0,132
FARVR	3,888	0,049	0,717	0,392
PCR en FV	1,911	0,167	0,000	1,000
Taquicardia ventricular	3,108	0,078	1,012	0,315
Isquémicas	6,198	0,013	0,068	0,795
Fallo de bomba	3,103	0,078	0,000	1,000
Shock cardiogénico	1,117	0,291	0,212	0,645
Aneurisma ventricular	-	-	0,345	0,557
Otras	0,000	1,000	0,717	0,392

FA: fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, FV: fibrilación ventricular, PCR: parada cardiorrespiratoria

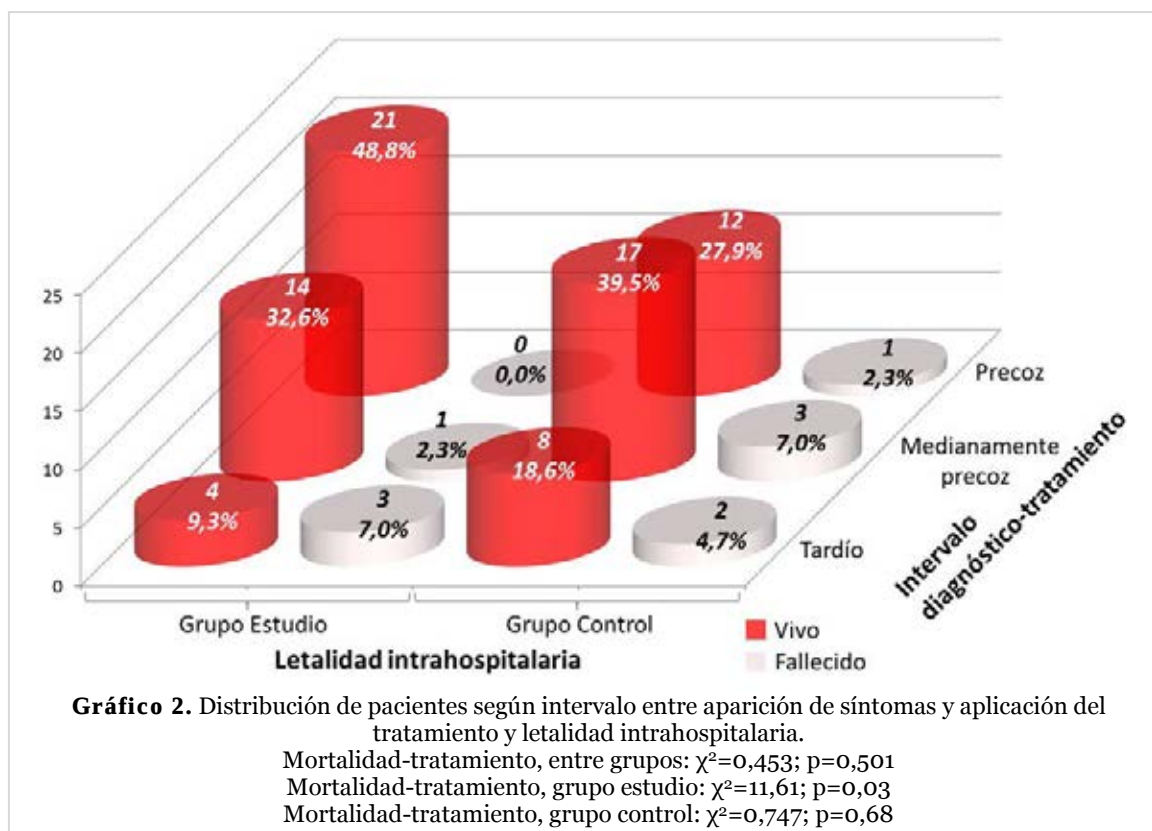
Cuando se relacionaron la localización del infarto y las complicaciones (**Tabla 4**), ambos grupos se comportaron de forma similar, sin observarse diferencias significativas entre ellos. Las complicaciones isquémicas fueron las más frecuentes para ambos (36%), seguidas por las bradiarritmias (25,6%) y el fallo de bomba (19,8%).

Al relacionar de forma independiente cada grupo

(**Tabla 4-A**) se observó que en el grupo estudio la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida fue más frecuente en el IAM de localización anterior que en el inferior (14,0 vs. 2,3%; $p=0,049$), al igual que las complicaciones isquémicas (23,3 vs. 4,7%; $p=0,013$), diferencias que fueron significativas en este grupo. El resto de las complicaciones se comportaron de manera similar entre ellas independientemente de la localización del IAM en ambos grupos.

La asociación de la letalidad intrahospitalaria entre ambos grupos no fue significativa. Sin embargo cuando se analizó la asociación entre la letalidad y el intervalo de tiempo para la aplicación del tratamiento, la diferencia fue significativa en el grupo estudio ($p=0,03$), donde el aumento de la letalidad fue directamente proporcional a la demora de la aplicación del tratamiento trombolítico. El porcentaje de fallecidos alcanzó un 7% cuando se aplicó esta terapéutica de forma tardía, se redujo a un 2,3% cuando fue aplicada de forma medianamente precoz, y no se registraron fallecidos en los pacientes a los que se les aplicó de forma precoz (**Gráfico 2**).

No hubo asociación significativa entre el intervalo de tiempo para la aplicación del tratamiento y la letalidad en el grupo control ($p=0,68$). A nivel general se observó una leve disminución de la letalidad intrahospitalaria, en el grupo estudio de un 9,3% (4 pacientes), frente a un 14% (6 pacientes) en el grupo control.



DISCUSIÓN

El IAM continúa siendo un problema de salud pública en los países desarrollados y en vías de desarrollo, por lo que son necesarios esquemas de tratamientos efectivos y factibles⁸.

En esta investigación existió predominio del sexo masculino, lo que se corresponde con lo informado por Kaul *et al.*² en un estudio multicéntrico (TRACE) realizado en la India, donde el IAMCEST fue más frecuente en pacientes mayores de 50 años, del sexo masculino; y con lo encontrado por Correia *et al.*⁹ donde la edad media fue de 63 ± 13 años y el 72% eran hombres. Datos similares se recogen en un estudio realizado en Corea del Sur¹⁰, donde la edad media de los pacientes estudiados fue de $63,9 \pm 9,6$ y predominó el sexo masculino (69,7%); y en el trabajo de Rakowski *et al.*¹¹ donde la edad media fue de 62 (56-73) años y el 69% era del sexo masculino.

Kaul *et al.*² señalan a la cardiopatía isquémica previa, la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipidemia como los principales factores de riesgo; mientras que Cho *et al.*¹⁰ informan la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, lo que coincide con

los hallazgos del estudio PLATO⁷. Resultados similares a los de esta investigación fueron encontrados por Wang *et al.*¹², pues el 55% de sus pacientes fumaba y el 51% padecía de hipertensión arterial. Otros autores incluyen también dentro de los factores de riesgo más frecuentes el antecedente de cardiopatía isquémica previa¹¹.

En Estados Unidos se ha observado que la incidencia de pobres respondedores a la aspirina está incrementada de forma significativa en la población diabética, lo que condiciona una hiperactividad plaquetaria y un fenotipo proaterogénico, que aumenta el riesgo en estos pacientes de sufrir una enfermedad cardiovascular isquémica¹³.

Con respecto a la localización más frecuente del IAM, Rakowski *et al.*¹¹ en Polonia informaron que el 43% de los IAMCEST eran de cara anterior y que éstos presentaron más complicaciones, debido a una mayor afectación del músculo miocárdico; resultados similares a los registrados por Wang *et al.*¹² quien encontró esta localización en el 51,9% de los pacientes, y constató que cuando el IAM se asocia con diabetes mellitus y con un inicio del tratamiento de forma tardía se presenta mayor frecuencia de fa-

llo de bomba con Killip-Kimball mayor de I.

Además, en el estudio realizado por Rakowski *et al.*¹¹ se observa que la evolución, incluyendo las complicaciones asociadas y la calidad de vida posterior al SCA, está muy ligada al tiempo de inicio de la terapia de reperfusión; a mayor rapidez en reperfundir el vaso relacionado con el IAM, la evolución tiende a ser mejor, aunque en este estudio se observó una mejor calidad de vida en aquellos pacientes a los que se les aplicó intervencionismo coronario percutáneo. En concordancia con este trabajo, en el grupo control no se observaron diferencias significativas en cuanto a evolución y aplicación del tratamiento, y fue donde hubo mayor proporción de pacientes complicados, independientemente del tiempo de aplicación de la terapéutica.

En una investigación realizada en China¹², se hace referencia a factores que influyen de forma significativa en la evolución de estos pacientes: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la aplicación del tratamiento, localización anterior del infarto, antecedentes de diabetes mellitus y ausencia de dosis de carga de clopidogrel para la doble antiagregación plaquetaria. En Estados Unidos también se han realizado estudios destacándose la importancia del tratamiento precoz en el IAM, pues en los pacientes a los que se les aplicó el tratamiento de forma rápida (porque se activó de forma prehospitalaria el sistema de asistencia) se observó un descenso de la letalidad a un 6,7% vs. 9,5% de aquellos a los que no se les brindó asistencia prehospitalaria en cuanto a tratamiento reperfusor y antiagregante¹⁴.

En lo referido al tipo de complicaciones presentadas en el estudio TRACE², se plantea que las complicaciones isquémicas fueron las más frecuentes, seguidas por el *shock* cardiogénico, lo que concuerda con los resultados de esta serie; datos similares son recogidos en el trabajo realizado por Rakowski *et al.*¹¹ en Polonia, donde las complicaciones más frecuentes fueron el fallo de bomba, seguida por las complicaciones isquémicas.

En un estudio comparativo realizado en China¹² llama la atención que la mayor parte de los pacientes donde, además de la terapéutica reperfusora y la aspirina, no se usó una dosis de carga de clopidogrel, presentaron una mayor incidencia de fallo de bomba con una clase de Killip-Kimball mayor de I, que el grupo que usó dosis de carga seguida de 75 mg como dosis de mantenimiento en los días posteriores; por lo que se concluye que su uso es importante en la prevención de complicaciones secundarias al IAMCEST.

Así también, otros autores destacan que la doble antiagregación plaquetaria es muy importante para la prevención secundaria en pacientes que han sufrido un SCA^{15,16}.

En el estudio TRACE², el aumento de las complicaciones de causa isquémica apareció en los pacientes que se antiagregaron sólo con aspirina, con respecto a aquellos en los que se empleó clopidogrel y aspirina; y se encontró que los pacientes en los que no se administró la doble antiagregación plaquetaria presentaron un mayor riesgo de letalidad asociada a complicaciones; lo que concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo.

En un estudio realizado en Canadá¹⁷, se observó una disminución del reinfarto cuando el clopidogrel se asoció con aspirina; sin embargo, se destaca la superioridad del prasugrel y el ticagrelor, aunque recomiendan hacer previamente un balance riesgo-beneficio, con respecto al riesgo de sangrado. Sabatine *et al.*³ en su serie que incluyó 3491 pacientes con IAMCEST concluyeron que los pacientes menores de 75 años de edad que recibieron aspirina, clopidogrel y terapia fibrinolítica, presentaron disminución de la letalidad y de la recurrencia del IAM.

Según la literatura revisada este efecto protector puede estar afectado en algunas personas por el uso de estatinas lipofílicas, bloqueadores de los canales de calcio y el hábito de fumar, la diabetes mellitus y la obesidad, ya que pueden predisponer a variaciones en la función plaquetaria, aunque la resistencia al efecto del clopidogrel se describe como el factor más importante que interfiere en la prevención de complicaciones^{18,19}. Tal es la importancia del polimorfismo genético y la resistencia al efecto del clopidogrel para la prevención de complicaciones posteriores al evento isquémico, que se han realizado estudios en Estados Unidos donde se sugieren que la elección del antiagregante plaquetario puede ser guiado por genotipado, como una estrategia coste-efectiva en pacientes con SCA, sobre todo si a los pacientes se les realiza una intervención coronaria percutánea²⁰.

En el estudio TRACE² se informa mayor letalidad en el grupo que solo utiliza aspirina como antiagregante plaquetario, lo que coincide con el trabajo realizado por Husted *et al.*⁷, donde se constata una reducción de la letalidad asociada al IAM con el uso de la doble antiagregación plaquetaria. En el estudio PLATO se hace alusión a la disminución de la letalidad con el uso del prasugrel (9,9%) y el clopidogrel (12,1%) cuando se asocian a aspirina (letalidad de causa cardiovascular por complicaciones propias

del IAM); sin embargo, el riesgo de sangrado fue más elevado en los pacientes que utilizaron prasugrel (2,4 vs. 1,8%). Oliver *et al.*²¹ también señalan que el ticagrelor ha demostrado eficacia superior en comparación con el clopidogrel en cuanto a la reducción de la letalidad (9,0 vs. 10,7%, respectivamente), debido a las características farmacodinámicas del primero, que en estos estudios ha demostrado ser más rápido y potente inhibidor de la agregación plaquetaria que el clopidogrel, porque altera la captación de la adenosina por los glóbulos rojos, lo que pudiera influenciar en su eficacia y seguridad²².

Existen otros factores que influyen en el riesgo de letalidad, pues se incrementa en pacientes con infarto previo por la deficiente prevención secundaria, la no modificación del estilo de vida, o el abandono del tratamiento¹⁵.

Otras complicaciones propias del uso de antiagregantes plaquetarios, como el sangrado o el hematoma renal subcapsular espontáneo, no fueron encontradas en esta investigación, lo que coincide con lo informado en el estudio CONMIT⁶.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio se encontró la imposibilidad de seguimiento por 6-12 meses posteriores al IAMCEST al grupo estudio, con lo que se hubiera podido tener una idea más completa de los beneficios del tratamiento a largo plazo, así como de la disminución de la letalidad tardía en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La aplicación clínica de la terapia antiplaquetaria dual reflejó una disminución en la incidencia de complicaciones isquémicas posteriores al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en los pacientes que recibieron tratamiento trombolítico. Fueron más beneficiados aquellos que presentaron una localización inferior del infarto. Además la letalidad intrahospitalaria asociada a complicaciones propias del infarto se redujo en el grupo estudio, influenciada principalmente por la aplicación precoz del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erdem G, Flather M. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos.

- Rev Esp Cardiol. 2012;65:46.
2. Kaul U, Sethi KK, Dalal J, Parikh K, Hiremath MS, Mullasari AS, *et al.* A multicentre retrospective study to understand anti-platelet treatment patterns and outcomes of acute coronary syndrome patients in India (TRACE). Indian Heart J. 2014;66:334-9.
3. 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.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012;65:173.e1-55.
5. Fisch AS, Perry CG, Stephens SH, Horenstein RB, Shuldiner AR. Pharmacogenomics of anti-platelet and anti-coagulation therapy. Curr Cardiol Rep. 2013;15:381.
6. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borger MA, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2013;66:53.
7. Husted S, James SK, Bach RG, Becker RC, Budaj A, Heras M, *et al.* The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. 2014;35:1541-50.
8. Pinar E, Bardají A. Manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Guías de actuación clínica y el mundo real. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;09:C71-8.
9. Correia LC, García G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, *et al.* Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction. Arq Bras Cardiol. 2014;103:98-106.
10. Cho YK, Nam CW, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Hur SH, *et al.* Efficacy and safety of antiplatelet-combination therapy after drug-eluting stent implantation. Korean J Intern Med. 2014;29:210-6.
11. Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Kleczyński P, Dubiel JS, Dudek D. Introduction of new oral antiplatelet drugs in myocardial infarction hospital network: initial experience. J Thromb Thrombolysis. 2014;37:243-5.
12. Wang X, Yu H, Li Z, Li L, Zhang Y, Gao W. Association between peak neutrophil count, clopido-

- grel loading dose, and left ventricular systolic function in patients with primary percutaneous coronary intervention. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [citado 18 Abr 2016];2014:482763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131512/pdf/MI2014-482763.pdf>
13. López LR, Guyer KE, Torre IG, Pitts KR, Matsuura E, Ames PR. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease. *World J Diabetes*. 2014;5:115-27.
 14. Deshpande A, Birnbaum Y. ST-segment elevation: distinguishing ST elevation myocardial infarction from ST elevation secondary to nonischemic etiologies. *World J Cardiol*. 2014;610:1067-79.
 15. Redfern J, Hyun K, Chew DP, Astley C, Chow C, Aliprandi-Costa B, *et al*. Prescription of secondary prevention medications, lifestyle advice, and referral to rehabilitation among acute coronary syndrome inpatients: results from a large prospective audit in Australia and New Zealand. *Heart*. 2014; 100:1281-8.
 16. Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons. *J Clin Neurol*. 2014;10:189-96.
 17. Chua D, Nishi C. New antiplatelet agents for cardiovascular disease. *CMAJ*. 2013;185:1405-11.
 18. Huber K, Bates ER, Valgimigli M, Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL, *et al*. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold?. *Am Heart J*. 2014;168:611-21.
 19. Schroeder JS, Frishman WH, Parker JD, Angiolillo DJ, Woods C, Scirica B. Pharmacologic options for treatment of ischemic disease. In: Antman EM, Sabatine M, editors. *Cardiovascular therapeutics – A Companion to Braunwald’s Heart Disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 95-142.
 20. Patel V, Lin FJ, Ojo O, Rao S, Yu S, Zhan L, *et al*. Cost-utility analysis of genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12:438.
 21. Olivier C, Diehl P, Bode C, Moser M. Thrombin receptor antagonism in antiplatelet therapy. *Cardiol Ther*. 2013;2:57-68.
 22. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34:1077-90.

Dual antiplatelet therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and thrombolytic treatment

Flor de M. Castro Hernández¹, MD; Ana L. Alonso Mariño²✉, MD, MSc; José I. Ramírez Gómez³, MD, MSc; y Olga L. Alonso Mariño⁴, MD, MSc

¹ Intensive Care Unit. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

² Intensive Care Unit. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

³ Cardiology Department. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba.

⁴ Hematology Department. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: April 29, 2016

Accepted: June 10, 2016

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

ACS: acute coronary syndrome

AMI: acute myocardial infarction

STEMI: ST-segment elevation acute myocardial infarction

On-Line Versions:

Spanish - English

✉ AL Alonso Mariño

Hospital Universitario Celestino Hernández Robau.

Calle Cuba N° 564, e/ Barcelona y

Hospital. Santa Clara 50200. Villa

Clara, Cuba. E-mail address::

alam@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndromes are usually due to plaque rupture, platelet activation, and thrombus formation leading to coronary occlusion and myocardial injury. The use of acetylsalicylic acid, clopidogrel and low molecular weight heparin have reduced the risk of death, myocardial infarction and ischemia recurrence

Objective: To describe the clinical course and benefits of dual antiplatelet therapy associated with thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Method: A descriptive, cross-sectional, non-randomized, multicenter study was performed between October 2012 and December 2014 at the Intensive Care Units from Arnaldo Milián Castro, Celestino Hernández Robau and Placetas University Hospitals in Villa Clara, Cuba. The study population consisted of 86 patients divided into study and control groups, who met the inclusion criteria.

Results: STEMI was more frequent in males and between 70-75 years. Most frequent risk factors were smoking and hypertension in 57.0% of patients in both groups. The anterior wall location presented more complications; patients with inferior location of the infarction were the most benefited with dual antiplatelet therapy. It was found in the study group that the earlier the treatment, the better the evolution and the lower the in-hospital mortality.

Conclusions: Dual antiplatelet therapy in patients with STEMI, receiving thrombolytic therapy, decreased ischemic complications frequency.

Key words: Platelet aggregation inhibitors, Fibrinolytic Agents, Myocardial Infarction, Clinical evolution

Doble antiagregación plaquetaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y tratamiento trombolítico

RESUMEN

Introducción: Los síndromes coronarios agudos suelen deberse a la rotura de una placa, la activación plaquetaria y la formación de un trombo que conducen a oclu-

sión coronaria y lesión miocárdica; el uso del ácido acetilsalicílico, clopidogrel y heparina de bajo peso molecular han reducido el riesgo de muerte, infarto de miocardio y recurrencia de la isquemia.

Objetivo: Describir la evolución clínica y los beneficios de la doble antiagregación plaquetaria asociada al tratamiento trombolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Método: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, contrastado, no aleatorizado, multicéntrico, en el período de octubre de 2012 a diciembre de 2014, en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Universitarios Arnaldo Milán Castro, Celestino Hernández Robau y Placetas, en Villa Clara, Cuba. La población de estudio estuvo conformada por 86 pacientes divididos en grupo estudio y control, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: El IAMCEST fue más frecuente en los pacientes del sexo masculino y entre los 70-75 años. Los factores de riesgo más frecuentes fueron el hábito de fumar y la hipertensión arterial en el 57,0% de los pacientes de ambos grupos. La localización de cara anterior presentó más complicaciones, los pacientes con localización inferior del infarto fueron los más beneficiados con la terapia antiplaquetaria dual, y en el grupo estudio se constató que a mayor precocidad del tratamiento mejor evolución y menor letalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: La doble terapia antiplaquetaria en pacientes con IAMCEST que reciben tratamiento trombolítico disminuyó la frecuencia de complicaciones isquémicas.

Palabras clave: Inhibidores de agregación plaquetaria, Fibrinolíticos, Infarto de miocardio, Evolución clínica

INTRODUCTION

Acute coronary syndromes (ACS) are usually due to plaque rupture, platelet activation, and thrombus formation leading to coronary occlusion and myocardial injury. Knowing its pathophysiology has led to the development of highly effective antithrombotic strategies which have reduced the risk of death, infarction and recurrent ischemia¹. Anti-thrombotic therapy in ACS context includes 3 components: 1) antiplatelet therapy for reducing platelets activation/aggregation and thrombus formation after plaque rupture, including drugs such as: aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor and glycol-protein (GP) IIb/IIIa inhibitors; 2) anticoagulant therapy including unfractionated heparin and low molecular weight heparin, and 3) fibrinolytic substances used for thrombus lysis including streptokinase and tissue plasminogen activator, among others.

It is important considering that the benefits obtained with fibrinolytic therapy are often limited by inadequate reperfusion or reocclusions that occur later in these patients, hence the important role of both antiplatelet agents and anticoagulants for acute

myocardial infarction (AMI) treatment, which have a more proactive influence in preventing complications and death derived from these³.

Aspirin acts on cyclooxygenase 1, inhibits thromboxane A₂ formation and induces permanent inhibition of platelets function, so it is not only useful for primary prevention of vascular events, but is also effective throughout ACS spectrum and is part of the initial treatment strategy in ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) suspected patients⁴. Platelet adenosine diphosphate (ADP) inhibitors, clopidogrel, prasugrel and ticagrelor, have a strong synergistic effect with aspirin. Clopidogrel selectively inhibits ADP platelet receptor binding and subsequent GP IIb-IIIa complex activation, mediated by ADP, thereby inhibiting platelet aggregation. This drug irreversibly modifies ADP platelet receptor and thus, exposed platelets are affected throughout their lifespan⁵.

STEMI lethality varies between 6-14% and is influenced by many factors, including: age, Killip class, delayed treatment, type of treatment, previous history of AMI, diabetes mellitus, kidney disease, as well as the number of coronary arteries affected and ventricular ejection fraction⁶. Several studies have

found a lethality decrease associated with myocardial infarction when using dual antiplatelet therapy^{6,7}, so there are strong reasons to support the routine use of clopidogrel added to aspirin as an adjunct to lytic treatment.

Ischemic heart disease is the second cause of death in Villa Clara, only preceded by malignant neoplasias, so it was decided to carry out this research to describe the behavior of dual antiplatelet therapy as adjunctive therapy to thrombolytic treatment in STEMI patients admitted to Intensive Care Units.

METHOD

A descriptive, comparative, cross-sectional, non-randomized, multicenter study was performed from October 2012 to December 2014 at the Intensive Care Units of *Arnaldo Milián Castro*, *Celestino Hernández Robau* and *Placetas* Hospitals, in the province of Villa Clara, Cuba.

Study population

All patients admitted to the hospital's Intensive Care Units, with a STEMI diagnosis, who received thrombolytic treatment, regardless of the place where it was applied, were studied.

Inclusion and exclusion criteria

All patients younger than 75 years, with a (clinical, electrocardiographic and enzymatic) unequivocal diagnosis of STEMI, with antiplatelet therapy were included.

Those at risk for major bleeding, with chronic liver disease, histories of bleeding diathesis, pregnancy and puerperium, and who had received thrombolytic treatment more than 12 hours in advance were excluded.

Groups

Patients were divided into two groups. The study consisted of 43 patients, who were given, after thrombolysis, an initial dose of 300 mg clopidogrel, associated with 250 mg of aspirin; followed by daily doses of 75 mg and 125 mg, respectively, during their

hospital stay, and received electrocardiographic, clinical, enzymatic and echocardiographic follow-up until hospital discharge.

The control group consisted of 43 patients, who received thrombolytic treatment, who were given an initial dose of 250 mg aspirin, followed by a daily dose of 125 mg, as the only antiplatelet agent.

Variables

The following variables were studied: age, sex, risk factors, location of infarction (anterior and inferior), interval between onset of symptoms and application of thrombolytic treatment (early [1-3 hours], moderately early [3-6 hours] and late [6-12 hours]), evolution, complications, and in-hospital mortality.

Statistical processing

The information obtained by reviewing clinical records, emphasizing on clinical, enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic evolution until hospital discharge was processed through a database and using SPSS statistical software, version 21.0, for Windows. This information was organized into frequency and contingency tables, using it in the description of the same absolute frequencies (number of cases) and percentages. Data was graphically represented according to the type of information.

Chi Square Independence test was used to assess the possible association between qualitative variables. A multivariate binary logistic regression analysis was performed to identify the association between AMI location and treatment application interval with the presence of complications.

In all cases a 95% confidence interval was set, and statistical significance was interpreted according to the following criterion: if $p > 0.05$ there were no significant differences, if $p \leq 0.05$ difference was significant.

RESULTS

Table 1 shows the distribution of patients by groups according to sex and age groups, where it was verified that there were no significant differences between the two. In both groups, male predomi-

Table 1. Distribution of patients according to sex and age by groups.

Age groups	Sex								Total	
	Study (n=43)				Control (n=43)					
	Female		Male		Female		Male			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Under 50	2	4,6	1	2,3	0	0,0	8	18,6	11	12,8
50 - 59	2	4,6	6	14,0	3	7,0	3	7,0	14	16,3
60 - 69	1	2,3	11	25,6	3	7,0	10	23,3	25	29,1
70 - 75	8	18,6	12	27,9	8	18,6	8	18,6	36	41,9
Total	13	30,2	30	69,8	14	32,6	29	67,4	86	100,0

$$\chi^2=3,130; p=0,372$$

Table 2. Distribution of patients according to factors by study groups.

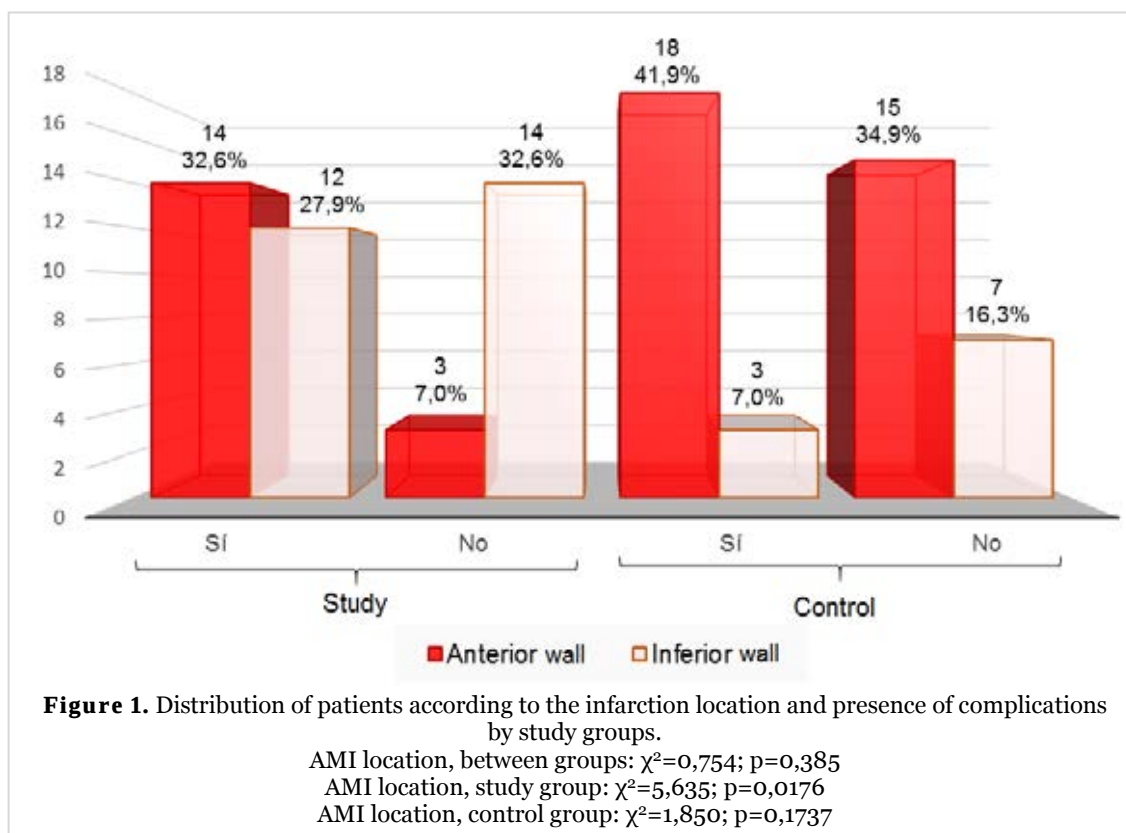
Risk Factors	Study Groups				Total		Statistics	
	Study (n=43)		Control (n=43)					
	N°	%	N°	%	N°	%	χ^2	p
Smoking	26	60,5	23	53,5	49	57,0	0,426	0,514
High blood pressure	24	55,8	25	58,1	49	57,0	0,047	0,827
Ischemic heart disease	20	46,5	13	30,2	33	15,1	2,409	0,183
Diabetes mellitus	7	16,3	15	34,9	22	25,6	3,909	0,048
Sedentary lifestyle	8	18,6	5	11,6	13	15,1	0,816	0,366
Obesity	5	11,6	6	14,0	11	12,8	0,104	0,747
Alcoholism	5	11,6	5	11,6	10	11,6	0,000	1,000
Hypercholesterolemia	4	9,3	5	11,6	9	10,5	0,124	0,725
Stress	7	16,3	1	2,3	8	9,3	4,962	0,026
High salt-fat diet	4	9,3	3	7,0	7	8,1	0,156	0,693

nated, about 70% of the cases, and ages between 70-75 years (41.9%), followed by those between 60-69 years (29.1%).

Risk factors behaved similarly in both groups (**Table 2**); there were only significant differences in the presence of diabetes mellitus, which was predominant in the control group (34.9 vs. 16.3%; $p=0.048$). There were also significant differences in the presence of stress, which predominated in the study group (16.3%) compared to the control group (2.3%) ($p=0.026$). Predominant risk factors were smoking (57%) and arterial hypertension (57%), followed by history of ischemic heart disease (38.3%) and diabetes mellitus (25.6%).

Regarding to the infarction location and its relation to the appearance of complications (**Figure 1**), a significant association was observed, more frequent in the anterior wall AMI, which was manifested in 32.6% of the patients in the study group; against a 7% who did not complicate and had the same infarction location. However, in this same group, 27.9% of patients with inferior wall AMI had complications, compared to 32.6% who had none.

As for the particular treatment interval and clinical evolution (**Table 3**) for both groups there were no significant differences, hence they behaved similarly, due to the predominance of unfavorable evolution as the time interval between the onset of



symptoms and the application of treatment increased; however, when the interval was related to the patients' evolution by groups, a significant association was observed in the study group ($p=0.029$), where 37.2% presented a favorable evolution, with a

slight difference of the only 25.6% of the control group.

On the other hand, no significant differences were observed in the control group related to the time of treatment, since only 7% of early treated

Table 3. Distribution of patients according to their evolution and the interval between onset of symptoms and treatment application.

Intervalo	Evolution								Total	
	Study group (n=43)				Control group (n=43)					
	Favorable		Unfavorable		Favorable		Unfavorable		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Early	12	27,9	9	20,9	3	7,0	10	23,3	34	39,5
Moderately early	3	7,0	12	27,9	6	14,0	14	32,6	35	40,7
Late	1	2,3	6	14,0	2	4,7	8	18,6	17	19,8
Total	16	37,2	27	62,8	11	25,6	32	74,4	86	100,0

Treatment interval (Study): $\chi^2=7,047$; $p=0,029$

Treatment interval (Control): $\chi^2=0,412$; $p=0,814$

Treatment interval (between groups): $\chi^2=3,126$; $p=0,210$

Evolution (between groups): $\chi^2=1,350$; $p=0,245$

Table 4. Distribution of patients, according to complications by study groups and infarction location.

Complications	Infarction location				Total	Estadígrafos	
	Study (n=43)		Control (n=43)			χ^2	p
	Anterior	Inferior	Anterior	Inferior			
Electrical Complications							
Bradiarhythmia	3 (7,0)	6 (14,0)	4 (9,3)	9 (20,9)	22 (25,6)	0,977	0,323
RVR	6 (14,0)	1 (2,3)	4 (9,3)	2 (4,7)	13 (15,1)	0,090	0,763
CPA in VF	4 (9,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (8,1)	1,400	0,237
Ventricular tachycardia	3 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	4 (4,7)	1,049	0,306
Ischemia	10 (23,3)	2 (4,7)	9 (20,9)	10 (23,3)	31 (36,0)	2,472	0,116
Mechanical Complications							
Pump failure	2 (4,7)	7 (16,3)	4 (9,3)	4 (9,3)	17 (19,8)	0,073	0,787
Cardiogenic shock	6 (14,0)	3 (7,0)	3 (7,0)	2 (4,7)	14 (16,3)	1,365	0,243
Ventricular aneurysm	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	1 (2,3)	3 (3,5)	3,108	0,078
Other	1 (2,3)	1 (2,3)	4 (9,3)	2 (4,7)	8 (9,3)	2,205	0,138

CPA: cardiorespiratory arrest, RVR: rapid ventricular response atrial fibrillation, VF: ventricular fibrillation.
Data express n (%)

Table 4-A. Global statistical analysis of complications.

Complications	Study		Control	
	χ^2	p	χ^2	p
Bradiarhythmia	1,117	0,291	2,266	0,132
RVR	3,888	0,049	0,717	0,392
CPA in VF	1,911	0,167	0,000	1,000
Ventricular tachycardia	3,108	0,078	1,012	0,315
Ischemia	6,198	0,013	0,068	0,795
Pump failure	3,103	0,078	0,000	1,000
Cardiogenic Shock	1,117	0,291	0,212	0,645
Ventricular aneurysm	-	-	0,345	0,557
Other	0,000	1,000	0,717	0,392

FA: fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida,
FV: fibrilación ventricular, PCR: parada cardiorrespiratoria

patients had a favorable outcome; 14% from those treated moderately early, and 4.7% from those treated late.

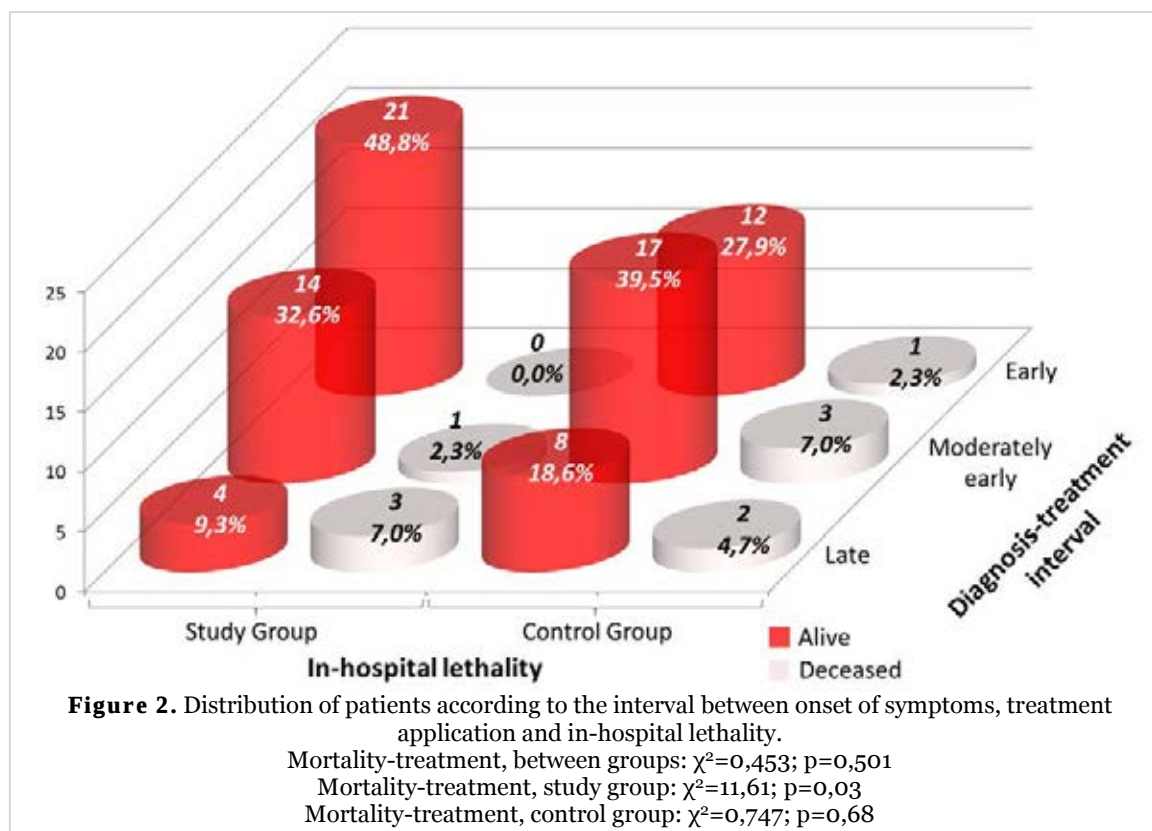
When the infarction location and complications were related (**Table 4**), both groups behaved similarly, without observing significant differences be-

tween them. Ischemic complications were the most frequent for both (36%), followed by bradyarrhythmias (25.6%) and pump failure (19.8%).

When each group was independently related (**Table 4-A**), it was observed that in the study group, atrial fibrillation with rapid ventricular response was more frequent in anterior and inferior AMI (14.0 vs. 2.3%, $p=0.049$), as well as ischemic complications (23.3 vs. 4.7%; $p=0.013$), which were significant differences in this group. The rest of the complications behaved the same way regardless of AMI location in both groups.

The association of in-hospital lethality between both groups was not significant. However, when the association between lethality and treatment time interval application was analyzed, the difference was significant in the study group ($p=0.03$), where the increase in lethality was directly proportional to the thrombolytic treatment delay. Percentage of deaths reached 7% when this therapy was applied late, it was reduced to 2.3% when applied moderately early, and no deaths were recorded in patients who received prompt treatment (**Figure 2**).

There was no significant association between the treatment time interval application and the control group lethality ($p=0.68$). Overall, a slight decrease 9.3% (4 patients) in in-hospital mortality was ob-



served in the study group, compared to 14% (6 patients) in the control group.

DISCUSSION

AMI continues to be a public health problem in developed and developing countries, so effective and feasible treatment schemes are needed⁸.

There was a male predominance in this study which corresponds to what was reported by Kaul *et al.*² in a multicentre study (TRACE) conducted in India, where STEMI was more frequent in 50 years old, and male patients; and with what was found by Correia *et al.*⁹ where mean age was 63 ± 13 years and 72% were men. Similar data are collected in a study carried out in South Korea¹⁰, where the mean age of the patients studied was 63.9 ± 9.6 and male sex predominated (69.7%); and also by Rakowski *et al.*¹¹ where mean age was 62 (56-73) years and 69% were males.

Kaul *et al.*² point to previous ischemic heart disease, high blood pressure, diabetes and dyslipidemia as the main risk factors; while Cho *et al.*¹⁰ reported high blood pressure and diabetes mellitus, which coincides with PLATO⁷ study findings. Results similar to our research were found by Wang *et al.*¹², since 55% of their patients smoked and 51% had high blood pressure. Other authors also include among the most frequent risk factors the history of previous ischemic heart disease¹¹.

It has been observed in the United States that the incidence of poor responders to aspirin has been significantly increased in the diabetic population, which results in a platelet hyperactivity and a pro-atherogenic phenotype, which increases the risk for ischemic cardiovascular disease in these patients¹³.

Regarding the most frequent localization of AMI, Rakowski *et al.*¹¹ in Poland reported that 43% of STEMI was on the anterior wall and that these presented more complications, due to a greater affection of the myocardial muscle; similar results to those reported by Wang *et al.*¹² who found this location in 51.9% of the patients, and found that

when AMI is associated with diabetes mellitus and a late start of treatment, there is a higher frequency of pump failure with Killip-Kimball class greater than I.

In addition, the study by Rakowski *et al.*¹¹ shows that the evolution, including the associated complications and quality of life after ACS, is closely connected to the starting time of reperfusion therapy; the faster the vessel reperfusion associated with AMI, the better outcome, although in this study a better quality of life was observed in those patients who underwent percutaneous coronary intervention. In agreement with this work, no significant differences regarding the treatment evolution and application in the control group were observed, and it had a greater proportion of patients complicated, in spite of the therapeutics time.

In a study carried out in China¹², they refer to factors that significantly influence the outcome of these patients: time elapsed from diagnosis to treatment application, anterior wall location of infarction, history of diabetes mellitus and absence of loading doses of clopidogrel for dual antiplatelet therapy. In the United States, studies have also been conducted highlighting the importance of early treatment in AMI, because in patients who were given a prompt treatment (because the pre-hospital care system was activated), there was a lethality decrease of 6.7% vs. 9.5% of those who were not offered pre-hospital care for reperfusion and dual antiplatelet therapy¹⁴.

Regarding the type of complications presented in the TRACE² study, it is suggested that ischemic complications were the most frequent, followed by cardiogenic shock, which coincides with this series results. Similar data are collected in Rakowski *et al.*¹¹ work performed in Poland, where most frequent complications were pump failure followed by ischemic complications.

In a comparative study carried out in China¹², it is noteworthy that most patients in whom, in addition to reperfusion therapy and aspirin, loading dose of clopidogrel was not given, had a higher incidence of pump failure with a Killip-Kimball class greater than I, than the group that used loading doses followed by 75 mg as maintenance doses on subsequent days. So, it is concluded that its use is important in preventing secondary STEMI complications.

Also, other authors emphasize that dual antiplatelet therapy is very important for secondary prevention in patients who have suffered ACS^{15,16}.

In the TRACE² study, increased ischemic-related

complications appeared in patients who received antiplatelet therapy only with aspirin, compared to those in whom clopidogrel and aspirin were used; and it was found that patients who did not receive dual antiplatelet therapy had an increased risk of lethality-related complications; which agrees with the results obtained in this work.

In a study carried out in Canada¹⁷ there was a decrease in reinfarction when clopidogrel was associated with aspirin. However, the superiority of prasugrel and ticagrelor is emphasized, although they recommend making a risk-benefit balance with respect to the risk of bleeding. Sabatine *et al.*³ in their series that included 3491 STEMI patients concluded that patients younger than 75 years of age who received aspirin, clopidogrel and fibrinolytic therapy had a decreased lethality and recurrence of AMI.

According to the reviewed literature, this protective effect may be affected in some people by the use of lipophilic statins, calcium channel blockers, and smoking, diabetes mellitus and obesity, since they may predispose to platelet function variations. Although resistance to clopidogrel effect is described as the most important factor that interferes with the prevention of complications^{18,19}. Such is the importance of the genetic polymorphism and resistance to clopidogrel effect for the prevention of complications after the ischemic event, that studies have been carried out in the United States where it is suggested that the choice of antiplatelet agent can be guided by genotyping as a cost-effective strategy in ACS patients, especially if patients undergo percutaneous coronary intervention²⁰.

In the TRACE² study, higher mortality was reported in the group that only used aspirin as an antiplatelet agent, which coincides with the work done by Husted *et al.*⁷ that shows a lethality reduction associated to AMI with the use of dual antiplatelet therapy. In the PLATO study, the use of prasugrel (9.9%) and clopidogrel (12.1%) when associated with aspirin (cardiovascular lethality due to AMI-related complications) is referred to as a lethality decrease. However, the risk of bleeding was higher in patients using prasugrel (2.4 vs. 1.8%). Oliver *et al.*²¹ also report that ticagrelor has shown superior efficacy compared to clopidogrel in reducing lethality (9.0 vs. 10.7%, respectively), due to ticagrelor's pharmacodynamic characteristics, that in these studies has been shown to be a more rapid and potent platelet aggregation inhibitor than clopi-

dogrel, because it alters the uptake of adenosine by red blood cells, which may influence its efficacy and safety²².

There are other factors that influence lethality risk, as it increases in patients with previous infarction due to poor secondary prevention, non-lifestyle modification, or treatment withdrawal¹⁵.

Other complications associated with the use of antiplatelet agents, such as spontaneous subcapsular renal bleeding or hematoma, were not found in this study, which coincides with the findings reported in the CONMIT study⁶.

Study limitations

Among the study limitations was the impossibility of follow-up for 6-12 months after the STEMI in the study group, which would have given a more complete idea about long-term treatment benefits, as well as the late mortality in these patients.

CONCLUSIONS

The clinical application of dual antiplatelet therapy reflected a decrease in the incidence of ischemic complications following ST segment elevation acute myocardial infarction in patients receiving thrombolytic therapy. Those who had an inferior infarct location were more benefited. In addition, the in-hospital mortality associated with infarction-related complications was reduced in the study group, mainly influenced by early treatment.

REFERENCES

1. Erdem G, Flather M. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:4-6.
2. Kaul U, Sethi KK, Dalal J, Parikh K, Hiremath MS, Mullasari AS, et al. A multicentre retrospective study to understand anti-platelet treatment patterns and outcomes of acute coronary syndrome patients in India (TRACE). *Indian Heart J*. 2014;66:334-9.
3. 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.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:173.e1-55.
5. Fisch AS, Perry CG, Stephens SH, Horenstein RB, Shuldiner AR. Pharmacogenomics of anti-platelet and anti-coagulation therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:381.
6. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom Lundqvist C, Borger MA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:53.
7. Husted S, James SK, Bach RG, Becker RC, Budaj A, Heras M, et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1541-50.
8. Pinar E, Bardají A. Manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Guías de actuación clínica y el mundo real. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;09:C71-8.
9. Correia LC, García G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:98-106.
10. Cho YK, Nam CW, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Hur SH, et al. Efficacy and safety of antiplatelet-combination therapy after drug-eluting stent implantation. *Korean J Intern Med*. 2014;29:210-6.
11. Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Kleczyński P, Dubiel JS, Dudek D. Introduction of new oral antiplatelet drugs in myocardial infarction hospital network: initial experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37:243-5.
12. Wang X, Yu H, Li Z, Li L, Zhang Y, Gao W. Association between peak neutrophil count, clopidogrel loading dose, and left ventricular systolic function in patients with primary percutaneous coronary intervention. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [citado 18 Abr 2016];2014:482763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>

- [4131512/pdf/MI2014-482763.pdf](#)
13. López LR, Guyer KE, Torre IG, Pitts KR, Matsuura E, Ames PR. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease. *World J Diabetes*. 2014;5:115-27.
 14. Deshpande A, Birnbaum Y. ST-segment elevation: distinguishing ST elevation myocardial infarction from ST elevation secondary to nonischemic etiologies. *World J Cardiol*. 2014;610:1067-79.
 15. Redfern J, Hyun K, Chew DP, Astley C, Chow C, Aliprandi-Costa B, *et al*. Prescription of secondary prevention medications, lifestyle advice, and referral to rehabilitation among acute coronary syndrome inpatients: results from a large prospective audit in Australia and New Zealand. *Heart*. 2014; 100:1281-8.
 16. Hong KS. Dual antiplatelet therapy after noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: pros and cons. *J Clin Neurol*. 2014;10:189-96.
 17. Chua D, Nishi C. New antiplatelet agents for cardiovascular disease. *CMAJ*. 2013;185:1405-11.
 18. Huber K, Bates ER, Valgimigli M, Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL, *et al*. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold?. *Am Heart J*. 2014;168:611-21.
 19. Schroeder JS, Frishman WH, Parker JD, Angiolillo DJ, Woods C, Scirica B. Pharmacologic options for treatment of ischemic disease. In: Antman EM, Sabatine M, editors. *Cardiovascular therapeutics – A Companion to Braunwald’s Heart Disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 95-142.
 20. Patel V, Lin FJ, Ojo O, Rao S, Yu S, Zhan L, *et al*. Cost-utility analysis of genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12:438.
 21. Olivier C, Diehl P, Bode C, Moser M. Thrombin receptor antagonism in antiplatelet therapy. *Cardiol Ther*. 2013;2:57-68.
 22. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34:1077-90.