

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO:

Estudio retrospectivo: Hemorragia mayor y eventos cardiovasculares asociados al uso de AINE en pacientes con terapia antitrombótica tras haber recibido el alta hospitalaria por infarto de miocardio.

Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. JAMA. 2015 Feb 24;313(8):805-14.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; Mort CV: mortalidad cardiovascular; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; AIT: ataque isquémico transitorio. **NOTA:** Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. La calculadora con sus instrucciones está disponible en: <http://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/>

I. INTRODUCCIÓN.

Las guías clínicas de la Sociedad europea de cardiología, en 2011, y de la American Heart Association, en 2009, aconsejan que todas las personas que han padecido un IAM reciban terapia antitrombótica con aspirina y clopidogrel durante 12 meses, y un agente de los dos para continuar. Además, una proporción de pacientes requerirá luego terapia con anticoagulantes orales. Ciertos agentes (por ejemplo Ibuprofeno) pueden impedir los efectos antitrombóticos de la aspirina. Los AINEs pueden no sólo aumentar el riesgo de hemorragia, sino también el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. A pesar del amplio uso de AINEs en la población, no se ha evaluado la seguridad de la adición de un AINE a las diferentes combinaciones de medicaciones antitrombóticas después de IAM. Este estudio se ha diseñado y llevado a cabo para investigarlo.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Investigar si, en pacientes con terapia antitrombótica tras un primer IAM, la adición de un AINE se asocia con un aumento de hemorragias y eventos cardiovasculares.

Seguimiento planificado: No procede en este estudio.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes retrospectivo. Para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos se utilizó el modelo de regresión logística de Cox (ajustando por edad, sexo y comorbilidades), con expresión de los resultados en Hazard Ratio, habiéndose establecido un nivel alfa 0,05 de significación estadística.

Con el fin de evitar sesgos de atribución del efecto, se utilizó el período comprendido entre el día del alta hasta 30 días después, para permitir obtener las prescripciones y para reducir al mínimo las posibles complicaciones relacionadas con la hospitalización (es decir, sangrado y tromboembolismo). La cohorte se restringió a individuos vivos 30 días después del alta, reduciendo de este modo al mínimo el riesgo de un sesgo por *tiempo inmortal*¹.

¹ El *tiempo inmortal* es un período de seguimiento durante el cual no puede ocurrir una muerte o un evento atribuidos al factor de exposición que estamos estudiando. El período entre el ingreso en la cohorte y la primera prescripción del fármaco de interés estará necesariamente libre de acontecimientos, y de ahí la denominación "inmortal". El *sesgo por tiempo inmortal* sucede cuando la exposición durante este período se clasifica erróneamente y por consiguiente el efecto se sobreestima.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Todos los siguientes: 1) Hombre o mujer, mayor de 30 años, tras el alta hospitalaria por un primer IAM entre 2002 y 2011; 3) comienzo de tratamiento con aspirina, clopidogrel, anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, o dabigatrán (a partir de 2011), o cualquier combinación posible entre 2 ó 3 de éstos; 4) recibir o no terapia con inhibidores de la COX2 (Rofecoxib o celecoxib), AINEs (Ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno) u otro AINE.

2º Criterios de exclusión: Haber recibido tratamiento antitrombótico previo al inicio del estudio.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: [Hemorragia mayor fatal y no fatal], que incluye hospitalización o muerte por hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal (úlceras hemorrágicas, hematemesis, melena o inespecífica), hemorragia del tracto respiratorio, hemorragia del tracto urinario, y anemia por causa hemorrágica.

2º Variable secundaria: Combinada de [Mortalidad cardiovascular, IAM, ACV, AIT ó Tromboembolismo arterial sistémico].

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron a los grupos de expuestos y de no expuestos: El factor de exposición es tomar algún AINE.

Grupos	Nº de pacientes					
	Aspirina	Clopidogrel	Aspirina + Clopidogrel	Anticoagulante oral	Anticoagulante oral + 1 Antiplaquetario	Anticoagulante oral + Clopidogrel + Aspirina
No expuestos: No añaden AINEs	9.248	260	24.007	420	2.051	2.590
Expuestos: Sí añaden AINEs	4.117	260	13.400	131	844	1.457

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: Para verlas con mayor nitidez, los mostramos al final en la **tabla 1**.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?:

Se aprecian diferencias significativas en las características sociodemográficas y carga morbilidad entre los 6 regímenes de terapia antitrombótica, pero sin poder comparar dentro de cada uno de ellos los expuestos frente a los no expuestos a AINE, porque los investigadores no los separan en la tabla 1. Puede observarse que, tras un primer infarto, los pacientes de los regímenes de “Anticoagulante oral” y “Anticoagulante oral + antiplaquetario” tienen más probabilidad de incidencia de los eventos hemorrágicos y cardiovasculares en virtud de su mayor comorbilidad.

Los investigadores utilizan los métodos estadísticos de ajustes por factores de confusión, ajustando el Hazard Ratio por edad, sexo y comorbilidades. Además de esto, mejora aún más la validez cuando, dentro de cada régimen de terapia antitrombótica, comparamos el grupo de expuestos frente al de no expuestos a AINE. No obstante, dentro de cada grupo de antitrombóticos no muestra las características demográficas y pronósticas de los expuestos y no expuestos a AINE, con lo que no sabemos si tenían peor pronóstico éstos que aquellos (por lo que podemos incurrir en un sesgo protopático).

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en los grupos, y qué validez tiene la medición?: Mediante la búsqueda de los datos que en Dinamarca tiene cada paciente en el **Registro Nacional de Prescripciones**, que contiene cada medicamento dispensado por las farmacias, con su fecha, cantidad, dosis y código de principio activo mediante el sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). Con cada principio activo y dosis diaria se crea un código de exposición dependiente de número de días de toma, lo que permite que se cuantifique en el paciente los días en cada grupo de exposición en el que se encuentre, pues puede haber hecho cambios entre grupos.

Las farmacias tienen una alta calidad de estos registros pues son necesarios para que les sean abonadas las prescripciones por la Administración Sanitaria. Sin embargo hay dos limitaciones: 1) Desde noviembre de 2001 el ibuprofeno 200 mg se puede dispensar sin prescripción, alcanzando a partir de ese año el 15-20% de todos los AINEs dispensados, aunque esto afecta poco a los pacientes crónicos por su habitual contacto con el médico prescriptor; y 2) Dispensado no significa inequívocamente que es tomado. Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones, estimamos que la validez de estos datos como exposición real es MODERADA-BAJA.

2º ¿Cómo se midió el resultado en los grupos, y qué validez tiene la medición?: Mediante la búsqueda de los datos que en Dinamarca tiene cada paciente en: 1) el **Registro Nacional Danés de Pacientes**, que contiene los informes de admisión en hospitales con el diagnóstico principal y diagnósticos relacionados de cada paciente, codificados en CIE-8 hasta 1994 y en CIE-10 a partir de 1994; 2) el **Registro Civil**, que contiene el estatus vital de cada ciudadano; y 3) el **Registro Nacional de Muertes**, que contiene la causa de muerte primaria, secundaria y contribuyentes, informadas por los médicos.

Estudios de validación del Registro Nacional Danés de Pacientes habían mostrado Valores Predictivos Positivos para los códigos diagnósticos de las hemorragias del 89 al 99%, para Infarto de miocardio del 93%, y del 74 al 97% para el ACV. Por la combinación de estos factores, estimamos que la validez de estos datos es MODERADA-ALTA.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: No procede en este estudio. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí.

4º Pérdidas de seguimiento: No procede en este estudio.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de la asociación entre la exposición y los resultados en salud:

1. Días hasta la incidencia del evento. En todos los casos la adición de AINE se asocia con menos días hasta la incidencia de los eventos hemorrágicos y de los eventos cardiovasculares. Los resultados pueden verse con más nitidez al final, en la **tabla 2**.

2. Agrupación de todos los regímenes antitrombóticos. En la variable **“Hemorragia mayor fatal y no fatal”** hubo un 2,17% de eventos crudos entre todos los regímenes de antitrombóticos SIN AINE frente a un 4,34% de eventos ajustados entre todos los regímenes de antitrombóticos CON AINE; HR 2,02 (1,81-2,26); AAR 2,17% (1,73% a 2,67%); **NND 46 (37 A 58) por año**. En la variable **“Mortalidad CV, IAM, ACV, AIT ó Tromboembolismo arterial sistémico”** hubo UN 8,04% de eventos crudos entre todos los regímenes de antitrombóticos SIN AINE frente a 11,07% de eventos ajustados entre todos los regímenes de antitrombóticos CON AINE; HR 1,4 (1,3-1,49); AAR 3,03% (2,28% a 3,07%); **NND 33 (27 a 44) por año**. Estos resultados pueden verse con más nitidez al final, en la **tabla 3 (todos los regímenes antitrombóticos)**.

3. Regímenes antitrombóticos individuales. Con el objetivo de eliminar, o al menos minimizar, las diferencias en los riesgos basales entre los grupos, las tasas de los eventos crudos de todos los grupos las ajustaron por edad, sexo y comorbilidades en el inicio, tomando los riesgos basales del grupo **“Aspirina + clopidogrel”** como referencia para cada comparación, por ser la terapia básica recomendada por las Guías de Práctica Clínica. Comparando las tasas ajustadas de eventos de cada grupo frente a las tasas crudas del grupo de **“Aspirina +**

clopidogrel” los investigadores obtuvieron los HR ajustados. Con éstos, nosotros hemos calculado las RAR y los NNT por año para poder estimar la relevancia clínica, y los mostramos en extenso al final, en la **tabla 4 (regímenes antitrombóticos individuales)**, ordenando cada régimen de antitrombóticos por parejas de expuestos y no expuestos.

2º Variables intermedias y/o de laboratorio: No se utilizaron para este estudio.

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?: Dentro de todos los regímenes antitrombóticos, puede observarse: a) en la **tabla 2** un gradiente en el número de días hasta la incidencia del evento entre los expuestos y los no expuestos; y b) en la **tabla 4 (regímenes antitrombóticos individuales)** un gradiente en el porcentaje de eventos entre no expuestos y los expuestos, salvo en el régimen de “Terapia triple” para los eventos hemorrágicos, y salvo en el régimen de “Anticoagulantes orales” para los eventos cardiovasculares.

4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?: Para analizar la posible influencia de desequilibrios en los factores pronósticos en el inicio, los investigadores practicaron los siguientes análisis de sensibilidad. Al excluir a los pacientes que recibieron AINE antes de la inclusión (n = 4632), se mantuvo el riesgo de hemorragia. Se sabe que los inhibidores de la bomba de protones reducen el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Utilizando el test de Wald, no se encontraron interacciones significativas entre cada uno de los regímenes de antitrombóticos + AINE con inhibidores de la bomba de protones. Dabigatrán salió al mercado en Dinamarca en agosto de 2011, por lo que se realizó un análisis de sensibilidad con el período de seguimiento que finaliza en diciembre 2010. Esos resultados fueron similares a los del análisis principal. Se realizó un análisis con exclusión de los pacientes con artritis reumatoide, que no cambió los resultados. Como el riesgo de hemorragia puede estar afectado por el desequilibrio que hubo en el comienzo en el porcentaje de pacientes con cáncer, insuficiencia renal aguda o crónica, y hemorragia previa, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo estos subgrupos de pacientes, sin cambiar los resultados.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS O EVIDENCIAS.

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros: Salvo la investigadora principal, que declaró haber recibido fondos de varios laboratorios farmacéuticos, los demás investigadores declararon no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el estudio. El estudio fue financiado por el Consejo Danés para Investigación Independiente.

2º Factores que pueden aumentar la calidad de un estudio de cohortes retrospectivo:

1. ¿Magnitud grande del efecto?: En la variable hemorrágica es grande la magnitud del efecto, tanto en la agrupación de todos los regímenes como en 3 de los 6 regímenes individuales. En la variable cardiovascular la magnitud del efecto es grande, tanto en la agrupación de todos los regímenes como en 4 de los 6 regímenes individuales.

2. ¿Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que reducen el efecto, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto?: No podemos saber si se eliminan todos los factores de confusión, a pesar de los ajustes estadísticos por edad, sexo y comorbilidades, y de los análisis de sensibilidad practicados. Los autores citan entre las limitaciones la falta de información sobre importantes parámetros clínicos, incluyendo la presión arterial, índice de masa corporal, hábito de fumar, niveles de lípidos, y perfil de la coagulación. Por lo tanto, el efecto de factores de confusión no medidos no se puede excluir.

3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?: Dentro de cada régimen de terapia antitrombótica hay un gradiente en el número de días hasta la incidencia del evento. Asimismo hay un gradiente en el porcentaje de eventos dentro de 5 de cada 6 regímenes en la variable hemorrágica y en la cardiovascular.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA-BAJA. Justificamos el aumento de la calidad por la magnitud grande del efecto y los gradientes dosis-respuesta. Este aumento no puede extenderse por la incertidumbre en saber si, a pesar de los ajustes estadísticos, se eliminan los factores de confusión que hay entre los grupos al inicio.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Caben tres situaciones a estos pacientes: 1) puede evitarse la toma de un analgésico o antiinflamatorio; 2) no puede evitarse la toma de un analgésico o antiinflamatorio y éste puede ser otro más seguro que AINE; y 3) no puede evitarse la toma de un analgésico o antiinflamatorio y éste tiene que ser AINE. El presente estudio ayuda a la toma de decisiones en las tres situaciones, y muy especialmente en la primera.

Hasta que no se disponga de un estudio aleatorizado, este estudio retrospectivo, de calidad MODERADA-BAJA, constituye la mejor evidencia disponible.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En pacientes de 67 años (DE 13,6) que han sido dados de alta con terapia antitrombótica tras un ingreso en el hospital por infarto agudo de miocardio, en los que puede evitarse la toma de un analgésico o antiinflamatorio, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este estudio, hacemos una **recomendación débil en contra**² de añadir un AINE a la farmacoterapia antitrombótica con clopidogrel y/o aspirina y/o anticoagulantes orales.

Justificación:

A) RIESGOS EVITADOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Es muy significativo el aumento en el porcentaje de eventos hemorrágicos y cardiovasculares asociado a la adición de un AINE a los regímenes de terapia antitrombótica tras infarto. En todos los casos la adición de AINE se asocia con menos días hasta la incidencia de los eventos hemorrágicos y cardiovasculares.

B) INCONVENIENTES: Si el medicamento para el dolor o la inflamación puede evitarse, la no exposición a AINE es más ventajosa que la exposición en las visitas a la farmacia, a la consulta médica y a las pruebas diagnósticas, así como en la autoadministración y adherencia. Si el AINE va a sustituirse por otro tipo de analgésico más seguro, los inconvenientes son similares.

C) COSTES: La complejidad de un análisis de costes directos e indirectos excede de los medios y objetivos de este estudio, aunque no cabe duda de que, si el medicamento para el dolor puede evitarse, la adición de un AINE supone considerables costes directos e indirectos.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS CON LAS PERSONAS QUE YO ATIENDO?

1º ¿Fueron las personas del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2º ¿Es la exposición similar a la que podrían experimentar las personas a las que yo atiendo?: Sí.

² Una **recomendación débil en contra** significa que los riesgos añadidos, inconvenientes y costes no son compensados por los beneficios (riesgos evitados). En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

Tabla 1: Características en el inicio de la población total de estudio y de los grupos de tratamiento antitrombótico de los individuos.								
Características	Población total	Regímenes de tratamiento antitrombótico; Nº (%)						
		Sin tratamiento antiagregante ni anticoagulante	Aspirina	Clopidogrel	Aspirina + Clopidogrel	Anticoagulante oral	Anticoagulante oral + 1 Antiplaquetario	Anticoagulante oral + Clopidogrel + Aspirina
Total pacientes	61.971 (100,0%)	2561 (2,0%)	13.365 (18,0%)	1145 (1,7%)	37.407 (64,9%)	551 (0,5%)	2895 (4,4%)	4047 (8,5%)
Edad, media años (DE)	67,7 (DE 13,6)	66,0 (DE 17,0)	72,8 (DE 13,7)	71,0 (DE 12,4)	65,3 (DE 13,2)	71,6 (DE 13,0)	72,8 (DE 10,6)	69,3 (DE 10,9)
Mujeres	22.809 (36,8%)	1.153 (45,0%)	6144 (46,0%)	529 (46,0%)	12.321 (32,9%)	245 (44,5%)	1195 (41,3%)	1222 (30,2%)
Varones	39.162 (63,2%)	1408 (56,0%)	7221 (54,0%)	616 (54,0%)	25.086 (67,1%)	306 (56,5%)	1700 (59,7%)	2825 (69,8%)
Uso de AINEs								
Ninguno	41.040 (66,2%)	1839 (71,8%)	9248 (69,2%)	260 (22,7%)	24.007 (64,2%)	420 (76,2%)	2051 (70,8%)	2590 (64,0%)
Alguno	20.931 (33,8%)	722 (28,2%)	4117 (30,8%)	260 (22,7%)	13.400 (35,8%)	131 (23,8%)	844 (29,2%)	1457 (35,7%)
<i>Ibuprofeno</i>	14.326 (23,1%)	488 (19,1%)	2664 (19,9%)	145 (12,7%)	9456 (25,3%)	91 (16,5%)	511 (17,7%)	971 (24,0%)
<i>Diclofenaco</i>	6157 (9,9%)	237 (9,3%)	1231 (9,2%)	77 (6,7%)	3914 (10,5%)	31 (5,6%)	237 (8,2%)	430 (10,6%)
<i>Naproxeno</i>	1055 (1,7%)	29 (1,1%)	161 (1,2%)	9 (0,8%)	726 (1,3%)	9 (0,8%)	50 (1,7%)	73 (1,8%)
<i>Celecoxib</i>	753 (1,2%)	30 (1,2%)	260 (2,0%)	17 (1,5%)	343 (0,9%)	10 (1,8%)	48 (1,7%)	45 (1,1%)
<i>Rofecoxib</i>	501 (0,8%)	23 (0,9%)	183 (1,4%)	12 (1,1%)	214 (0,6%)	4 (0,7%)	34 (1,2%)	31 (0,8%)
<i>Otros</i>	4099 (6,6%)	119 (4,7%)	847 (6,3%)	50 (4,4%)	2531 (6,8%)	31 (5,6%)	202 (7,0%)	319 (7,9%)
Comorbilidades								
Arritmia cardíaca	6544 (10,6%)	272 (10,6%)	1508 (11,3%)	124 (10,8%)	1921 (5,1%)	255 (46,3%)	1232 (42,6%)	1232 (30,4%)
Efermedad arterial periférica	2461 (4,0%)	88 (3,4%)	669 (5,0%)	87 (7,6%)	1197 (3,2%)	35 (6,4%)	211 (7,3%)	174 (4,3%)
Enfermedad vascular cerebral	3045 (4,9%)	174 (6,8%)	956 (7,2%)	123 (10,7%)	1281 (3,4%)	66 (12,0%)	247 (8,5%)	198 (4,9%)
Diabetes con complicaciones	2745 (4,4%)	107 (4,2%)	775 (5,8%)	88 (7,7%)	1369 (3,7%)	29 (5,3%)	172 (5,9%)	205 (5,1%)
Insuficiencia renal	644 (1,0%)	68 (2,7%)	193 (1,4%)	30 (2,6%)	243 (0,7%)	18 (3,3%)	58 (2,0%)	34 (0,8%)
Insuficiencia cardíaca	1013 (1,6%)	79 (3,1%)	293 (2,2%)	54 (4,7%)	430 (1,2%)	18 (3,3%)	84 (2,9%)	55 (1,4%)
Cáncer	1593 (2,6%)	165 (6,4%)	548 (4,1%)	40 (3,5%)	659 (1,8%)	34 (6,2%)	78 (2,7%)	69 (1,7%)
Shock	202 (0,3%)	11 (0,4%)	49 (0,4%)	6 (0,5%)	94 (0,3%)	4 (0,7%)	17 (0,6%)	21 (0,5%)
EPOC	552 (0,9%)	45 (1,8%)	203 (1,5%)	18 (1,6%)	210 (0,6%)	8 (1,5%)	41 (1,4%)	27 (0,7%)
Hemorragia previa	5032 (8,1%)	435 (17,0%)	1547 (11,6%)	224 (19,6%)	2126 (5,7%)	105 (19,1%)	325 (11,2%)	270 (6,7%)
Intervención percutánea coronaria	29.288 (47,3%)	201 (7,9%)	1771 (13,3%)	429 (37,5%)	24.125 (64,5%)	24 (4,4%)	381 (13,2%)	2357 (58,2%)
Medicación concomitante								
Betabloqueantes	48.387 (78,1%)	733 (28,6%)	9021 (67,5%)	791 (69,1%)	32.037 (85,6%)	294 (53,4%)	2114 (73,0%)	3397 (83,9%)
IECA o ARA II	30.847 (49,8%)	554 (21,6%)	5837 (43,7%)	546 (47,7%)	19.468 (52,0%)	253 (45,9%)	1657 (57,2%)	2532 (62,6%)
Estatinas	46.556 (75,1%)	451 (17,6%)	7217 (54,0%)	783 (68,4%)	32.757 (87,6%)	186 (33,8%)	1780 (61,5%)	3382 (83,6%)
Espironolactona	5089 (8,2%)	184 (7,2%)	1404 (10,5%)	108 (9,4%)	2302 (6,2%)	75 (13,6%)	464 (16,0%)	552 (13,6%)
Duriéticos del ASA	19.412 (31,3%)	735 (28,7%)	5782 (43,3%)	415 (36,2%)	8838 (23,6%)	291 (52,8%)	1601 (55,3%)	1750 (43,2%)
Hipoglucemiantes	7108 (11,5%)	195 (7,6%)	1705 (12,8%)	143 (12,5%)	4033 (10,8%)	67 (12,2%)	416 (14,4%)	549 (13,6%)
IBP	15.056 (24,3%)	718 (28,0%)	3637 (27,2%)	464 (40,5%)	8314 (22,2%)	161 (29,2%)	778 (26,9%)	984 (24,3%)

Tabla 2: Media de días hasta el evento en pacientes de 67 años (DE 13,6) que han sido dados de alta tras un ingreso en el hospital por infarto agudo de miocardio.

	Nº eventos	Tamaño de la muestra	% eventos	Nº personas-año	Eventos crudos /100 personas-año	Años hasta el evento	Días hasta el evento
Hemorragia mayor fatal y no fatal							
Aspirina	2.109	221.458	0,95%	140.600	1,5%	0,63	232
Aspirina + AINE	176	57.016	0,31%	5.500	3,2%	0,10	35
Clopidogrel	258	35.814	0,72%	7.818	3,3%	0,22	80
Clopidogrel + AINE	11	3.419	0,32%	268	4,1%	0,08	29
Aspirina + Clopidogrel	1.184	99.468	1,19%	35.879	3,3%	0,36	132
Aspirina + Clopidogrel + AINE	83	14.105	0,59%	1.092	7,6%	0,08	28
Anticoagulantes orales	175	24.588	0,71%	4.375	4,0%	0,18	65
Anticoagulantes orales + AINE	7	1.478	0,47%	97	7,2%	0,07	24
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario	477	49.504	0,96%	9.173	5,2%	0,19	68
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario + AINE	26	2.922	0,89%	198	13,1%	0,07	25
Triple terapia	116	8.250	1,41%	913	12,7%	0,11	40
Triple terapia + AINE	2	382	0,52%	20	10,0%	0,05	19
Todos los regímenes con antitrombóticos SIN AINE	4.319	439.082	0,98%	198.758	2,2%	0,45	165
Todos los regímenes con antitrombóticos CON AINE	305	79.322	0,38%	7.176	4,3%	0,09	33
Mort CV, IAM, ACV, AIT ó Tromboembolismo arterial sistémico							
Aspirina	9.194	209.681	4,38%	129.493	7,1%	0,62	225
Aspirina + AINE	529	54.076	0,98%	5.136	10,3%	0,09	35
Clopidogrel	822	32.494	2,53%	7.086	11,6%	0,22	80
Clopidogrel + AINE	37	3.073	1,20%	240	15,4%	0,08	29
Aspirina + Clopidogrel	3.229	90.153	3,58%	32.290	10,0%	0,36	131
Aspirina + Clopidogrel + AINE	123	12.608	0,98%	969	12,7%	0,08	28
Anticoagulantes orales	454	22.979	1,98%	4.054	11,2%	0,18	64
Anticoagulantes orales + AINE	7	1.362	0,51%	91	7,7%	0,07	24
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario	822	45.292	1,81%	8.474	9,7%	0,19	68
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario + AINE	30	2.722	1,10%	188	16,0%	0,07	25
Triple terapia	119	7.213	1,65%	799	14,9%	0,11	40
Triple terapia + AINE	3	324	0,93%	16	18,8%	0,05	18
Todos los regímenes con antitrombóticos SIN AINE	14.640	407.812	3,59%	182.196	8,0%	0,45	163
Todos los regímenes con antitrombóticos CON AINE	729	74.165	0,98%	6.639	11,0%	0,09	33

Tabla 3 (todos los regímenes antitrombóticos): Efecto de la exposición a AINEs en pacientes de 67 años (DE 13,6) que han sido dados de alta tras un ingreso en el hospital por infarto agudo de miocardio.

Eventos obtenidos del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca (Código CIE 8 y CIE 10)	Todos los regímenes de antitrombóticos CON AINE	Todos los regímenes de antitrombóticos SIN AINE	Medidas del efecto por año, calculadas por incidencias crudas acumuladas.			
	Nº Eventos crudos /Nº personas-año	Nº Eventos crudos /Nº personas-año	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Hemorragia mayor fatal y no fatal	295/6932 (4,26%)	4319/198758 (2,17%)	1,96 (1,74-2,2)	-2,08% (-2,54% a -1,58%)	-48 (-63 a -39)	100%
Mort CV, IAM, ACV, AIT ó Tromboembolismo arterial sistémico	729/6639 (10,98%)	14640/182196 (8,04%)	1,37 (1,27-1,47)	-2,95% (-3,69% a -2,16%)	-34 (-46 a -27)	100%

Tabla 4 (regímenes antitrombóticos individuales): Efecto de la exposición a AINE en pacientes de 67 años (DE 13,6) que han sido dados de alta tras un ingreso en el hospital por infarto agudo de miocardio.

Eventos obtenidos del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca (Código CIE 8 y CIE 10)	Eventos ajustados / 100 personas-año en cada grupo especificado en su línea	Eventos crudos / 100 personas-año en el grupo "Aspirina+Clopidogrel"	Medidas del efecto por año, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores, tras el ajuste por edad, sexo y comorbilidades.		
			HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Hemorragia mayor fatal o no fatal					
Aspirina	1,93%	3,30%	0,58 (0,53-0,63)	1,37% (1,21% a 1,54%)	73 (65 a 83)
Aspirina + AINE	4,08%	3,30%	1,24 (1,05-1,47)	-0,78% (-1,51% a -0,16%)	-129 (-617 a -66)
Clopidogrel	3,14%	3,30%	0,95 (0,83-1,09)	0,16% (-0,29% a 0,55%)	616 (181 a -343)
Clopidogrel + AINE	4,40%	3,30%	1,34 (0,74-2,42)	-1,1% (-4,5% a 0,85%)	-91 (118 a -22)
Aspirina + Clopidogrel (*)	3,30%	3,30%	1 (Referencia)	0% (Referencia)	(Referencia)
Aspirina + Clopidogrel + AINE	7,77%	3,30%	2,41 (1,93-3,01)	-4,47% (-6,31% a -2,97%)	-22 (-34 a -16)
Anticoagulantes orales	3,49%	3,30%	1,06 (0,9-1,25)	-0,19% (-0,81% a 0,33%)	-514 (308 a -124)
Anticoagulantes orales + AINE	6,24%	3,30%	1,92 (0,91-4,03)	-2,94% (-9,35% a 0,29%)	-34 (342 a -11)
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario	5,10%	3,30%	1,56 (1,39-1,75)	-1,8% (-2,4% a -1,26%)	-56 (-80 a -42)
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario + AINE	13%	3,30%	4,15 (2,81-6,13)	-9,7% (-15,29% a -5,7%)	-10 (-18 a -7)
Triple terapia	9,94%	3,30%	3,12 (2,57-3,78)	-6,64% (-8,61% a -4,96%)	-15 (-20 a -12)
Triple terapia + AINE	9,39%	3,30%	2,94 (0,73-11,78)	-6,09% (-29,35% a 0,88%)	-16 (114 a -3)
Mort CV, IAM, ACV, AIT ó Tromboembolismo arterial sistémico					
Aspirina	9,81%	10%	0,98 (0,94-1,03)	0,19% (-0,28% a 0,57%)	527 (175 a -352)
Aspirina + AINE	14,26%	10%	1,46 (1,32-1,6)	-4,26% (-5,51% a -2,98%)	-23 (-34 a -18)
Clopidogrel	11,50%	10%	1,16 (1,07-1,25)	-1,5% (-2,34% a -0,66%)	-66 (-151 a -43)
Clopidogrel + AINE	16,84%	10%	1,75 (1,26-2,41)	-6,84% (-12,42% a -2,43%)	-15 (-41 a -8)
Aspirina + Clopidogrel (*)	10%	10%	1 (Referencia)	0% (Referencia)	(Referencia)
Aspirina + Clopidogrel + AINE	12,80%	10%	1,3 (1,08-1,55)	-2,8% (-5,07% a -0,76%)	-36 (-132 a -20)
Anticoagulantes orales	9,43%	10%	0,94 (0,85-1,04)	0,57% (-0,38% a 1,43%)	175 (70 a -264)
Anticoagulantes orales + AINE	6,82%	10%	0,67 (0,32-1,41)	3,18% (-3,81% a 6,68%)	31 (15 a -26)
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario	9,14%	10%	0,91 (0,84-1)	0,86% (0% a 1,53%)	116 (65 a infinito)
Anticoagulantes orales + 1 Antiplaquetario + AINE	15,69%	10%	1,62 (1,13-2,33)	-5,69% (-11,77% a -1,22%)	-18 (-82 a -8)
Triple terapia	9,81%	10%	0,98 (0,82-1,17)	0,19% (-1,6% a 1,72%)	527 (58 a -63)
Triple terapia + AINE	14,08%	10%	1,44 (0,46-4,45)	-4,08% (-27,43% a 5,27%)	-25 (19 a -4)

(*) El riesgo que se toma como referencia para las comparaciones es del grupo de Aspirina + Clopidogrel sin AINE, por ser la pauta recomendada en las guías de práctica clínica tras infarto.