

Artículo Original

¿Es diferente el tratamiento antitrombótico en pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del segmento ST?

Is antithrombotic therapy different in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation?

Marcelo Trivi, Alejandro Lakowsky, Ernesto Duronto

En representación de los Investigadores del Registro EPICOR.

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Sanatorio Mater Dei; Fundación Favaloro

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de julio de 2015
Aceptado después de revisión el
18 de agosto de 2015
Online el 30 de noviembre de 2015
www.revistafac.org.ar

Conflicto de intereses: El registro EPICOR fue patrocinado por Astra Zeneca y el Dr. Alejandro Lakowsky es asesor médico de la misma empresa.

Palabras clave:

Registro
Síndrome coronario agudo
Infarto
Agentes antitrombóticos

Keywords:

Registry
Acute coronary syndrome
Myocardial infarction
Antithrombotic agents

RESÚMEN

Por su mayor carga trombótica, sería esperable un mayor uso de antitrombóticos en los síndromes coronarios agudos (SCA) con supradesnivel del ST (IAMCEST), que en aquellos sin (SCASEST). Para comprobarlo se utilizaron datos de la cohorte argentina de EPICOR, un registro internacional enfocado en el tratamiento antitrombótico de los SCA. Sobre 438 pacientes consecutivos externados vivos los IAMCEST (178,41%) eran más jóvenes que los SCASEST (260, 59%, 59 ± 11 y 64 ± 12 años, $p<0,001$), y presentaban menos antecedentes cardiovasculares (22% y 53%; $p<0,001$), infarto previo (8% y 24%; $p<0,001$) y angina crónica (2% y 16%; $p<0,001$).

Los IAMCEST recibían menos aspirina (23 y 53%, $p<0,01$) y clopidogrel (5 y 16%, $p<0,01$) previo a la internación comparados con los SCASEST, y más carga de aspirina (38 y 19%, $p<0,01$) y prasugrel (15 y 7%, $p<0,05$) durante la estadía hospitalaria. Al alta el tratamiento era similar, a excepción de mayor uso de prasugrel en los SCASEST (17 vs. 8%, $p<0,05$).

En conclusión, el tratamiento antitrombótico es ligeramente diferente comparando síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST: los primeros reciben menos tratamiento previo y más carga durante la internación, aunque al alta el tratamiento es similar.

Is antithrombotic therapy different in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation?.

ABSTRACT

Is antithrombotic treatment different in patients with acute coronary syndromes with or without ST segment elevation in Argentina?

Due to the increased thrombotic burden of STEMI patients, we may expect an increased antithrombotic regimen compared to NSTEMI. To prove it, data from 438 consecutive patients (STEMI 41%, NSTEMI 59%) were included, who were discharged alive from the Argentine cohort of the EPICOR study, an international registry with focus on antithrombotic therapy in ACS. STEMI patients were younger than NSTEMI patients (59 ± 11 vs. 64 ± 12 years; $p<0,001$), and they had less cardiovascular history (22% vs. 53%; $p<0,001$), prior myocardial infarction (16% vs. 24%; $p<0,001$) and chronic angina (2% vs. 16%; $p<0,001$).

STEMI received less chronic aspirin (23 vs. 53%, $p<0,01$) and clopidogrel (5 vs. 16 $p<0,01$) compared with NSTEMI; but more aspirin (38 vs. 19%, $p<0,01$), and prasugrel loads (15 y 7%, $p<0,05$) during the hospital stay. At hospital discharge, the antithrombotic treatment was similar, with the exception of more use of prasugrel in STEMI patients (17 vs. 8%, $p<0,05$).

To conclude, antithrombotic treatment has little differences comparing STEMI and NSTEMI patients. STEMI patients receive less chronic and more in-hospital treatment. At hospital discharge both groups receive similar intensive regimens.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años hubo importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA), lo cual se ha reflejado en diferentes guías y consensos¹⁻².

A pesar de sus semejanzas, la diferenciación de SCA con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST) y sin supradesnivel ST (SCASEST), ha quedado bien establecida en la cardiología. Estas diferencias se presentan en el cuadro clínico, la fisiopatología, los estudios complementarios y la terapéutica.

Una diferencia apreciable es la mayor carga trombótica de los IAMCEST comparados con los SCASEST: de hecho, en la angiografía coronaria la oclusión aguda trombótica total es frecuente en los primeros y rara en los segundos³. Sería esperable entonces una mayor utilización de antitrombóticos en los IAMCEST.

Sin embargo, no hay demasiados datos que avalen esta hipótesis. De hecho, no se han observado diferencias marcadas en el uso de antitrombóticos en SCA en varias publicaciones nacionales⁴⁻⁵.

El estudio EPICOR (clinicaltrials.gov NCT01171404) es un estudio internacional, observacional, prospectivo, de gran tamaño, que incluyó 10.568 pacientes con un SCA dados de alta de 555 hospitales en 20 países, entre septiembre de 2010 y marzo de 2011⁶. El diseño de este estudio se enfocó en recabar información sobre la utilización del tratamiento antitrombótico para el manejo de los SCA en el contexto de la "vida real".

En la presente publicación, se utiliza la cohorte argentina del estudio EPICOR, para comparar la terapia antitrombótica en IAMCEST y SCASEST en las etapas prehospitalaria e intrahospitalaria en el ámbito de la práctica clínica en diferentes provincias y en centros de atención representativos de las distintas instancias del sistema de salud.

MÉTODOS

Población

La cohorte argentina del estudio EPICOR consistió en 438 pacientes consecutivos, externados vivos con diagnóstico de SCA, 178 (41%) con IAMCEST y 260 (59%) con SCASEST, respectivamente, incluidos en un lapso de 8 meses en 30 centros en 9 provincias. Los centros participantes trataron de reflejar el espectro del sistema de salud en Argentina, incluyéndose 8 hospitales universitarios, 5 centros no universitarios, 5 hospitales regionales o de comunidad, y 12 instituciones privadas. Estos centros de atención se categorizaron como de mediana o alta complejidad debido a que todos contaban con Unidad Coronaria, el 83% (25/30) con sala de hemodinamia (92% de ellos, las 24 horas), y el 73% (22/30) contaba con cirugía cardiovascular.

Características demográficas de la cohorte (Tabla 1)

La media de edad fue 62 años y el 76% de los pacientes eran varones. Los pacientes con IAMCEST eran más jóvenes que aquellos con SCASEST (59 ± 11 años versus 64 ± 12 años, respectivamente; $p < 0,001$), y con un mayor porcentaje de

varones (82 y 71%; $p < 0,04$). No se detectaron diferencias en la altura, el peso corporal ni el índice de masa corporal entre quienes presentaron IAMCEST o SCASEST. El 71% de los pacientes eran hipertensos, el 50% presentaba hipercolesterolemia, el 19% eran diabéticos, el 28% eran fumadores, y el 27% obesos. Por otra parte, el 18% de los pacientes presentaba un IAM previo y 25% tenía antecedentes de revascularización.

Al comparar los antecedentes clínicos entre los grupos IAMCEST y SCASEST, la proporción de hipertensos fue menor en el grupo IAMCEST (62% y 77%; $p < 0,001$), al igual que la hipercolesterolemia (43% versus 55%; $p < 0,03$). Los pacientes con IAMCEST presentaban menos antecedentes cardiovasculares (22% y 53%; $p < 0,001$), incluidos el infarto de miocardio (8 y 24%; $p < 0,001$) y la angina de pecho crónica (2% y 16%; $p < 0,001$).

No se observó ninguna diferencia en la proporción de pacientes con otros antecedentes distintos de los cardiovasculares, tabaquismo, diabetes mellitus u obesidad.

Intervenciones

Se efectuó coronariografía en similar proporción en ambos tipos de SCA (84% y 78%) aunque las angioplastias fueron más frecuentes en los pacientes con IAMCEST (66% y 47%; $p < 0,001$) (Tabla 2). La reperfusión mediante intervención percutánea y/o trombolisis se indicó con más frecuencia a los pacientes con IAMCEST (79% y 47%; $p < 0,001$). La tasa de realización de cirugía de revascularización miocárdica fue baja en ambos grupos, algo menor en los pacientes con IAMCEST (2% y 5%).

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se incluye la descripción de la población del estudio y la comparación de los pacientes con IAMCEST o SCASEST.

Las comparaciones para las variables continuas fueron realizadas mediante la prueba *t* a dos colas. Para las variables categóricas, las comparaciones se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado, donde además se muestran los odds ratios (OD). El error global de tipo I se mantuvo en 0,05 utilizando la Tasa de descubrimientos falsos (False Discovery Rate, FDR) como corrección. Se presentan los valores *p* ajustados en los casos donde el test fue significativo y cuando el valor *p* bruto (raw *p*-value) era menor a 0,05 pero luego de la corrección superó el valor de 0,05 (adjusted *p*-value).

RESULTADOS

Tratamiento previo

Los pacientes IAMCEST recibían menos tratamiento antiagregante plaquetario previo (crónico) al momento del evento índice comparados con los SCASEST: tanto aspirina (23 y 53%, $p < 0,01$), como clopidogrel (5 y 16%, $p < 0,01$), y similar tratamiento anticoagulante oral (2 y 3%) (Tabla 2)

Tratamiento prehospitalario

El uso de medicación antitrombótica prehospitalaria fue

TABLA 1.
Características demográficas de los pacientes del Registro EPICOR

	IAMCEST (n=178)	SCASEST (n= 260)	Total (n= 438)
Edad en años: media (DS)	59,2 (11,52) #	64,0 (11,89)	62,1 (11,97)
Varones	146 (82,0%) *	186 (71,5%)	332 (75,8%)
BMI: media (DS)	28.3 (4,15)	28.4 (4,34)	28.4 (4,26)
Hipertensión	111 (62,4%) #	201 (77,3%)	312 (71,2%)
Hipercolesterolemia	76 (42,7%) *	142 (54,6%)	218 (49,8%)
Diabetes mellitus	26 (14,6%)	59 (22,7%)	85 (19,4%)
Historia familiar coronaria	35 (19,7%)	47 (18,1%)	82 (18,7%)
Tabaquismo	118 (66,2%)	161 (71,9%)	122 (27,9%)
Enfermedad CV previa	39 (21,9%) #	137 (52,7%)	176 (40,2%)
IAM previo	15 (8,4%) *	62 (23,8%)	77 (17,6%)
ATC previa	17 (9,6%) *	64 (24,6%)	81 (18,5%)
CRM previa	5 (2,8%)	22 (8,5%)	27 (6,2%)
Angina crónica	3 (1,7%)*	41 (15,8%)	44 (10,0%)
TIA / ACV	4 (2,2%)	10 (3,8%)	14 (3,2%)
Enfermedad vascular periférica	8 (4,5%)	23 (8,8%)	31 (7,1%)

BMI: Índice de masa corporal; **CV:** Cardiovascular; **IAM:** Infarto agudo de miocardio; **ATC:** Angioplastia transluminal coronaria; **CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica; **TIA** Ataque isquémico transitorio; **ACV:** Accidente cerebrovascular. *p<0,05; #p<0,01; **IAM-CEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IAMSEST:** Infarto agudo sin elevación del ST.

muy bajo: se utilizaron fibrinolíticos en el 2% de los casos, aspirina en el 7%, clopidogrel en el 2%, y heparinas de bajo peso molecular en <1% de los casos, pese a que se realizó un ECG en el momento del primer contacto médico (prehospitalario) a un tercio de los pacientes y se observaron signos de isquemia en el 98% de los IAMCEST y el 66% de los SCASEST. No hubo diferencias entre IAMCEST y SCASEST en: carga de aspirina (8 y 5%), de clopidogrel (3 y 1%), fibrinolíticos (1 y 0%) y heparinas (2 y 2%).

Tratamiento intrahospitalario

Se usaron fibrinolíticos sólo en el grupo IAMCEST (20 y 0%), principalmente estreptoquinasa y mucho menos t-PA (94 y 6%, respectivamente). Se utilizó heparina y enoxaparina en similar proporción

en los grupos IAMCEST y SCASEST: heparina 25 y 29% respectivamente, enoxaparina 21 y 24%. El total de uso de heparinas tampoco fue diferente: 46 y 53%, aunque es probable que no se considerase la heparina usada durante el procedimiento de revascularización.

La mayor diferencia se observó en el uso de antiagregantes plaquetarios: el grupo IAMCEST recibía menos tratamiento crónico con aspirina y clopidogrel (casi no había pacientes con nuevos antiagregantes) y recibió más carga de aspirina y prasugrel. La dosis de carga de tienopiridinas se usó más en el grupo IAMCEST (78 y 57%, respectivamente, p<0.001). Si bien se usó prasugrel en una baja proporción, se utilizó principalmente en IAMCEST, tanto durante la fase hospitalaria como al alta; ticagrelor no estaba comercialmente disponible en Argentina al momento de efectuarse el registro.

TABLA 2.
Tratamiento antiagregante plaquetario previo, durante la internación y al alta n (%).

Tratamiento	Tipo	Previo	Carga	Mantenimiento	Alta
AAS	IAMCEST	41 (23%)	68 (38%)	160 (90%)	174 (98%)
	SCASEST	138 (53%)#	94 (19%)#	237 (91%)	257 (99%)
Clopidogrel	IAMCEST	9 (5%)	112 (63%)	114 (64%)	126 (71%)
	SCASEST	41 (16%) #	132 (52%)	185 (71%)	190 (73%)
Prasugrel	IAMCEST	0 (0)	27 (15%)	27 (15%)	30 (17%)
	SCASEST	3 (1%)	13 (5%)#	18 (7%)*	21 (8%)*

*p<0,05; #p<0,01 entre IAMCEST y SCASEST. **AAS:** Ácido acetil salicílico, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Los pacientes con SCASEST, con más antecedentes cardiovasculares, recibieron más tratamiento antitrombótico previo (y medicación cardiovascular) y menos durante la internación que aquellos con IAMCEST, por lo que los porcentajes al alta fueron similares.

DISCUSIÓN

El tratamiento antitrombótico es uno de los pilares del manejo de los SCA, tanto cuando se elige una intervención como en el manejo conservador. Sin embargo, a mayor cantidad e intensidad de antitrombóticos hay mayor riesgo de hemorragia, que puede contrapesar los beneficios de aquellos.

Sería preferible entonces usar más antitrombóticos cuando la carga trombótica sea mayor. En ese sentido parece apropiado ser más agresivo en el tratamiento antitrombótico en los IAMCEST, con más trombo visible, que en los SCASEST. Para ver si esta hipótesis se cumplía en la arena clínica, se usaron los datos de la cohorte argentina del estudio EPICOR, un registro internacional de SCA que está enfocado especialmente en el tratamiento antitrombótico de los SCA. Se compararon así variables demográficas, antecedentes, intervenciones y tratamiento antitrombótico de pacientes con IAMCEST y SCASEST. Puede observarse que ambos grupos son diferentes: los IAMCEST son más jóvenes y tienen menos antecedentes coronarios, mientras que los SCASEST muestran lo opuesto, por lo que reciben más medicación antitrombótica previa a la internación por SCA. Esta diferencia a favor de más tratamiento antitrombótico en la fase crónica de los SCASEST se equilibra por un más agresivo tratamiento antitrombótico intrahospitalario para los IAMCEST; es por ello que al alta el tratamiento antitrombótico (principalmente doble antiagregación plaquetaria) es casi generalizado y similar para ambos grupos. Prácticamente no se usó medicación antitrombótica prehospitalaria (¡ ni siquiera aspirina !); esto es llamativo, ya que como se mencionó, a la tercera parte de los pacientes se les realizó un ECG antes de la llegada al hospital, con cambios isquémicos en el 66% de SCASEST, y en el 98% de los IAMCEST. Durante la fase intrahospitalaria de tratamiento existe una alta tasa de indicación de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel; el empleo de prasugrel fue bajo y principalmente en IAMCEST, lo que revela la preferencia de los nuevos antiagregantes en la angioplastia directa, más precoz y donde se prefiere un comienzo de acción más rápido.

Varias encuestas registraron el uso de antitrombóticos en los SCA en Argentina. Así en el estudio SCAR⁵ había un 29% de tratamiento antiagregante previo en los IAMCEST; en nuestro estudio recibían aspirina previa un 23%. Al alta recibieron aspirina y tienopiridinas en forma similar (99-98% y 85-88%, respectivamente). En el registro CONAREC⁴ que incluyó IAMCEST y SCASEST, el uso de aspirina y tienopiridinas al alta fue de 92 y 78% en IAMCEST y 95 y 66% en SCASEST, algo menor que en los estudios arriba mencionados. En el Registro Nacional de IAM⁷, publicado en esta Revista, se describe un uso de aspirina de casi 99% y de heparinas de casi 70%,

algo mayor que en los registros previos.

Por otro lado, en la cohorte alemana del estudio EPICOR⁸ se usaron mucho más antiplaquetarios prehospitalarios y proporcionalmente más prasugrel, el cual también se utilizó más en IAMCEST (46%) que en SCASEST (23%), al igual que en nuestro estudio. Lo mismo ocurrió con la población total de EPICOR⁹ y en el registro americano ACTION¹⁰.

Dado que el estudio EPICOR fue diseñado para evaluar el tratamiento antitrombótico en SCA, probablemente se fue más minucioso en la recolección de los datos referidos a este tratamiento que en los otros registros. Así pudo establecerse la diferencia temporal en la administración de antiagregantes, que es lo que más diferencia el tratamiento de los IAMCEST con respecto a SCASEST: como tienen menos antecedentes cardiovasculares reciben menos tratamiento previo al evento y más dosis de carga, por lo que al alta se equilibran en valores similares. Cabría preguntarse si la mayor dosis de carga usada en los IAMCEST, tanto de aspirina como de tienopiridinas (que se observó también en el registro CONAREC⁽⁴⁾) tiene algún impacto clínico; este estudio no puede responder esa pregunta.

Limitaciones: Como se mencionó, el requisito de enlazar sólo a sujetos dados de alta vivos del hospital seleccionó necesariamente a una subpoblación de menor riesgo durante la fase aguda, pero la intención era recabar información completa durante un seguimiento prolongado (24 meses). El número de pacientes incluidos, 438 en nuestro país, puede ser considerado exíguo, pero es suficiente para observar diferencias entre los grupos, y similar al de otros registros sobre el tema realizados en Argentina. Aunque se trató de incluir una muestra de centros amplia en cuanto a sus características, tamaño y distribución geográfica, el análisis de los mismos demuestra que se trata de instituciones de mediana y alta complejidad, la mayoría con Unidades Coronarias y salas de Hemodinamia, resultando difícil reclutar centros de baja complejidad para este tipo de registros en Argentina.

CONCLUSIONES

El tratamiento antitrombótico es diferente en Argentina comparando síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST: los primeros reciben menos tratamiento previo y más durante la internación, aunque al alta el uso de fármacos antitrombóticos es similar.

Apéndice

Listado de investigadores y centros participantes de EPICOR en Argentina:

Buenos Aires

Juan Fuselli (CEMIC), Sergio Varini (Centro Gallego), Ernesto Duronto (Fundación Falaloro), Marcelo Trivi (Instituto Cardiovascular-ICBA), Patricia Soria (Hospital Pirovano), Alejandro García Escudero (Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Ciudadela), Pablo Stutzbach (Sanatorio Las Lomas, San Isidro), Gustavo Cardonatti (Hospital de San Isidro), Carlos Rapallo (Sanatorio Itoiz, Avellane-

da), Christian Patocchi (Hospital Español de Bahía Blanca), Adrián Hrabar (Sanatorio Modelo de Quilmes), Raúl Badra (Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata), Simón Salzberg (Hospital Fernández), Ricardo Foyé (Sanatorio San Lucas, San Isidro, Buenos Aires), Carlos Rivas (Hospital Alemán, Buenos Aires)

Córdoba

Oscar Salomone (Hospital Privado), Ricardo Martellotto (Hospital Italiano), Marcelo Dellatorre (Clínica Colombo), Eduardo Moreyra (Sanatorio Allende)

Corrientes

Stella Macin (Instituto de Cardiología)

Jujuy

Gustavo Bustamante Labarta (Sanatorio Nuestra Sra del Rosario, San Salvador)

Mendoza

Raquel Saá Zarándon (Hospital Central), Federico Achilli (Hospital Italiano)

Río Negro

Roberto Bernardini (Sanatorio Juan XXIII, General Roca)

Rosario, Santa Fe

Gerardo Zapata (Instituto Cardiovascular Rosario), Marcelo Marino (Hospital de Emergencias Clemente Álvarez)

Salta

Edmundo Falú (Sanatorio El Carmen), Javier Sánchez (Instituto Cenesa)

Tucumán

Lilia Lobo Márquez (Instituto de Cardiología), Diego Stisman (Hospital General Lamadrid, Monteros), Héctor Luciardi (Hospital Centro de Salud)

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías de manejo de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST. Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) 2011-2012. Coordinación: Ernesto Paolasso. Rev Fed Arg Cardiol. **2012**; 41 (3): 218.
2. Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología. Coordinación: Julio Bono. Rev Fed Arg Cardiol. **2014**; 43: 38.
3. Lee CW. Dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. Circ J **2015**; 79: 255-62.
4. Pérez G, Costabel J, González N, et al. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Registro CONAREC XVII. Rev Argent Cardiol **2013**; 81: 390-99.
5. García Aurelio M, Cohen Arazi H, Higa C, et al. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST?. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología). Rev Argent Cardiol **2014**; 82: 275-84.
6. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, et al. EPICOR (long-term follow-up of anti-thrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J **2013**; 165: 8-14.
7. Zapata G en representación del Comité de Cardiopatía Isquémica. Registro Nacional de Infarto Agudo de Miocardio de la Federación Argentina de Cardiología. Etapa III. Rev Fed Arg Cardiol. **2006**; 35: 130-2.
8. Zeymer U, Heuer H, Schwimmbeck P, et al. The EPICOR Investigators. Guideline-adherent therapy in patients with acute coronary syndromes :The EPICOR registry in Germany. Herz **2015** ;40 (Supp 1): 27-35.
9. Bueno H, Sinnaeve P, Annemans L, et al; on behalf of the EPICOR investigators. Opportunities for improvement in anti-thrombotic therapy and other strategies for the management of acute coronary syndromes: Insights from EPICOR, an international study of current practice patterns. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care **2015**; pii: 2048872614565912 [Epub ahead of print]
10. Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. J Am Heart Assoc **2014**; 14: 3 (2): e000849 doi: 10.1161/JAHA.114.000849).