

# Estrategias de antiagregación en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

## *Antiplatelet Strategies in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome*

CRISTIAN M. GARMENDIA , MIRZA RIVERO, ERNESTO DURONTO, JAVIER N. GUETTA , SEBASTIÁN NANI, CARLOS RUANO, ANDREA TUFO PEREYRA , MARÍA PAZ DOMÍNGUEZ , NATALIA CARLI, JUAN P. COSTABEL 

### RESUMEN

**Introducción:** Existe información limitada sobre estrategias de tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 (iP2Y12) en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) en la vida real.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) y sangrado BARC  $\geq 2$ , según la estrategia de tratamiento con iP2Y12 a 6 meses.

**Material y métodos:** Subanálisis preespecificado del registro BUENOS AIRES I (n = 1100). Se estratificó la cohorte según "pretratamiento" con iP2Y12 (antes de conocer la anatomía coronaria), o "tratamiento en sala" (luego de conocer la anatomía coronaria) y se analizó la incidencia de eventos clínicos, según: pretratamiento con clopidogrel/ticagrelor, tratamiento en sala con clopidogrel/ticagrelor.

**Resultados:** La edad media fue  $65,4 \pm 11,5$  años, con 77,2% de sexo masculino. El 79,72% recibió iP2Y12, el 75% como pretratamiento y 25% como tratamiento en sala. Los pacientes con pretratamiento fueron más jóvenes y con más infarto agudo de miocardio (IAM), en comparación con el subgrupo de tratamiento en sala. A los 6 meses, no hubo diferencias significativas en la incidencia de MACE (16,4% vs. 14,4%; p = 0,508), o sangrado BARC  $\geq 2$  (14,7% vs. 11,1%; p = 0,205), entre los distintos momentos de administración del iP2Y12. El tratamiento con ticagrelor presentó menos MACE en comparación con el clopidogrel (p = 0,044), sin diferencias en sangrados. No se observaron diferencias en MACE entre ticagrelor en pretratamiento o tratamiento en sala (p = 0,893).

**Conclusiones:** El subgrupo de pacientes seleccionados para recibir pretratamiento con iP2Y12 no presentó diferencias en MACE ni sangrado en relación con los tratados en sala. Los pacientes seleccionados para su tratamiento con ticagrelor en sala presentaron un balance beneficioso entre eventos isquémicos y hemorrágicos.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo - Infarto del miocardio sin elevación de ST - Inhibidores de agregación plaquetaria/uso terapéutico - Ticagrelor - Clopidogrel

### ABSTRACT

**Background:** There is limited real life information on treatment strategies with P2Y12 receptor inhibitors (P2Y12i) in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEACS).

**Objectives:** The aim of this study was to determine the incidence of major adverse cardiac events (MACE) and BARC bleeding  $\geq 2$ , according to the treatment strategy with P2Y12i at 6 months.

**Methods:** The study used the pre-specified subanalysis of the BUENOS AIRES I registry (n=1100). The cohort was stratified according to P2Y12i "pretreatment" (before knowing the coronary anatomy), or "ward treatment" (after knowing the coronary anatomy), and the incidence of clinical events was analyzed according to pretreatment or ward treatment with clopidogrel/ticagrelor.

**Results:** Mean age was  $65.4 \pm 11.5$  years and 77.2% were male patients. In 79.72% of cases patients received P2Y12i, 75% as pretreatment and 25% as ward treatment. Pretreatment patients were younger and with greater prevalence of acute myocardial infarction (AMI) compared with the ward treatment subgroup. At 6 months, there were no significant differences in the incidence of MACE (16.4% vs. 14.4%; p = 0.508), or BARC bleeding  $\geq 2$  (14.7% vs. 11.1%; p = 0.205), between the different times of P2Y12i administration. Treatment with ticagrelor presented reduced MACE compared with clopidogrel (p = 0.044), with no difference in bleeding. No MACE differences were observed between pretreatment or in ward treatment with ticagrelor (p=0.893).

**Conclusions:** The subgroup of patients selected to receive P2Y12i pretreatment did not present differences in MACE or bleeding relative to those treated in ward. Patients selected for ticagrelor treatment in ward presented a beneficial balance between ischemic and hemorrhagic events.

**Key words:** Acute coronary syndrome - Non-ST elevated myocardial infarction - Platelet aggregation inhibitors/therapeutic use - Ticagrelor - Clopidogrel

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:217-224. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20191>

Recibido: 14/12/2020 - Aceptado: 08/03/2021

Dirección para separatas: Dr. Juan Pablo Costabel - Av. del Libertador 6302 - 1428- CABA, Argentina - Tel: +54 11 4787-7500 - E-mail: [jpcostabel@icba.com.ar](mailto:jpcostabel@icba.com.ar)

En representación de los investigadores de Buenos Aires I. (Ver listado)

## Abreviaturas

<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>CV</b>	Cardiovascular
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio	<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica (ERC)
<b>AI</b>	Angina inestable	<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>ATC</b>	Angioplastia transluminal coronaria	<b>IAMSEST</b>	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
<b>BARC</b>	Bleeding Academic Research Consortium	<b>MACE</b>	Eventos cardíacos adversos mayores
<b>CCG</b>	Cinecoronariografía	<b>SCA</b>	Síndromes coronarios agudos
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica	<b>SCASEST</b>	Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST) representan una amplia variedad de condiciones desde el punto de vista del diagnóstico, tratamiento y pronóstico, y comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. (1)

En las últimas décadas, se han desarrollado una variedad de ensayos clínicos que han evaluado nuevas estrategias de revascularización coronaria y esquemas de antiagregación plaquetaria con inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> (iP2Y<sub>12</sub>), con lo que se logró una disminución de la morbimortalidad de los SCASEST. (2-4) Sin embargo, en la actualidad se dispone de información limitada acerca de cómo estas estrategias terapéuticas se incorporan a la práctica clínica en nuestra población. (5, 6)

El registro BUENOS AIRES I, recientemente publicado, nos aportó una información actualizada sobre las características demográficas, estrategias terapéuticas de revascularización coronaria y tratamiento médico prescrito, de pacientes con SCASEST en nuestro medio. (7)

El objetivo del presente subanálisis preespecificado del registro BUENOS AIRES I fue determinar el impacto clínico de las diferentes estrategias de antiagregación plaquetaria implementadas en términos de eventos isquémicos y hemorrágicos, a los 6 meses desde el SCA índice.

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

Determinar la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) en pacientes con SCASEST a los 6 meses desde el evento coronario índice, de acuerdo a la estrategia de antiagregación plaquetaria prescrita.

### Objetivo coprimario

Determinar la incidencia de sangrados BARC  $\geq 2$  en pacientes con SCASEST a los 6 meses desde el evento coronario índice, de acuerdo a la estrategia de antiagregación plaquetaria prescrita.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un subanálisis preespecificado dentro del registro prospectivo BUENOS AIRES I, que describió el tratamiento de los pacientes con SCASEST pertenecientes a centros

médicos de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y Provincia de Buenos Aires (PBA). Para mayor información, se sugiere acceder al registro BUENOS AIRES I. (7)

## Definición de eventos y estrategias antiagregantes analizadas

Se analizaron las siguientes estrategias antiagregantes:

- *Pretratamiento*: Se consideró pretratamiento con iP2Y<sub>12</sub>, cuando este fue administrado antes de conocer la anatomía coronaria mediante cinecoronariografía (CCG).
- *Tratamiento en sala*: Se consideró tratamiento con iP2Y<sub>12</sub> en sala, cuando el mismo fue administrado luego de conocer la anatomía coronaria, tanto al momento de la CCG como durante el transcurso de la internación.
- Se analizaron en total 4 estrategias de antiagregación con iP2Y<sub>12</sub>, lo que excluyó al prasugrel en pretratamiento (dado que fue parte de la medicación previa del paciente hospitalizado), y tratamiento en sala debido al escaso número de casos reportados (2,6%,  $n = 29$ ):
  1. Pretratamiento con clopidogrel.
  2. Pretratamiento con ticagrelor.
  3. Tratamiento en sala con clopidogrel.
  4. Tratamiento en sala con ticagrelor.

Se analizaron los siguientes eventos clínicos:

- *Infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (IAMSEST)*: definido de acuerdo a la Cuarta Definición Universal de Infarto. (1)
- *Angina inestable (AI)*.
- *SCA*: compuesto de IAMSEST y AI.
- *Accidente cerebrovascular (ACV)*: isquémico y hemorrágico.
- *Accidente isquémico transitorio (AIT)*.
- *Muerte cardiovascular (CV)*: muerte por IAM, ACV, arritmia ventricular o muerte súbita de causa no aclarada.
- *Muerte por todas las causas*.
- *MACE*: compuesto de muerte CV, SCA y ACV/AIT.
- *Sangrados*: de acuerdo con la clasificación de Bleeding Academic Research Consortium (BARC)  $\geq 2$ .

## Centros médicos

Se incluyeron los centros médicos de CABA y PBA participantes del registro BUENOS AIRES I, con el requisito de presentar una sala de unidad coronaria, servicio de hemodinamia disponible las 24 h, cirugía cardíaca y afiliación a la Sociedad Argentina de Cardiología.

## Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó a los 6 meses desde el SCASEST índice.

## Análisis estadístico

Se utilizó para la realización del análisis estadístico el *software* SPSS versión 25.0 (IBM, Armonk, EE. UU.). Para el análisis de la normalidad, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov

o Shapiro-Wilk, según corresponda. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartilo, y se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, de acuerdo con su distribución. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la de Fisher. Se analizó la sobrevida libre de eventos con el estimador de Kaplan-Meier, expresado mediante la prueba de *Log-Rank*. Se consideró con significancia estadística un error tipo I menor o igual al 5%, ( $p < 0,05$  a dos colas).

### Consideraciones éticas

A todos los participantes del estudio se les solicitó la firma del consentimiento informado escrito, antes de su inclusión. El consentimiento fue sometido a aprobación por los comités de ética pertenecientes a cada centro médico, que constataron que cumplía las normativas del Comité de Ética Central.

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la Ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25.326, por lo que la identidad de los pacientes y todos sus datos personales permanecerán de forma anónima; a estos datos tienen acceso solo los investigadores y miembros del comité docencia e investigación y de ética en investigación, si así se requiriese.

El estudio fue conducido de acuerdo a las normas éticas nacionales (Ley N° 3301, Ley Nacional de Investigación Clínica en Seres Humanos, Declaración de Helsinki y otras).

### RESULTADOS

El registro BUENOS AIRES I incluyó para el análisis un total de 1100 pacientes, con un seguimiento a 6 meses del 88,3% de la cohorte inicial ( $n = 971$ ). Al analizar las características basales de la población, la edad promedio fue de  $65,4 \pm 11,5$  años, con un 77,2% de sexo masculino. La prevalencia de hipertensión fue del 74,6%; el 27,6%, diabetes mellitus; el 60,1%, dislipemia; el 21,0%, enfermedad renal crónica; y el 21,8%, tabaquismo activo (Tabla 1).

Al momento de la admisión hospitalaria, el *score* GRACE promedio fue de  $133,83 \pm 52,1$ , y el *score* CRUSADE promedio de  $24,31 \pm 13,9$ . Del total de SCASEST, el 62,6% fue calificado como IAMSEST y el 37,4% fueron eventos de AI (Tabla 1).

El manejo terapéutico fue mediante una estrategia invasiva en el 86,7% de los casos, con realización de una CCG en el 91,5% de los pacientes, 62,1% de angioplastia transluminal coronaria (ATC), y 14,4% cirugía de revascularización miocárdica (CRM). La mediana de tiempo a la CCG fue de 18 h (RIC 7-27,7).

El 79,72% ( $n = 877$ ) de la cohorte total recibió tratamiento con un iP2Y12 durante el transcurso de la

Tabla 1. Características basales

Variables	Pretratamiento (n = 658, 75%)					Tratamiento en sala (n = 219, 25%)				
	Total (n = 1100)	Total (n = 658)	Clopidogrel (n = 555)	Ticagrelor (n = 91)	Valor de p*	Total (n = 219)	Clopidogrel (n = 112)	Ticagrelor (n = 95)	Valor de p*	pt
Edad - años $\pm$ DE	65,45 $\pm$ 11,47	65,45 $\pm$ 11,43	<b>66,37 <math>\pm</math> 11,45</b>	<b>60,92 <math>\pm</math> 9,37</b>	<0,001	67,55 $\pm$ 11,41	<b>71,61 <math>\pm</math> 11,51</b>	<b>63,69 <math>\pm</math> 9,80</b>	<0,001	<b>0,021</b>
Sexo masculino - n(%)	849 (77,2)	515 (78,3)	<b>425 (76,6)</b>	<b>79 (86,8)</b>	<b>0,029</b>	187 (85,4)	<b>88 (78,6)</b>	<b>88 (92,6)</b>	<b>0,005</b>	<b>0,022</b>
Hipertensión - n(%)	821 (74,6)	514 (78,1)	438 (78,9)	68 (74,7)	0,368	154 (70,3)	<b>87 (77,7)</b>	<b>58 (61,1)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,019</b>
Diabetes mellitus - n(%)	304 (27,6)	199 (30,2)	<b>181 (32,6)</b>	<b>14 (15,4)</b>	<b>0,001</b>	53 (24,2)	<b>33 (29,5)</b>	<b>14 (14,7)</b>	<b>0,012</b>	0,087
Tabaquismo - n(%)	240 (21,8)	149 (22,6)	129 (23,2)	18 (19,8)	0,465	48 (21,9)	21 (18,8)	24 (25,3)	0,258	0,823
Dislipemia - n(%)	661 (60,1)	390 (59,3)	330 (59,5)	52 (57,1)	0,677	146 (66,7)	75 (67,0)	63 (66,3)	0,921	0,052
ERC - n/tot(%)	223/1060 (21,0)	132/631 (20,9)	<b>119/531 (22,4)</b>	<b>11/88 (12,5)</b>	<b>0,035</b>	50/211 (23,7)	<b>35/106 (33,0)</b>	<b>15/93 (16,1)</b>	<b>0,006</b>	0,396
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>										
IAM - n(%)	347 (31,5)	256 (38,9)	218 (39,3)	31 (34,1)	0,344	50 (22,8)	31 (27,7)	18 (18,9)	0,141	<b>&lt;0,001</b>
ATC - n(%)	361 (32,8)	263 (40,0)	220 (39,6)	33 (36,3)	0,541	57 (26,0)	34 (30,4)	23 (24,2)	0,324	<b>&lt;0,001</b>
CRM - n(%)	121 (11,0)	77 (11,7)	64 (11,5)	13 (14,3)	0,452	27 (12,3)	15 (13,4)	11 (11,6)	0,695	0,804
ACV/AIT - n(%)	63 (5,7)	41 (6,2)	34 (6,1)	7 (7,7)	0,570	9 (4,1)	7 (6,3)	2 (2,1)	0,145	0,241
EVP - n(%)	70 (6,4)	40 (6,1)	39 (7,0)	1 (1,1)	<b>0,030</b>	17 (7,8)	13 (11,6)	4 (4,2)	0,053	0,381
EPOC - n(%)	43 (3,9)	27 (4,1)	21 (3,8)	6 (6,6)	0,214	9 (4,1)	3 (2,7)	5 (5,3)	0,336	0,997
Fibrilación auricular - n(%)	75 (6,8)	45 (6,8)	43 (7,7)	2 (2,2)	0,054	20 (9,1)	<b>19 (17,0)</b>	<b>1 (1,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,262
<b>Evento cardiovascular índice</b>										
IAMSEST - n(%)	689 (62,6)	444 (67,5)	374 (67,4)	63 (69,2)	0,728	143 (65,3)	70 (62,5)	66 (69,5)	0,292	0,552
AI - n(%)	411 (37,4)	214 (32,5)	181 (32,6)	28 (30,8)	0,728	76 (34,7)	42 (37,5)	29 (30,5)	0,292	0,552
GRACE - m $\pm$ DE	133,83 $\pm$ 52,09	138,81 $\pm$ 52,09	139,96 $\pm$ 51,93	133,86 $\pm$ 51,99	0,281	136,30 $\pm$ 50,65	<b>142,90 <math>\pm</math> 55,80</b>	130,47 $\pm$ 43,68	<b>0,041</b>	0,498
CRUSADE - m $\pm$ DE	24,31 $\pm$ 13,99	24,41 $\pm$ 14,17	<b>25,26 <math>\pm</math> 14,45</b>	<b>19,78 <math>\pm</math> 11,26</b>	<b>0,002</b>	24,05 $\pm$ 13,21	<b>28,76 <math>\pm</math> 14,24</b>	<b>19,63 <math>\pm</math> 10,15</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,928

\* Valor de p para diferencia entre clopidogrel vs. ticagrelor.

† Valor de p para diferencia entre pretratamiento vs. tratamiento en sala.

Abreviaturas: DE = Desviación estándar; ERC = Enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina  $<60$  mL/min/m<sup>2</sup>); IAM = Infarto agudo de miocardio; ATC = Angioplastia transluminal coronaria; CRM = Cirugía de revascularización miocárdica; ACV = Accidente cerebrovascular; AIT = Accidente isquémico transitorio; EVP = Enfermedad vascular periférica; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAMSEST = Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; AI = Angina inestable.

No se presentan en la tabla por su escaso número los pacientes tratados con prasugrel, en pre-tratamiento o en la sala.

hospitalización, que se administró en el 75% ( $n = 658$ ) en forma de pretratamiento, y en el 25% ( $n = 219$ ) como tratamiento en sala (Tabla 1).

### Características de los pacientes según esquema de tratamiento con iP2Y12 recibido

#### Pretratamiento versus tratamiento en sala

Al comparar las características de los pacientes según el momento de la administración del iP2Y12, se observó que el subgrupo de pacientes que recibió pretratamiento con iP2Y12 fue más joven, con predominio de sexo femenino, y con un mayor porcentaje de pacientes hipertensos, en relación con el subgrupo que recibió tratamiento con iP2Y12 en sala. A su vez, la prevalencia de antecedentes de IAM y ATC fue superior en el subgrupo de pacientes que recibió pretratamiento con iP2Y12, en relación con el subgrupo de tratamiento con iP2Y12 en sala, sin diferencias estadísticamente significativas en términos del riesgo de eventos isquémicos (*score* GRACE) ni hemorrágicos (*score* CRUSADE) entre los grupos analizados, como tampoco se observaron diferencias en relación con el tiempo a la realización de la CCG (Tabla 1).

#### Pretratamiento: clopidogrel versus ticagrelor

Dentro del subgrupo de pacientes que recibió pretratamiento con iP2Y12, los pretratados con ticagrelor fueron más jóvenes, con predominio de sexo masculino y menor prevalencia de diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica (ERC), en relación con los pretratados con clopidogrel. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de antecedentes coronarios previos, ni en la puntuación del *score* GRACE entre los grupos analizados. A su vez,

los pacientes pretratados con clopidogrel tuvieron una mayor puntuación de *score* CRUSADE en comparación con los pretratados con ticagrelor (Tabla 1).

#### Tratamiento en sala: clopidogrel versus ticagrelor

Dentro del subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con iP2Y12 en sala, los tratados con ticagrelor fueron más jóvenes, con predominio de sexo masculino, menor prevalencia de hipertensión, diabetes *mellitus* y ERC, en relación con los tratados con clopidogrel, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de antecedentes coronarios. A su vez, los pacientes que recibieron tratamiento en sala con ticagrelor tuvieron una menor puntuación del *score* GRACE y del *score* CRUSADE, en relación con los que recibieron clopidogrel (Tabla 1).

### Evolución clínica de los pacientes según la estrategia de tratamiento recibida

A los 6 meses de seguimiento, la incidencia global de MACE fue del 16,4% en el subgrupo de pacientes con pretratamiento con iP2Y12, y del 14,4% en el subgrupo de pacientes con tratamiento con iP2Y12 en sala, sin diferencias significativas entre los grupos analizados ( $p = 0,508$ ) (Tabla 2).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eventos de sangrado BARC  $\geq 2$  entre las estrategias de pretratamiento o tratamiento en sala con iP2Y12 (14,7% vs. 11,1%;  $p = 0,205$ ) (Tabla 2).

El tratamiento con ticagrelor, independientemente del momento de su administración (pretratamiento o tratamiento en sala), demostró una mayor libertad de MACE, en relación con el tratamiento con clopidogrel, en sus diferentes estrategias (pretratamiento o trata-

Tabla 2. Eventos cardiovasculares a 6 meses

Variables	Pretratamiento ( $n = 658$ , 75%)				Valor de $p^*$	Tratamiento en sala ( $n = 219$ , 25%)				
	Total ( $n = 1100$ )	Total ( $n = 658$ )	Clopidogrel ( $n = 555$ )	Ticagrelor ( $n = 91$ )		Total ( $n = 219$ )	Clopidogrel ( $n = 112$ )	Ticagrelor ( $n = 95$ )	Valor de $p^*$ $pt$	
Seguimiento - n/tot(%)	971/1100 (88,3)	572/658 (86,9)	479/555 (86,3)	82/91 (90,1)	0,320	197/219 (90,0)	97/112 (86,6)	88/95 (92,6)	0,161	0,238
Adherencia - n/tot(%)	668/873 (76,5)	403/528 (76,3)	<b>327/440 (74,3)</b>	<b>67/77 (87,0)</b>	<b>0,016</b>	139/172 (80,8)	62/81 (76,5)	69/79 (87,3)	0,076	0,221
MACE - n/tot(%)	146/983 (14,9)	95/579 (16,4)	83/485 (17,1)	10/83 (12,0)	0,249	29/201 (14,4)	19/101 (18,8)	10/88 (11,4)	0,156	0,508
Muerte - n/tot(%)	55/971 (5,7)	29/572 (5,1)	27/479 (5,6)	2/82 (2,4)	0,227	14/197 (7,1)	9/97 (9,3)	5/88 (5,7)	0,356	0,283
Muerte CV - n/tot(%)	34/966 (3,5)	19/570 (3,3)	18/477 (3,8)	1/82 (1,2)	0,238	8/196 (4,1)	3/96 (3,1)	5/88 (5,7)	0,396	0,624
SCA - n/tot(%)	105/963 (10,9)	73/568 (12,9)	65/474 (13,7)	6/83 (7,2)	0,102	19/197 (9,6)	<b>16/99 (16,2)</b>	<b>3/86 (3,5)</b>	<b>0,005</b>	0,233
ATC - n/tot(%)	47/946 (5,0)	32/558 (5,7)	26/465 (5,6)	5/82 (6,1)	0,855	12/191 (6,3)	6/94 (6,4)	5/85 (5,9)	0,889	0,781
CRM - n/tot(%)	9/946 (1,0)	6/558 (1,1)	4/465 (0,9)	2/82 (2,4)	0,206	0/191 (0,0)	0/94 (0,0)	0/85 (0,0)	-	0,15
IAM - n/tot(%)	81/963 (8,4)	55/568 (9,7)	45/474 (9,5)	8/83 (9,6)	0,967	16/197 (8,1)	9/99 (9,1)	7/86 (8,1)	0,818	0,515
ACV/AIT - n/tot(%)	5/947 (0,5)	2/559 (0,4)	2/466 (0,4)	0/82 (0,0)	0,552	2/191 (1,0)	1/94 (1,1)	1/85 (1,2)	0,943	0,259
ICC - n/tot(%)	105/960 (10,9)	59/567 (10,4)	55/474 (11,6)	4/82 (4,9)	0,068	19/193 (9,8)	<b>15/94 (16,0)</b>	<b>3/87 (3,4)</b>	<b>0,005</b>	0,824
FA - n/tot(%)	91/955 (9,5)	56/564 (9,9)	52/471 (11,0)	4/82 (4,9)	0,088	12/191 (6,3)	8/94 (8,5)	3/85 (3,5)	0,166	0,128
Sangrado - n/tot(%) †	133/979 (13,6)	85/578 (14,7)	72/485 (14,8)	11/82 (13,4)	0,735	22/198 (11,1)	14/98 (14,3)	8/88 (9,1)	0,273	0,205

\* Valor de  $p$  para diferencia entre clopidogrel vs. ticagrelor.

† Valor de  $p$  para diferencia entre pretratamiento vs. tratamiento en sala.

‡ Sangrados BARC  $\geq 2$

Abreviaturas: MACE = Evento adverso cardíaco mayor; CV = Cardiovascular; SCA = Síndrome coronario agudo; ATC = Angioplastia transluminal coronaria; CRM = Cirugía de revascularización miocárdica; IAM = Infarto agudo de miocardio; ACV = Accidente cerebrovascular; AIT = Accidente isquémico transitorio; ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva; FA = Fibrilación auricular; BARC = Bleeding Academic Research Consortium.

miento en sala) a los 6 meses de seguimiento, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos (*Log-Rank*  $p = 0,044$ ) (Figura 1).

No se observaron diferencias en términos de MACE entre la administración de ticagrelor en pretratamiento, en relación con el tratamiento en sala (*Log-Rank*  $p = 0,893$ ). (Figura 2)

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos de sangrado BARC  $\geq 2$  entre ticagrelor y clopidogrel (*Log-Rank*  $p = 0,237$ ) (Figura 3).

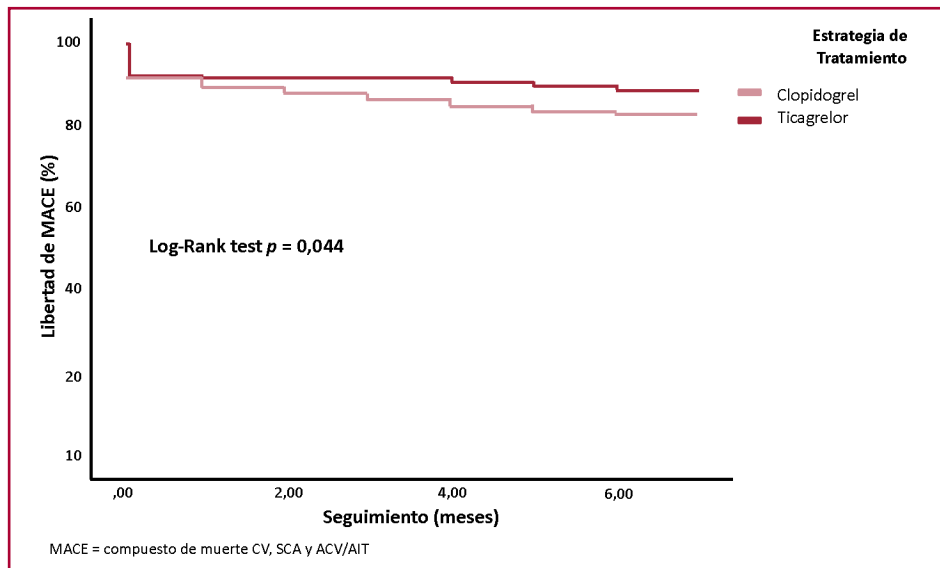
## DISCUSIÓN

El registro BUENOS AIRES I es un registro multicéntrico que nos brinda la posibilidad de analizar datos actuales del mundo real, en términos de estrategias

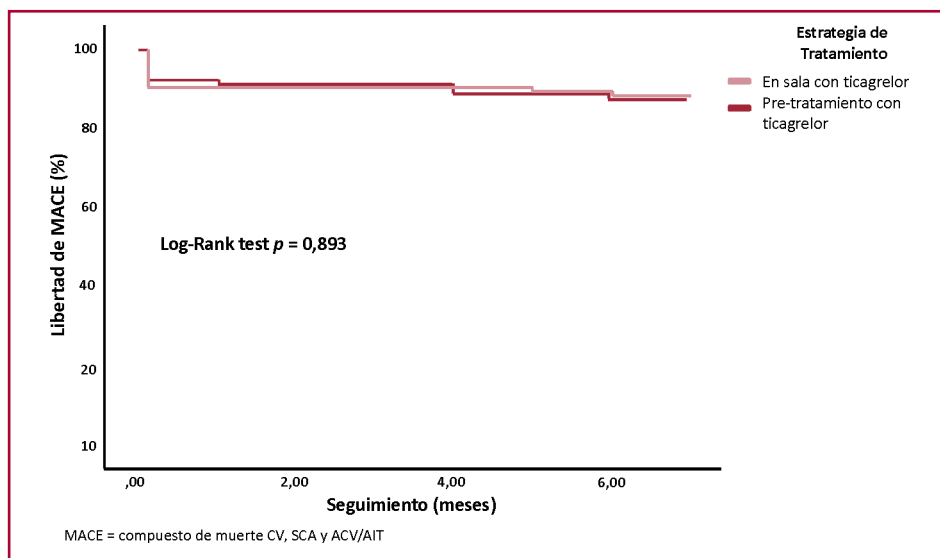
terapéuticas implementadas y complicaciones clínicas asociadas en pacientes con SCASEST, pertenecientes a centros de alta complejidad de CABA y la PBA. En la actualidad, la evidencia presente en la bibliografía médica que soporta el pretratamiento con iP2Y12 en los SCASEST es escasa y, muchas veces, contradictoria, en relación con sus beneficios, a la luz del surgimiento de nuevos abordajes terapéuticos. Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos inferir las siguientes conclusiones:

Primero, la elección de la estrategia de tratamiento antiagregante en la población muestral del presente registro no parece encontrarse vinculada a los riesgos isquémicos o hemorrágicos objetivados a través de los puntajes de los *scores* validados para tal fin. Al considerar el momento de administración del iP2Y12, suelen dos condiciones influir en la decisión: el riesgo

**Fig. 1.** Libertad de MACE con ticagrelor vs. clopidogrel



**Fig. 2.** Libertad de MACE con ticagrelor de acuerdo con el momento de su administración





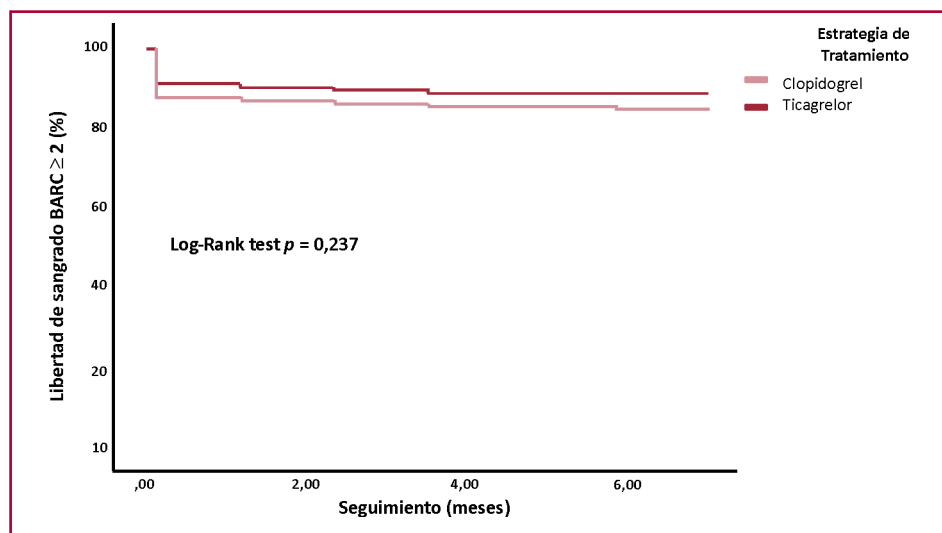


Fig. 3. Libertad de sangrado BARC  $\geq 2$  con ticagrelor vs. clopidogrel

de presentar eventos hemorrágicos y la probabilidad de evidenciar enfermedad coronaria aterosclerótica con compromiso de múltiples vasos y requerimiento de CRM. Mientras que en la primera situación el pretratamiento con iP2Y12 incrementa el riesgo de sangrado debido a un mayor tiempo de exposición de la antiagregación plaquetaria, en la segunda podría demorar el abordaje terapéutico pertinente. En la presente cohorte analizada de pacientes con SCASEST perteneciente a nuestro medio, es posible que otras variables, como el acceso a la medicación farmacológica, pudiera haber cobrado un rol considerable al momento de la elección. (8)

Segundo, no se observaron diferencias en términos de la evolución clínica de los pacientes según el momento de la administración del iP2Y12. En este contexto, diversos estudios han explorado el beneficio del pretratamiento con iP2Y12, con la desventaja de presentar un tiempo desde la administración del iP2Y12 a la CCG lejano a lo reportado en pacientes pertenecientes al mundo real. (9, 10) Una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia que incluyó estudios de pacientes con SCASEST ( $n = 32\ 383$ ) demostró que el pretratamiento con iP2Y12 no se asoció a una disminución de la mortalidad total (OR 0,90 [IC95% 0,71-1,14];  $p = 0,39$ ), con un incremento aparejado de eventos de sangrado mayor (OR 1,32 [IC95% 1,16-1,49];  $p < 0,001$ ). (11) A su vez, un subanálisis del estudio ACCOAST ( $n = 4001$ ) ha demostrado que no se observó un beneficio clínico neto con el pretratamiento con iP2Y12, independientemente del momento de su administración, que se vinculó con un incremento del riesgo de eventos de sangrado sin beneficio en términos de eventos isquémicos, aún en pacientes incluidos en los cuartiles superiores de tiempo desde el iP2Y12 a la CCG ( $> 12,25$  h), lo que coincide con los resultados obtenidos. (12) En el presente registro, se observó una mediana de tiempo desde la administración de iP2Y12 a la CCG de 18 h (RIC 7-27,7), lo que indicaría que la mayoría de los pacientes incluidos recibieron pretra-

tamiento con iP2Y12 dentro de un período de 24 h desde el ingreso sanatorial a la realización de la CCG. Esto se contrapone con las recomendaciones actuales de las guías de manejo clínico en SCA, que sugieren no realizar pretratamiento con iP2Y12 de rutina en pacientes a los que se realizará una CCG dentro de las 24 h, y contemplar el riesgo isquémico y hemorrágico presente en cada caso. (13) En este contexto, hay que considerar que los pacientes de la presente cohorte fueron incluidos a partir del año 2017, momento en el que se recomendaba realizar pretratamiento con iP2Y12 apenas este se encontrara disponible.

Tercero, el tratamiento con ticagrelor, independientemente del momento de su administración, demostró en el subgrupo de pacientes seleccionados, un beneficio considerable en términos de eventos clínicos adversos en el seguimiento. Este hallazgo coincide con lo evidenciado en otros estudios. El estudio PLATO ( $n = 18\ 624$ ), que incluyó un 42% de IAMSEST ( $n = 6792$ ), demostró un beneficio mediante el pretratamiento con ticagrelor sobre el clopidogrel en términos de disminución de eventos isquémicos, sin diferencias en eventos de sangrado mayor entre los grupos analizados. (3) De acuerdo a un análisis *post hoc* del estudio PLATO, el beneficio del ticagrelor sobre el clopidogrel se mantuvo constante a los 7 d, 30 d y 1 año desde el evento coronario índice, independientemente del tiempo desde la administración del iP2Y12 a la CCG, la cual fue definida como “temprana” ( $< 3$  h), o “tardía” ( $\geq 3$  h). Se observó un incremento del riesgo de sangrado con el pretratamiento con ticagrelor en el subgrupo de CCG “tardía” (HR 1,51 [IC95% 1,12-2,04];  $p$  de interacción = 0,002). (14) Hasta la fecha, no se ha evaluado en un estudio aleatorizado la estrategia de ticagrelor en pretratamiento en comparación con el tratamiento en sala en el contexto del SCASEST, mientras que, en el escenario del IAM con elevación del segmento ST (estudio ATLANTIC,  $n = 1862$ ), el pretratamiento con ticagrelor no ha demostrado beneficios en términos de MACE y episodios de sangrado, con una disminución de

la trombosis del *stent* definitiva a 30 d de seguimiento (0,2% vs. 1,2%;  $p = 0,02$ ). (15)

Cuarto, las ventajas que potencialmente se encuentran vinculadas al pretratamiento con iP2Y12 se fundamentan en el efecto antiagregante máximo al momento de una eventual ATC con implante de *stent*, la protección frente a eventos isquémicos durante el período de espera antes de la realización del procedimiento, un menor porcentaje de complicaciones trombóticas asociadas, y menor requerimiento de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de rescate. Pero, por otra parte, el pretratamiento con iP2Y12 se encuentra asociado con un mayor riesgo de sangrado, prolongación de la estadía hospitalaria y una potencial demora en el caso de requerirse un abordaje terapéutico quirúrgico. (16) De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la estrategia de tratamiento en sala con iP2Y12 impresiona ser una opción interesante, ya que no se traduce en un incremento de MACE en el seguimiento, y permite conocer la anatomía coronaria a fin de seleccionar el abordaje terapéutico más indicado.

### Limitaciones

Al tratarse de un estudio multicéntrico, los criterios considerados para definir el momento de administración con iP2Y12 pueden no ser uniformes. Por otro lado, el número de pacientes no permitió realizar un apareamiento por *score* de propensión a fin de reducir potenciales sesgos de selección.

Es importante remarcar la naturaleza observacional del presente registro, el cual no presenta el diseño metodológico requerido para obtener conclusiones determinantes en relación con las estrategias farmacológicas propuestas; sin embargo, consideramos que es de vital importancia tener una perspectiva de lo que sucede en la vida real con pacientes que son “seleccionados” para una estrategia u otra.

### CONCLUSIONES

En este registro, el subgrupo de pacientes seleccionados para recibir pretratamiento con iP2Y12 no presentó beneficios en términos de MACE y eventos de sangrado en relación con los tratados en sala. Por su lado, el subgrupo de pacientes tratados con ticagrelor en sala presentó un considerable balance entre eventos isquémicos y hemorrágicos.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

### Fuente de apoyo

El presente trabajo no recibió ninguna beca o financiación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2018;138:e618-51. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>

2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>

3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>

4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>

5. Aurelio MJ, Arazi HC, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H, 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;82:259-67. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i4.2169>

6. Pérez GE, Costabel JP, González N, Zaidel E, Altamirano M, Schiavone M, et al. Acute Myocardial Infarction in Argentina. CONAREC XVII Register. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:365-73. <https://doi.org/10.7775/rac.v81.i5.1391>

7. Costabel JP, Zaidel E, Rivero M, Gómez I, Pérez GE, Garmendia CM, et al. Registro multicéntrico prospectivo de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en centros de alta complejidad. Resultados intrahospitalarios y evolución a 6 meses (BUENOS AIRES I). *Rev Argent Cardiol*. 2020;88:308-16. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18501>

8. Shafiq A, Valle J, Jang JS, Qintar M, Gosch K, Cohen DJ, et al. Variation in practice regarding pretreatment with dual antiplatelet therapy for patients with non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003576. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003576>

9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4)

10. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075>

11. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349: g6269. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6269>

12. Silvain J, Rakowski T, Lattuca B, Liu Z, Bolognese L, Goldstein P, et al. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:906-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.055>

13. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

14. Pollack CV, Davoudi F, Diercks DB, Becker RC, James SK, Lim ST, et al. Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial. *Clin Cardiol* 2017;40:390-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22733>

15. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>

16. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J* 2016;37:1284-95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv717>

**Listado de centros participantes e investigadores ordenados alfabéticamente**

**CEMIC:** Mirza Rivero.

**Clínica Olivos:** Sebastián Nani y Gonzalo Pérez.

**Clínica San Lucas:** Martín Odone.

**Clínica Zavala:** Claudia Bruno.

**Corporación San Martín:** Fernando Guardiani.

**Fundación Favalaro:** Ernesto Duronto.

**Hospital Argerich:** Maximiliano Mascarello.

**Hospital Austral:** Jorge Bilbao, José Bonorino y Nicolás Torres.

**Hospital de la Universidad Abierta Interamericana:** Ricardo Levín e Ignacio Vaca.

**Hospital Durán:** Leandro Parrilla.

**Hospital Fernández:** Andrea Tufo Pereyra.

**Hospital Naval:** Sofía Binder.

**Hospital Posadas:** Natalia Carli.

**Hospital Santojanni:** Carlos Ruano.

**ICBA:** Juan P. Costabel, Cristian M Garmendia, Rosina Arbucci y Roberto Campos.

**Sanatorio Anchorena sede San Martín:** Leandro Rodríguez.

**Sanatorio Anchorena sede Recoleta:** Paz Domínguez y Nicolás Lalor.

**Sanatorio Finochietto:** Miguel González y Guido Damianich.

**Sanatorio Güemes:** Ezequiel José Zaidel e Iván Gómez.

**Sanatorio la Trinidad Palermo:** Andrea Tufo Pereyra.

**Sanatorio la Trinidad Quilmes:** Christian Musante.