

Estudio EPICOR: ¿Qué nos dice sobre el síndrome coronario agudo en Argentina?

EPICOR Study: What Does It Tell Us About Acute Coronary Syndrome in Argentina?

XAVIER ROSSELLO^{MD, PHD1, 2} HÉCTOR BUENO^{MD, PHD1-4}

No existe mucha información sobre los patrones de uso de los fármacos antitrombóticos a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) desde la reciente aparición de la última generación de antitrombóticos, que incluye fármacos como ticagrelor y prasugrel. Más allá de los ensayos clínicos aleatorizados, son necesarios los estudios observacionales para establecer rigurosamente qué está pasando en la práctica clínica diaria. La evidencia a través de ensayos clínicos es clara: los antiagregantes mejoran el pronóstico de los pacientes con SCA al precio de incrementar el riesgo de sangrado, (1-7) pero ¿en qué medida se usan, en qué combinaciones y por cuánto tiempo? Esta es la pregunta que el registro EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients, NCT01171404) (8) ha intentado responder con sus múltiples análisis y resultados. (9-11) El EPICOR es un registro observacional, prospectivo, multicéntrico e internacional (20 países en Europa y América Latina) de pacientes con SCA que sobrevivieron a la hospitalización por SCA y a los que se les siguió clínicamente durante 2 años, con un registro gemelo, EPICOR Asia, (9) en el que se ha recogido esencialmente la misma información. Este registro ha servido hasta ahora para estudiar patrones de uso de la terapia antitrombótica, (10, 11) estudiar diferencias regionales en el manejo clínico, (12, 13) calcular uso de recursos y costes, (14) desarrollar escalas de riesgo, (15-17) o analizar grupos específicos de pacientes. (18)

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Marcelo Trivi y cols. publican un artículo sobre los resultados del seguimiento de la cohorte EPICOR en Argentina. (19) Los principales hallazgos de este estudio son tres: 1) Un (sorprendentemente) elevado porcentaje de pacientes argentinos con SCA que persistían con doble antiagregación más allá de los dos años tras el alta; 2) la mortalidad global a los 2 años fue del 4,8% para SCA con elevación de ST (SCACEST) y del 7,3% para los SCA sin elevación de ST (SCASEST) y

3) existe una elevada incidencia de otros eventos isquémicos (12,9% en SCACEST y 16,7% en SCASEST) con escasos eventos hemorrágicos relevantes (1,8%).

El elevado porcentaje de pacientes con doble antiagregación en el medio y largo plazo debe ser puesto en contexto. Se reportan resultados de uso en un 80% de los pacientes al año y en un 53% a los dos años, sin diferencias entre aquellos con supradesnivel del ST o sin este. Esta elevada incidencia en 2010-2011 contrasta con la falta de evidencia que existía entonces para apoyar esta decisión, dado que los dos estudios que apoyarían esta estrategia, el Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) y el Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54), se publicaron en los años 2014 (5) y 2015, (6) respectivamente. Incluso ahora, la indicación de la doble antiagregación prolongada es restrictiva, con un grado IIb, nivel de evidencia A, en las guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology, (20) dado que su uso más allá del año del evento debe ser contrapuesto de manera sensata con el riesgo hemorrágico individual en cada paciente. Es posible que el registro TIGRIS (long-Term Risk, clinical management, and healthcare Resource utilization of stable coronary artery disease in post-myocardial infarction patients), (21) más reciente, nos aporte una nueva perspectiva sobre los patrones de uso de fármaco antitrombóticos en el paciente isquémico estable.

La mortalidad global del estudio puede compararse con la apreciada en otras regiones que también participaron en el estudio EPICOR. Sin embargo, se comunica en Argentina un 9% de mortalidad a 2 años tras el alta para el SCACEST, considerablemente más alta que la reportada en América Latina (7,4%), que ya es de por sí la región de EPICOR con mayor mortalidad (otros ejemplos: norte de Europa 2,5%, sur de Europa 4,1% y Este de Europa 4,9%).¹² Aunque el número de

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:1-3. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.14625>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2019;87:6-13 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.14242>

Dirección para separatas: Héctor Bueno, MD, PhD - Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC - Melchor Fernández Almagro, 3 - 28029 Madrid (Spain) - hbueno@cnic.es - Phone: (+34) 914 531 200 Ext: 4110 - Fax: (+34) 914 531 265

¹ Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

² CIBER de enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

³ Servicio de cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre e Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12)

⁴ Facultad de Medicina. Universidad Complutense, Madrid, España

pacientes incluidos es pequeño para hacer generalizaciones, este es un hallazgo preocupante que requiere análisis específico sobre las causas (la mayoría de origen coronario según el artículo) y búsqueda de soluciones. Para el SCASEST, se comunica una mortalidad en Argentina de 6,2%, inferior a la encontrada en América Latina (9,7%) y algunas zonas de Europa (este: 7,6%; sur: 6,7%) pero superior a la observada en el Norte de Europa (4,6%). (13) Es importante destacar que, en Argentina, la mortalidad tras el alta hospitalaria de los pacientes con SCACEST fue, inusualmente, superior a la de los SCASEST y esto pese a que la mortalidad intrahospitalaria, normalmente más alta en aquellos al contrario que tras el alta hospitalaria, (22) no fue considerada por el diseño del estudio.

A pesar de que los eventos cardiovasculares no están claramente definidos en el manuscrito de Trivi y cols., es necesario destacar que las incidencias de eventos de 12,9% y 16,9% en pacientes con SCACEST y SCASEST, respectivamente, no hace sino recalcar la magnitud de la oportunidad de mejora que tenemos ante nosotros. Es necesario mejorar todas las estrategias de prevención secundaria cardiovascular, desde el cambio de estilos de vida (dieta, actividad física, abandono del tabaquismo) hasta la farmacoterapia, incluidas la prescripción y la adherencia a los fármacos que han demostrado suficiente evidencia para mejorar el pronóstico de los pacientes con SCA. (7, 23)

Finalmente, es importante resaltar las limitaciones de los estudios observacionales: problemas de representatividad, sesgos de inclusión y seguimiento, incapacidad de inferir relaciones causales, etc... Son ciertas. Sin embargo, es imposible transformar la realidad si esta se desconoce. A falta de espejos nítidos de la realidad, como son los modelos sueco o danés de registros hospitalarios nacionales sistemáticos y obligatorios y conectados a las fuentes de información de prescripción y supervivencia, es mejor –pese a sus limitaciones– tener el reflejo distorsionado y borroso de los registros voluntarios que no tener información. Por tanto, no podemos prescindir todavía de los estudios observacionales, ya que son, muchas veces, la única fuente de análisis de la calidad asistencial y la palanca para mejorarla en la vida real. En ese sentido, bienvenida sea la información de EPICOR Argentina si trae cambios para mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes durante y después de sufrir un SCA.

Declaración de conflicto de intereses

El estudio EPICOR está financiado por AstraZeneca. El Dr. Bueno es coordinador científico del estudio EPICOR, recibe financiación del Instituto de Salud Carlos III (PIE16/00021, PI17/01799) y de Astra-Zeneca, BMS, Janssen y Novartis por proyectos de investigación y ha recibido pagos por asesoría, conferencias o ayudas a asistencia a congresos de Astra-Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Ferrer, MEDSCAPE-the heart.org, Novartis y Servier. El Dr. Rosselló no presenta conflictos de interés.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. <http://doi.org/ckrg7m>
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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. <http://doi.org/d8ffxs>
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <http://doi.org/d2spwt>
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al, PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. <http://doi.org/cw5mfq>
5. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66. <http://doi.org/f6sh79>
6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. <http://doi.org/6md>
7. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1273-85. <http://doi.org/f3hx2x>
8. Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, Werf F Van de. EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns in acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2013;165:8-14. <http://doi.org/cv72>
9. Huo Y, Lee SW-L, Sawhney JPS, Kim H-S, Krittayaphong R, Nhan VT, et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the EPICOR Asia Study (Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in Acute CORonary Syndrome patients in Asia). *Clin Cardiol* 2015;38:511-9. <http://doi.org/f8wfdt>
10. Bueno H, Sinnaeve P, Annemans L, Danchin N, Licour M, Medina J, et al; 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* 2016;5:3-12. <http://doi.org/czhc>
11. Bueno H, Pocock S, Danchin N, Annemans L, Gregson J, Medina J, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart* 2017;103:132-8. <http://doi.org/f9kmvr>
12. Rosselló X, Huo Y, Pocock S, Werf F Van de, Chin CT, Danchin N, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol* 2017;245:27-34. <http://doi.org/gbxx4j>
13. Bueno H, Rossello X, Pocock S, Werf F Van de, Chin CT, Danchin N, et al. Regional variations in hospital management and post-discharge mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2018;107:836-44. <http://doi.org/gd4xkx>
14. Annemans L, Danchin N, Van de Werf F, Pocock S, Licour M, Medina J, et al. Pre- and in-hospital use of healthcare resources in patients surviving acute coronary syndromes. An analysis of the EPICOR registry. *Open Heart* 2016;3:e000347. <http://doi.org/czhd>
15. Pocock S, Bueno H, Licour M, Medina J, Zhang L, Annemans L, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:509-17. <http://doi.org/czhd>

16. Pocock SJ, Huo Y, Werf F Van de, Newsome S, Chin CT, Vega AM, et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;204887261771963. <http://doi.org/gbqw92>
17. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Werf F Van de, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: Results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol* 2018;cl.23116. <http://doi.org/gfnmfv>
18. Stepinska J, Wojtkowska I, Annemans L, Danchin N, Pocock SJ, de Werf FV, et al. Long-Term Outcome of Acute Coronary Syndromes in Patients on Chronic Oral Anticoagulants: Data from the EPICOR Study. *Curr Vasc Pharmacol* 2018 Dec 27. doi: 10.2174/1570161117666181227122355. PMID: 30588886 <http://doi.org/czhg>
19. Trivi M, Lakowsky A, Zeballos C, Duronto E, Lobo Márquez L, Rapallo C, et al. EPICOR: registro prospectivo de tratamiento antitrombótico en síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:6-13.
20. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al, ESC Scientific Document Group L, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) P, ESC National Cardiac Societies S, Andreotti F, Antman E, Barbato E, Bassand J-P, Bugiardini R, Cikirikcioglu M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60. <http://doi.org/gcps5k>
21. Westermann D, Goodman SG, Nicolau JC, Requena G, Maguire A, Chen JY, et al; TIGRIS Study Investigators. Rationale and design of the long-Term rIsk, clinical manaGement, and healthcare Resource utilization of stable coronary artery dISease in post-myocardial infarction patients (TIGRIS) study. *Clin Cardiol* 2017;40:1197-204. <http://doi.org/gcpmc6>
22. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2101-8. <http://doi.org/f2v72t>
23. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkel-mayer WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247-54. <http://doi.org/c77r9b>