

Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica

Patricia Palau, Julio Núñez, Juan Sanchis, Vicent Bodí, Eva Rumiz, Eduardo Núñez, Gema Miñana, Pilar Merlos, Cristina Gómez, Lorenzo Fácila, Francisco J. Chorro y Àngel Llàcer

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Universitat de València. INCLIVA. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Escasa evidencia respalda la implantación de una estrategia invasiva (EI) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y disfunción sistólica (DS). El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto pronóstico atribuible a una EI en sujetos con SCASEST según tengan DS o no.

Métodos. Se incluyó a 972 pacientes consecutivos ingresados por SCASEST (descenso del segmento ST y/o elevación de troponina I). Se definió la DS como fracción de eyección < 50% mediante ecocardiografía transtorácica. El objetivo principal fue la muerte o infarto a largo plazo. Se analizó el impacto pronóstico atribuible a una EI mediante regresión de Cox.

Resultados. El 23,4% presentó DS. Un total de 303 (31%) pacientes alcanzaron el objetivo primario, hecho que fue más frecuente en los pacientes con DS (el 49,8 frente al 25,5%; $p < 0,001$). La realización de coronariografías y procedimientos de revascularización fue similar entre pacientes con DS y pacientes con fracción de eyección $\geq 50\%$ (el 59 frente al 63,4%; $p = 0,239$ y el 38,3 frente al 38,8%; $p = 0,9$). Tras un minucioso ajuste multivariable que incluyó un índice de propensión, se observó un impacto pronóstico diferencial atribuible a la realización de una coronariografía según hubiera DS o no (interacción, $p = 0,01$). Así, el beneficio del cateterismo fue evidente en los pacientes con DS (*hazard ratio* [HR] = 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,3-0,75; $p = 0,001$), pero no en aquellos con fracción de eyección $\geq 50\%$ (HR = 0,9; IC del 95%, 0,63-1,29; $p = 0,567$).

Conclusiones. La presencia de DS permite la identificación de los SCASEST que más se benefician de aplicar una EI.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Disfunción sistólica. Revascularización. Pronóstico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 888-9

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Red HERACLES, RD 06/0009/1001 (Madrid, España).

Correspondencia: Dra. P. Palau.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: patricia.palau@hotmail.com

Recibido el 16 de noviembre de 2009.
Aceptado para su publicación el 11 de marzo de 2010.

Effect of Invasive Treatment on Prognosis in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome With or Without Systolic Dysfunction

Introduction and objectives. Few data are available on the use of invasive treatment in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) and systolic dysfunction. The aim of this study was to determine the effect of invasive treatment on the prognosis of patients with NSTEMACS, with or without systolic dysfunction.

Methods. The study included 972 consecutive patients admitted for NSTEMACS (i.e. ST-segment depression or an elevated troponin-I level). Systolic dysfunction was defined as an ejection fraction <50% on transthoracic echocardiography. The primary long-term endpoint was death or myocardial infarction. The effect of invasive treatment on prognosis was evaluated by Cox regression analysis.

Results. Overall, 23.4% of patients had systolic dysfunction, and 303 (31.2%) reached the primary endpoint, which was more frequent in those with systolic dysfunction (49.8% vs. 25.5%; $P < .001$). Usage of coronary angiography and revascularization procedures were similar in patients with systolic dysfunction and those with an ejection fraction $\geq 50\%$ (59% vs. 63.4%; $P = .239$; and 38.3% vs. 38.8%; $P = .9$; respectively). Detailed adjusted multivariate analysis, including the use of a propensity score, demonstrated that coronary angiography had a differential effect on prognosis depending on the presence or absence of systolic dysfunction (interaction, $P = .01$). Catheterization was clearly beneficial in patients with systolic dysfunction (*hazard ratio* [HR]=0.47; 95% confidence interval [CI], 0.3-0.75; $P = .001$) but not in those with an ejection fraction $\geq 50\%$ (HR=0.9; 95% CI, 0.63-1.29; $P = .567$).

Conclusions. The presence of systolic dysfunction identifies those patients with NSTEMACS who will benefit most from invasive treatment.

Key words: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Systolic dysfunction. Revascularization. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DS: disfunción sistólica.
EI: estrategia invasiva.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IAM: infarto agudo de miocardio.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

INTRODUCCIÓN

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la implementación de una estrategia invasiva (EI) en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)^{1,2}. La evidencia disponible indica una clara disminución de acontecimientos adversos menores al emplear una EI en el manejo de pacientes con SCASEST^{3,4}. Sin embargo, la información es insuficiente y, en muchos casos, contradictoria en lo que respecta a una reducción de muerte o infarto^{3,4}. De manera opuesta y pese a sus limitaciones, los estudios observacionales, que incluyen habitualmente a pacientes con mayor riesgo basal, han mostrado que una EI disminuye el riesgo de episodios adversos mayores respecto a una estrategia de revascularización selectivamente invasiva o conservadora⁵⁻⁹.

La disfunción sistólica (DS) del ventrículo izquierdo es un conocido predictor independiente de riesgo de episodios adversos en pacientes con síndrome coronario agudo¹⁰⁻¹²; sin embargo, las puntuaciones pronósticas más utilizadas en la práctica clínica diaria no la incluyen entre sus componentes¹³⁻¹⁵. Además, la evidencia científica al respecto se basa principalmente en resultados de ensayos clínicos contemporáneos que no valoraron sistemáticamente la función sistólica¹⁶⁻¹⁸ o, cuando lo hicieron, mostraron un porcentaje marginal de sujetos con DS¹⁹. Recientemente, resultados provenientes del registro GRACE han revelado que la revascularización se asoció a una marcada reducción de riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca²⁰. De esta manera, y dado que el examen clínico convencional tiene escasas especificidad y sensibilidad para identificar a los sujetos con disfunción ventricular^{21,22}, especulamos que la identificación de la DS mediante un examen ecocardiográfico sistemático en pacientes con SCASEST permitiría seleccionar fácil y precozmente al subgrupo de pacientes con más extensión y gravedad de la isquemia miocárdica y, por lo tanto, obtener un mayor beneficio pronóstico esperable de la realización sistemática de una EI.

El objetivo del presente trabajo es establecer si el impacto pronóstico (muerte o infarto a largo plazo) atribuible a la realización de una coronariografía y una eventual revascularización durante la hospitalización por un SCASEST difiere según haya DS o no.

MÉTODOS

Población

Analizamos a un total de 1.017 pacientes ingresados de forma consecutiva en nuestro hospital de enero de 2001 a mayo de 2005 con diagnóstico de SCASEST de alto riesgo, definido por dolor torácico en las últimas 24 h más elevación de troponina I (TnI) y/o descenso del segmento ST en el electrocardiograma. Se excluyó del presente análisis a los pacientes que murieron durante la hospitalización índice ($n = 45$), lo que dejó la población de estudio en 972. La decisión del tipo de estrategia de revascularización se dejó en manos del cardiólogo clínico responsable; sin embargo, desde finales de 2002, como consecuencia de la publicación de nuevas recomendaciones de actuación clínica²³, se recomendó la adopción de una EI en estos pacientes. La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se efectuó mediante ecocardiografía transtorácica durante el ingreso inicial. La coronariografía, cuando se realizó, se hizo durante la hospitalización índice, una media de 96 ± 48 h tras el ingreso. De los pacientes cateterizados, en un 94% de los casos la ecocardiografía precedió a la coronariografía y en sólo 36 pacientes aquélla se realizó tras ésta.

Para el análisis principal se consideró función sistólica conservada cuando la FEVI era $\geq 50\%$ y deprimida si era $< 50\%$. La FEVI se calculó mediante el método de Simpson en los casos con alteraciones de la contractilidad segmentaria, y mediante el método de Teichholz en el resto. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina y heparina de bajo peso molecular. El uso de inhibidores de los receptores de la GPIIb/IIIa se limitó al abciximab en el laboratorio de hemodinámica, y su indicación quedó en manos del cardiólogo intervencionista. El resto del tratamiento farmacológico se dejó a discreción del cardiólogo clínico encargado del paciente.

Definición de episodios adversos y seguimiento

La aparición durante el seguimiento de muerte por cualquier causa o infarto fue el criterio de valoración principal del presente estudio. Definimos infarto agudo de miocardio (IAM) como: *a*) elevación de marcadores enzimáticos miocárdicos (TnI o fracción MB de la creatinincinasa [CK-MB]) junto

TABLA 1. Características basales estratificadas según realización de coronariografía

	No (n = 366)	Sí (n = 606)	p
Datos demográficos e historia clínica			
Edad (años)	74 ± 12	65 ± 11	< 0,001
Varones	195 (53,3)	430 (71)	< 0,001
HTA	251 (68,6)	366 (60,4)	0,01
Dislipemia	138 (37,7)	297 (49)	0,001
Fumadores	50 (13,7)	171 (28,2)	< 0,001
Ex fumadores	101 (27,6)	177 (29,2)	0,59
Diabetes mellitus	130 (35,5)	213 (35,1)	0,907
Diabetes mellitus insulino dependiente	60 (16,4)	69 (11,4)	0,026
Antecedentes familiares de CI	20 (5,5)	50 (8,2)	0,103
Antecedentes de IAM	101 (27,6)	131 (21,6)	0,034
IRC	65 (17,8)	47 (7,8)	< 0,001
Creatinina (mg/dl) ^a	1,32 ± 0,97	1,12 ± 0,48	< 0,001
EPOC	43 (11,7)	46 (7,6)	0,029
Ictus	42 (11,5)	37 (6,1)	0,003
Puntuación de riesgo TIMI	3 ± 1,1	2,8 ± 1,2	0,067
Arteriopatía periférica	30 (8,2)	37 (6,1)	0,212
Uso previo de AAS	185 (50,5)	246 (40,6)	0,002
Elevación de troponina I	329 (89,9)	496 (81,9)	< 0,001
Depresión del ST	143 (39,1)	316 (52,1)	< 0,001
Angina recurrente	16 (4,4)	113 (18,6)	< 0,001
FEVI (%)	57 ± 11	60 ± 11	< 0,001
FEVI < 50%	93 (25,4)	134 (22,1)	0,239
Killip > I ^b	109 (29,8)	67 (11,1)	< 0,001
Tratamiento al alta			
Bloqueadores beta	297 (81,8)	502 (82,8)	0,504
IECA	194 (53)	270 (44,5)	0,011
ARA-II	40 (10,3)	117 (19,3)	0,001
Estatinas	160 (43,7)	387 (63,9)	< 0,001
Clopidogrel	18 (4,9)	293 (44,4)	< 0,001
AAS	346 (94,5)	585 (96,5)	0,133

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

^aEn el momento del ingreso.

^bAl ingreso o durante la hospitalización.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables discretas se presentan como n (%). Para su comparación, se utilizó el test de la t de Student y el test de la χ^2 , respectivamente.

con dolor torácico típico y/o desviación del segmento ST, o b) aumento de la CK-MB 3 veces su valor límite superior tras intervencionismo percutáneo (ACTP) o 5 veces tras una cirugía de revascularización coronaria²⁴.

El seguimiento clínico se realizó en las visitas sucesivas ambulatorias o, en su defecto, mediante contacto telefónico (pacientes que por cualquier razón no podían acudir a las visitas programadas). El protocolo del presente estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

Análisis estadístico

El riesgo de muerte o IAM durante el seguimiento para ambas categorías (FEVI < 50% y \geq 50%) se estratificó según la realización de una coronariografía y los procedimientos de revasculari-

zación. Las diferencias se estimaron mediante curvas de Kaplan-Meier y se compararon con el *log-rank test*.

Debido al carácter observacional del presente estudio y las diferencias basales respecto a la realización de una coronariografía (tabla 1), decidimos crear un índice de propensión con el fin de minimizar este sesgo de selección²⁵. De esta manera, mediante un modelo multivariable de regresión logística, se identificaron las variables asociadas a la realización de una coronariografía, que a nuestro entender es el paso crucial y limitante para que un sujeto sea revascularizado posteriormente. Para la construcción de este índice de propensión, se incluyeron todas las variables con $p \leq 0,25$ en el análisis univariable, al igual que las que en la literatura mostraron relación con procedimientos invasivos independientemente del valor de p y el año de ingreso, ya que la política de

revascularización se modificó con el tiempo. El modelo final utilizado para la construcción del índice de propensión incluyó: edad, sexo, año de ingreso, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de insuficiencia cardíaca, antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso previo de aspirina, desviación del segmento ST, creatinina sérica, insuficiencia cardíaca en curso, realización de una prueba de esfuerzo y angina recurrente durante la hospitalización. El área bajo la curva ROC del índice de propensión fue 0,89, lo que indica una excelente capacidad discriminadora. El análisis de riesgos proporcionales de Cox se empleó para determinar el riesgo de aparición del episodio combinado de muerte o infarto a largo plazo. El modelo multivariable final se ajustó por el índice de propensión (probabilidad individual de ser cateterizado) categorizado en quintiles, la puntuación de riesgo TIMI¹⁶, la comorbilidad estimada mediante el índice de Charlson²⁶, un grado Killip > I al ingreso o durante la hospitalización y la elevación de la creatinina sérica. El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los «residuos de Schoenfeld». Los coeficientes estimados se expresaron como razón de riesgo (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. La capacidad discriminadora final de los modelos multivariables pronósticos se determinó mediante el estadístico C de Harrell. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 9.2.

RESULTADOS

Características basales de la población

La media de edad de nuestra muestra era 68,7 \pm 12,4 años; 625 (64,3%) eran varones; 343 (35,3%) tenían diabetes mellitus (DM); 825 (84,9%), elevación de troponina I; 459 (47,2%), descenso del segmento ST; 152 (15,6%), Killip > I, y 227 (23,4%), una FEVI < 50%. Las proporciones de sujetos cateterizados y revascularizados durante el episodio índice fueron del 62,4 y el 38,7%, respectivamente. El intervencionismo percutáneo fue la modalidad de revascularización más frecuente (75%) y al 94,7% de éstos se les implantó un *stent*. En general, los pacientes cateterizados y revascularizados mostraron un mejor perfil de riesgo basal (tablas 1 y 2, respectivamente).

Características basales estratificadas según la función sistólica

Mostraron FEVI < 50% y < 45% 227 (23,4%) y 141 (14,5%) pacientes, respectivamente. Los sujetos

con FEVI < 50% eran mayores, presentaron mayores valores de creatinina al ingreso, mayor puntuación de riesgo TIMI y mayor proporción de DM, insuficiencia renal crónica, ictus, uso previo de aspirina y arteriopatía periférica. Con respecto a la terapéutica, a los sujetos con DS se les prescribió más frecuentemente bloqueadores beta y se les practicó con menor frecuencia una coronariografía y ACTP; por el contrario, recibieron más frecuentemente cirugía de revascularización coronaria (tabla 3). Al final no se apreciaron diferencias en las tasas de revascularización total según tuvieran DS o no (tabla 3).

Coronariografía y episodios adversos a largo plazo

Durante una mediana de seguimiento de 24 [intervalo intercuartílico, 6-42] meses, 193 (19,9%) pacientes murieron, 176 (18,1%) sufrieron un infarto y 303 (31,2%) alcanzaron el objetivo combinado de muerte o IAM.

La proporción de muerte o IAM durante el seguimiento fue inferior entre los pacientes cateterizados (el 21 frente al 48,1%; $p < 0,001$) respecto a los no cateterizados. Sin embargo, estas diferencias pronósticas no fueron homogéneas al estratificar a los pacientes por DS. Así, la probabilidad acumulada de aparición de muerte, infarto y el episodio combinado de muerte o IAM fue considerablemente superior en el subgrupo de pacientes con FEVI < 50% no cateterizados que en las otras tres categorías (FEVI \geq 50% no cateterizados, FEVI < 50% cateterizados y FEVI \geq 50% cateterizados), diferencias ya notorias desde los primeros días de seguimiento (fig. 1).

En el análisis multivariable, tras ajustar por el índice de propensión (probabilidad individual de ser cateterizado), la puntuación de riesgo TIMI, la comorbilidad acompañante (índice de Charlson), la elevación de la creatinina sérica y el grado Killip > I durante el ingreso, se confirmó el efecto pronóstico diferencial atribuible a la realización de una coronariografía según hubiera DS o no (interacción, $p = 0,01$). Así, aquellos con FE < 50% mostraron un mayor beneficio pronóstico al ser cateterizados (HR = 0,47; IC del 95%, 0,3-0,75; $p = 0,001$) que aquellos con FEVI \geq 50% cateterizados (HR = 0,9; IC del 95%, 0,63-1,29; $p = 0,567$).

Coronariografía, revascularización y pronóstico a largo plazo

En un análisis ulterior, pretendimos conocer si estas diferencias pronósticas observadas en los pacientes cateterizados entre ambas categorías de FEVI se debían, al menos en parte, a la realización de procedimientos de revascularización. Para ello,

TABLA 2. Características basales estratificadas según revascularización

	No (n = 596)	Sí (n = 376)	p
Datos demográficos e historia clínica			
Edad (años)	71 ± 12	65 ± 11	< 0,001
Varones	337 (56,5)	288 (76,6)	< 0,001
HTA	392 (65,8)	225 (59,8)	0,061
Dislipemia	246 (41,3)	189 (50,3)	0,006
Fumadores	100 (16,8)	121 (32,2)	< 0,001
Ex fumadores	158 (26,5)	120 (31,9)	0,069
Diabetes mellitus	209 (35,1)	134 (35,6)	0,856
Diabetes mellitus insulino dependiente	89 (14,9)	40 (10,6)	0,055
Antecedentes familiares de CI	33 (5,5)	37 (9,8)	0,011
Antecedentes de IAM	158 (26,5)	74 (19,7)	0,015
IRC	90 (15,1)	22 (5,8)	< 0,001
Creatinina (mg/dl) ^a	1,25 ± 0,82	1,1 ± 0,48	0,001
EPOC	62 (10,4)	27 (7,2)	0,09
Ictus	57 (9,6)	22 (5,8)	0,039
Arteriopatía periférica	45 (7,5)	22 (5,8)	0,308
Puntuación de riesgo TIMI	2,9 ± 1,2	2,8 ± 1,2	0,256
Uso previo de AAS	282 (47,3)	149 (39,6)	0,019
Elevación de troponina I	205 (54,5)	250 (41,9)	< 0,001
Depresión del ST	272 (45,6)	187 (49,7)	0,213
Angina recurrente	51 (8,6)	78 (20,7)	< 0,001
FEVI (%)	60 ± 14	60 ± 12	0,501
FEVI < 50%	140 (23,5)	87 (23,1)	0,9
Killip > I ^b	36 (9,6)	140 (23,5)	< 0,001
Enfermedad multivaso ^c	75 (30,4)	179 (47,6)	< 0,001
Tratamiento al alta			
Bloqueadores beta	487 (81,7)	312 (83)	0,615
IECA	292 (49)	172 (45,7)	0,323
ARA-II	87 (14,6)	70 (18,6)	0,097
Estatinas	290 (48,7)	257 (68,3)	< 0,001
Clopidogrel	36 (6,04)	275 (73,1)	< 0,001
AAS	555 (93,1)	376 (100)	< 0,001

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

^aEn el momento del ingreso.

^bAl ingreso o durante la hospitalización.

^cProporciones de 606 (62,3%) pacientes (los cateterizados).

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables discretas se presentan como n (%). Para su comparación, se utilizó el test de la t de Student y el test de la χ^2 , respectivamente.

categorizamos nuestra población en tres grupos: *a*) pacientes no cateterizados y, obviamente, no revascularizados (n = 366, categoría de referencia); *b*) pacientes cateterizados y no revascularizados (n = 230), y *c*) revascularizados (n = 376). Tras el ajuste multivariable, apreciamos que frente a los sujetos no cateterizados: *a*) los sujetos cateterizados y no revascularizados no mostraban mejor pronóstico a largo plazo, independientemente de la DS (interacción, p = 0,201) (tabla 4 y fig. 2), y *b*) la magnitud del beneficio pronóstico atribuible a la revascularización fue muy superior en los pacientes con FEVI < 50% (interacción, p = 0,012). De esta manera, la disminución de riesgo atribuible a la revascularización coronaria fue 2 veces superior en los sujetos con FEVI < 50% (HR = 0,32; IC del

95%, 0,18-0,56; p < 0,001) que en aquellos con FEVI ≥ 50%, donde la revascularización se asoció de manera marginal con el pronóstico a largo plazo (HR = 0,69; IC del 95%, 0,44-1,08; p = 0,108) (tabla 4). El índice C de Harrell del modelo final fue 0,734, lo que indica una adecuada capacidad discriminativa.

La magnitud y la dirección de los resultados no se modificaron sustancialmente en cuatro análisis de sensibilidad que se realizaron: *a*) forzando en el modelo multivariable los grupos terapéuticos farmacológicos al alta; *b*) excluyendo a los sujetos con Killip > I; *c*) incluyendo sólo a aquellos con antecedentes de IAM, y *d*) variando el punto de corte de FEVI para definir DS (FEVI < 45%) (tabla 4).

TABLA 3. Características basales estratificadas según fracción de eyección (FE)

	FE < 50% (n = 227)	FE ≥ 50% (n = 745)	p
Datos demográficos e historia clínica			
Edad (años)	71 ± 11	68 ± 13	< 0,001
Varón	154 (67,8)	471 (63,2)	0,203
HTA	144 (63,4)	473 (63,5)	0,988
Dislipemia	101 (44,5)	334 (44,8)	0,928
Fumador	39 (17,2)	182 (24,4)	0,023
Ex fumadores	70 (30,8)	208 (27,9)	0,394
Diabetes mellitus	107 (47,1)	236 (37,1)	< 0,001
Diabetes mellitus insulino dependiente	50 (22)	79 (10,6)	< 0,001
Antecedentes familiares de CI	13 (5,7)	57 (7,6)	0,326
Antecedentes de IAM	101 (44,5)	131 (17,6)	< 0,001
IRC	47 (20,7)	65 (8,7)	< 0,001
Creatinina (mg/dl) ^a	1,42 ± 1,15	1,12 ± 0,49	< 0,001
EPOC	19 (8,4)	70 (9,4)	0,639
Ictus previo	29 (12,8)	50 (6,7)	0,003
Arteriopatía periférica	37 (16,3)	30 (4)	< 0,001
Puntuación de riesgo TIMI	3,3 ± 1,1	2,8 ± 1,2	< 0,001
Uso previo de AAS	144 (63,4)	287 (38,5)	< 0,001
Elevación de troponina I	211 (92,9)	614 (82,4)	< 0,001
Depresión del ST	106 (46,7)	353 (47,4)	0,856
Angina recurrente	34 (15)	95 (12,7)	0,387
Killip > I ^b	87 (38,3)	89 (11,9)	< 0,001
Enfermedad multivaso ^c	85 (59,9)	169 (35,1)	< 0,001
FEVI (%)	41 ± 7	65 ± 7	< 0,001
Tratamiento farmacológico			
Bloqueadores beta	198 (87,2)	601 (80,7)	0,024
IECA	100 (44)	364 (48,9)	0,204
ARA-II	39 (17,2)	118 (15,8)	0,631
Estatinas	112 (53,7)	425 (57)	0,38
AAS	220 (96,9)	711 (95,4)	0,331
Clopidogrel	63 (27,8)	248 (33,3)	0,118
Procedimientos de revascularización			
Coronariografía	134 (59)	273 (63,4)	0,239
ACTP	52 (22,9)	231 (31)	0,019
Cirugía	35 (15,4)	58 (7,8)	0,001
Revascularización	87 (38,3)	289 (38,8)	0,9

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

^aEn el momento del ingreso.

^bAl ingreso o durante el ingreso hospitalario.

^cProporciones obtenidas de 606 (62,3%) pacientes (los cateterizados).

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables discretas se presentan como n (%). Para su comparación, se utilizó el test de la t de Student y el test de la χ^2 , respectivamente.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, donde evaluamos a una amplia cohorte consecutiva de sujetos con SCASEST de alto riesgo, concluimos que el mayor beneficio atribuible a la realización sistemática de una coronariografía se observó en el subgrupo de pacientes que presentan FEVI < 50%. Como era de esperar, este impacto pronóstico diferencial se confirmó en los pacientes revascularizados. Este impacto pronóstico diferencial fue consistente pese a ajustar por índice de propensión (probabilidad in-

dividual de recibir una coronariografía), puntuación de riesgo TIMI, índice de comorbilidad de Charlson, grado Killip > I y elevación de la creatinina sérica. Además, estos mismos resultados se observaron al forzar en el modelo los grupos terapéuticos farmacológicos al alta, excluir a aquellos con Killip > I, variar el punto de corte que define la DS o incluso cuando sólo se analizó el subgrupo de pacientes con antecedentes de IAM. A la vista de nuestros resultados, proponemos que la determinación sistemática y precoz de la FEVI en pacientes con SCASEST permitiría identificar un subgrupo

TABLA 4. Razón de riesgos para muerte o reinfarcto atribuibles a la revascularización coronaria en pacientes con SCASEST y según tuvieran disfunción sistólica o no

	HR (IC del 95%)		p de la interacción
	FEVI < 50%	FEVI ≥ 50%	
Toda la muestra ^a			
C2 frente a C1	0,71 (0,41-1,21)	1,07 (0,7-1,62)	0,201
C3 frente a C1	0,32 (0,18-0,56)	0,69 (0,44-1,08)	0,012
Ajustando en el modelo por los grupos farmacológicos al alta ^b			
C2 frente a C1	0,74 (0,43-1,28)	1,05 (0,69-1,61)	0,283
C3 frente a C1	0,32 (0,18-0,57)	0,69 (0,43-1,08)	0,015
Excluyendo a los pacientes con Killip > I (n = 820)			
C2 frente a C1	0,66 (0,32-1,34)	0,96 (0,59-1,57)	0,365
C3 frente a C1	0,27 (0,14-0,51)	0,69 (0,44-1,08)	0,01
Incluyendo sólo a pacientes con antecedentes de IAM (n = 232)			
C2 frente a C1	0,54 (0,24-1,2)	0,54 (0,22-1,34)	0,983
C3 frente a C1	0,18 (0,08-0,42)	0,55 (0,25-1,21)	0,037
	FEVI < 45%	FEVI ≥ 45%	
C2 frente a C1	0,62 (0,33-1,11)	0,96 (0,65-1,43)	0,178
C3 frente a C1	0,28 (0,14-0,54)	0,59 (0,39-0,9)	0,03

C1: sin coronariografía; C2: coronariografía no revascularizados; C3: revascularizados; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: razón de riesgos; IAM: infarto agudo de miocardio; CI: intervalo de confianza; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aModelo multivariable ajustado por el índice de propensión (probabilidad individual de ser cateterizado), la puntuación de riesgo TIMI, comorbilidad acompañante (índice de Charlson), elevación de la creatinina sérica y grado Killip > I durante el ingreso.

^bModelo multivariable ajustado por las variables anteriores más tratamiento al alta con clopidogrel, aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y estatinas.

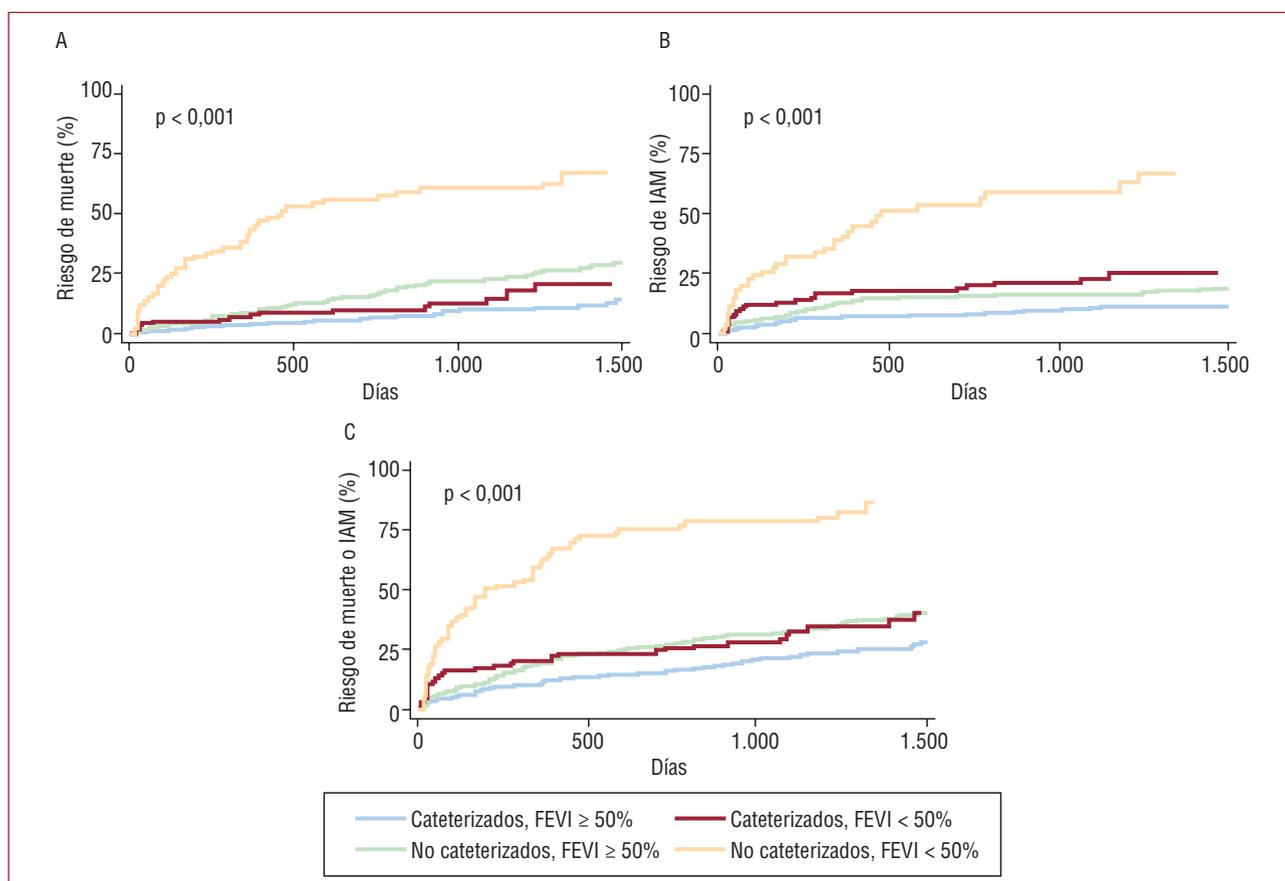


Fig. 1. Riesgo acumulado de muerte (A), infarto agudo de miocardio (IAM) (B) y episodio combinado de muerte e IAM (C), estratificado por realización de coronariografía y disfunción sistólica en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

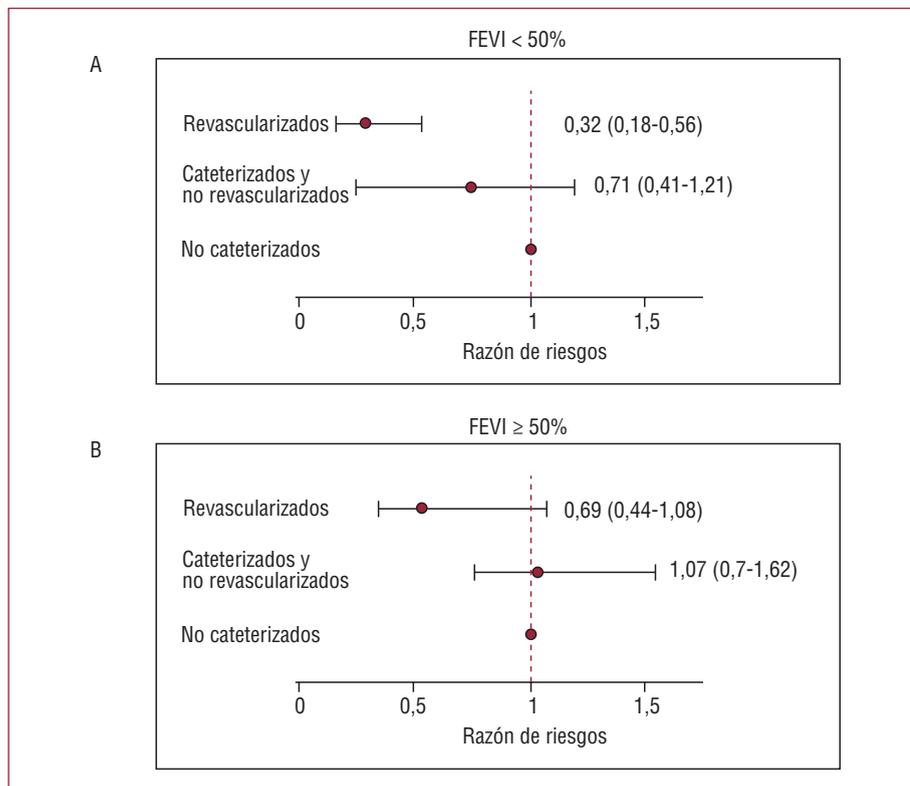


Fig. 2. Impacto pronóstico atribuible a la realización de coronariografía y/o procedimientos de revascularización según los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST tuvieron disfunción sistólica o no. Análisis multivariable ajustado por el índice de propensión (probabilidad individual de ser cateterizado), por la puntuación de riesgo TIMI, comorbilidad acompañante (índice de Charlson), elevación de creatinina sérica y presencia de Killip > I durante el ingreso. A: pacientes con disfunción sistólica. B: pacientes con función sistólica conservada. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

de población que se beneficiaría al emplear sistemáticamente una EI.

Disfunción sistólica en pacientes con SCASEST. ¿Una de las brechas existentes entre estudios observacionales y estudios aleatorizados?

A diferencia de los estudios aleatorizados en que la evidencia a favor de una EI sigue siendo insuficiente^{3,4}, la adopción de una EI se ha asociado a una contundente disminución de riesgo de episodios adversos mayores en estudios observacionales publicados recientemente⁵⁻⁹. Éstos incluyen subgrupos de población clásicamente infrarrepresentados en ensayos clínicos (pacientes con insuficiencia cardíaca, mujeres, edad avanzada y elevada comorbilidad, entre otros). A pesar de la plétora de estudios que exploran la influencia pronóstica de una EI en el SCASEST, la información disponible acerca de ella en sujetos con DS y SCASEST es muy escasa.

La mayoría de los ensayos clínicos no describen datos relativos a la FEVI¹⁶⁻¹⁸ y, cuando lo hacen, son predominantemente normales, sin especificar el porcentaje de pacientes con DS^{27,28}. Sólo el estudio ICTUS describió que un marginal 1,4% de su población presentaba una FEVI < 35%¹⁹. A pesar de las precauciones existentes a la hora de interpretar el análisis por subgrupos de población, la mayoría de los estudios presentan sus resultados categori-

zados según variables clásicas (edad, sexo, DM, cambios electrocardiográficos y elevación de marcadores, entre otros). Sin embargo, llama la atención la ausencia de información pronóstica relativa a los pacientes con DS. Únicamente el antiguo estudio VANQWISH reportó que en el subgrupo de pacientes con DS tampoco se observó un beneficio atribuible a una EI, sin precisar el porcentaje de pacientes con DS ni los puntos de corte utilizados para definirla²⁷.

En cuanto a los estudios observacionales, la medición de la FEVI es inconstante^{5,8,20}, por lo que su inclusión como variable pronóstica no es sistemática. Además, pese a que en cardiopatía isquémica crónica son numerosos los trabajos que subrayan el beneficio de la revascularización en sujetos con DS²⁹, en el seno de un SCASEST estos estudios, más que escasos, son inexistentes. A la vista de nuestros resultados, especulamos que una de las posibles diferencias que pueden explicar las discrepancias pronósticas entre estudios aleatorizados y observacionales radica, al menos en parte, en que la proporción de sujetos con DS incluidos en los segundos es muy superior a la de los estudios controlados.

Plausibilidad biológica de nuestros hallazgos

Es bien conocido que la FEVI es uno de los factores predictores independientes más importantes en pacientes con SCA¹⁰⁻¹². En el seno de la cardio-

patía isquémica crónica, hay abundante evidencia de que los pacientes isquémicos con depresión de la fracción de eyección y posibilidades de recuperación (detección de viabilidad mediante tests incruentos) constituyen un grupo en alto riesgo, en los que la revascularización mejora la supervivencia^{29,30}. Sin embargo, en el SCASEST la evidencia a este respecto es muy escasa, aunque ciertas observaciones así lo indican. Plein et al³¹ describieron que la presencia de alteraciones de la motilidad segmentaria en pacientes con SCASEST mostraba una adecuada rentabilidad diagnóstica para predecir enfermedad coronaria angiográficamente significativa. Bodí et al³², en una serie de 601 pacientes evaluados mediante resonancia magnética cardíaca por dolor torácico agudo de posible origen coronario, demostraron que la concomitancia de isquemia inducible y alteraciones de la contractilidad segmentaria permitía identificar el subgrupo de sujetos que más se beneficia de la revascularización en términos de reducción de riesgo de episodios cardiovasculares. Recientemente Steg et al²⁰, en una serie de 13.707 pacientes con SCA del registro GRACE, señalaron que aquellos con Killip > I presentaron un 50% de reducción de la mortalidad a 6 meses cuando fueron revascularizados, frente a aquellos con insuficiencia cardíaca no revascularizados²⁰. Como era de esperar en esa serie, los casos en que se disponía de la FEVI (69%), los sujetos con Killip > I y FEVI ≤ 40% fueron el 48,7%, frente a sólo el 20% de aquellos sin insuficiencia cardíaca.

De esta manera y sobre la base de la cascada isquémica³³, especulamos que la DS en pacientes con SCASEST identifica a los sujetos con más extensión y gravedad de la enfermedad coronaria y, por lo tanto, que más se beneficiarían de una eventual revascularización coronaria.

Implicaciones clínicas

A pesar de que las guías actuales de práctica clínica recomiendan la valoración de la FEVI en las primeras horas tras un SCASEST^{1,2}, datos provenientes de grandes registros como el GRACE²⁰ y el CRUSADE⁵ demuestran que la determinación de la FEVI no es sistemática. Asimismo, las escalas de valoración de riesgo más utilizadas en la actualidad no incluyen la DS entre sus componentes. A la vista de nuestros resultados, creemos que su rápida determinación añade un escalón más en la estratificación del riesgo identificando a los pacientes que más se beneficiarían de una EI precoz.

Limitaciones

A pesar de la robustez de nuestros resultados, hay una serie de limitaciones que se ha de men-

cionar: *a)* debemos señalar que la proporción de pacientes revascularizados es menor que la que se refleja en los grandes estudios aleatorizados; no obstante, cabe tener en cuenta que nuestro registro ha incluido a pacientes consecutivos no seleccionados; además, los porcentajes de revascularización son similares e incluso superiores a los presentados en otros estudios observacionales contemporáneos, nacionales e internacionales^{5,20,34}; *b)* no podemos descartar la posibilidad de que nuestros resultados estuvieran alterados por factores de confusión residual o, más importante, la falta de ajuste por covariables conocidas no disponibles; *c)* los presentes resultados provienen de la experiencia de un solo centro, lo que podría limitar, al menos en parte, la extrapolación de nuestros resultados a otros escenarios; *d)* el escaso número de sujetos con depresión severa de la FEVI (FEVI ≤ 35%) limita el conocimiento del verdadero impacto pronóstico de la coronariografía/revascularización en este subgrupo; *e)* dado que durante los años de inclusión y seguimiento se registraron cambios sustanciales en las recomendaciones terapéuticas, no podemos descartar este hecho como un factor de confusión residual que pudiese alterar los presentes resultados, y *f)* debido a que no se obtuvo sistemáticamente la función sistólica en los fallecimientos precoces, nuestros datos sólo son extrapolables a los supervivientes a la fase hospitalaria.

CONCLUSIONES

En pacientes con SCASEST de alto riesgo, la identificación sistemática de los sujetos con DS es de gran utilidad para identificar a los individuos que más se beneficiarían, en cuanto a muerte o infarto a largo plazo, de la realización sistemática de una coronariografía. Son necesarios futuros estudios aleatorizados para confirmar los presentes resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1-157.
3. Qayyum R, Khalid MR, Adomaityte J, Papadakis SP, Messineo FC. Systematic review: Comparing routine and selective invasive strategies for the acute coronary syndrome. *Ann Intern Med*. 2008;148:186-96.
4. Núñez J, Sanchis J, Bodí V. Estrategia de revascularización invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del

- segmento ST. El debate continúa. *Med Clin (Barc)*. 2009;18:717-23.
5. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
 6. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fàcila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De los grandes estudios al mundo real. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1143-50.
 7. Núñez J, Sanchis J, Núñez E, Bodí V, Bertomeu-González V, Bosch MJ, et al. Prognosis differences between routine invasive and conservative strategies for the management of high-risk, non-ST segment acute coronary syndromes: experience from two consecutive periods in a single center. *Eur J Intern Med*. 2007;18:409-16.
 8. Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873-8.
 9. Sanchis J, Bertomeu V, Bodí V, Núñez J, Lauwers C, Ruiz-Nodar JM, et al. Estrategia invasiva en pacientes con diabetes avanzada y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Hallazgos angiográficos y evolución clínica. Resultados del estudio PREDICAR. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:321-8.
 10. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75.
 11. Batalla A. The importance of the left ventricular ejection fraction in the prognosis of early-onset coronary disease. *Int J Cardiol*. 2000;75:293-4.
 12. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fàcila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Indicadores pronósticos en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:198-216.
 13. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
 14. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557-67.
 15. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
 16. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet*. 2002;360:743-51.
 17. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
 18. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease*. *Lancet*. 2000;356:9-16.
 19. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.
 20. Steg PG, Kerner A, Van de Werf F, López-Sendón J, Gore JM, Fitzgerald G, et al. Impact of in-hospital revascularization on survival in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and congestive heart failure. *Circulation*. 2008;118:1163-71.
 21. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-8.
 22. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991;12:315-321.
 23. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
 24. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
 25. Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY, Hume AL, Mor V. Principles for modeling propensity scores in medical research: a systematic literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:841-53.
 26. Núñez JE, Núñez E, Fàcila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, et al. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:842-9.
 27. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1785-92.
 28. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-56.
 29. Allman K, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1151-8.
 30. Camici PG. Hibernation and heart failure. *Heart*. 2004;90:141-3.
 31. Plein S, Greenwood JP, Ridgway JP, Cranny G, Ball SG, Sivanathan MU. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2173-81.
 32. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Núñez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischemic cascade. *Heart*. 2009;95:49-55.
 33. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*. 1987;59:23-30.
 34. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.