

## Artículo original

## Coronariografía precoz y mortalidad a largo plazo en infarto agudo de miocardio de alto riesgo. Registro CARDIOCHUS-HUSJ



Belén Álvarez Álvarez<sup>a,b,◇,\*</sup>, Charigan Abou Jokh Casas<sup>a,b,◇,\*</sup>, Alberto Cordero<sup>b,c</sup>,  
 Álvaro Martínez Gómez<sup>a,b</sup>, Ana Belén Cid Álvarez<sup>a,b</sup>, Rosa Agra Bermejo<sup>a,b</sup>, José María García Acuña<sup>a,b</sup>,  
 Francisco Gude Sampedro<sup>d</sup> y José Ramón González Juanatey<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)

<sup>c</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>d</sup>Departamento de Epidemiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de octubre de 2018

Aceptado el 27 de febrero de 2019

On-line el 30 de julio de 2019

## Palabras clave:

SCAEST

Alto riesgo

Coronariografía precoz

Puntuación GRACE

Registros de vida real

Mortalidad total

Mortalidad cardiovascular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El objetivo de este estudio es analizar la asociación de la coronariografía precoz con la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAEST) utilizando una gran cohorte contemporánea de pacientes con SCAEST de 2 hospitales terciarios españoles.

**Métodos:** Este estudio observacional retrospectivo incluyó a 5.673 pacientes con SCAEST consecutivos de 2 hospitales españoles entre los años 2005 y 2016. Se emparejó por puntuación de propensión para obtener un subconjunto bien equilibrado de pacientes con la misma probabilidad de una coronariografía temprana, lo que dio como resultado 3.780 pacientes.

**Resultados:** Entre los participantes del estudio, se realizó una coronariografía precoz a solo 2.087 pacientes (40,9%). La mediana de seguimiento fue de 59,0 [intervalo intercuartílico, 25,0-80,0] meses. La mortalidad por cualquier causa fue del 19,0%; la mortalidad cardiovascular, del 12,8%, y el 51,1% de los pacientes sufrieron al menos 1 evento cardiovascular mayor (mortalidad, infarto agudo de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca o revascularización no planeada) en el seguimiento. Después de emparejar por puntuación de propensión, la revascularización temprana se asoció con una mortalidad significativamente menor (HR = 0,79; IC95%, 0,62-0,98), en los pacientes con SCAEST de alto riesgo. La coronariografía precoz mostró una tendencia inversa no significativa en los pacientes con puntuación GRACE < 140.

**Conclusiones:** En los pacientes con SCAEST de alto riesgo (puntuación GRACE ≥ 140) de un registro contemporáneo de la práctica clínica, la coronariografía temprana (las primeras 24 h tras el ingreso hospitalario) puede estar asociada con una reducción de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en el seguimiento a largo plazo.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Early revascularization and long-term mortality in high-risk patients with non-ST-elevation myocardial infarction. The CARDIOCHUS-HUSJ registry

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** This study sought to analyze the association of early coronary angiography with all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) using a large contemporary cohort of patients with NSTEMACS from 2 Spanish tertiary hospitals.

**Methods:** This retrospective observational study included 5673 consecutive NSTEMACS patients from 2 Spanish hospitals between 2005 and 2016. We performed propensity score matching to obtain a well-balanced subset of patients with the same probability of undergoing an early strategy, resulting in 3780 patients. Survival analyses were performed by Cox regression models once proportional risk test were verified.

## Keywords:

NSTEMACS

High-risk patients

Early coronary intervention

GRACE score

Real world

All-cause mortality

Cardiovascular mortality

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.021>

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Travesía Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correos electrónicos: [belenalvarez85@hotmail.com](mailto:belenalvarez85@hotmail.com) (B. Álvarez Álvarez), [chari\\_1990@hotmail.com](mailto:chari_1990@hotmail.com) (C. Abou Jokh Casas).

◇ Ambos autores contribuyeron por igual en este estudio y se responsabilizan de todas las cuestiones relacionadas con la fiabilidad y la libertad de sesgo de los datos presentados y de la interpretación argumentada bajo el epígrafe de discusión.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.019>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** Among the study participants, only 2087 patients (40.9%) underwent early invasive coronary angiography. The median follow-up was 59.0 months [interquartile range, 25.0–80.0 months]. All-cause mortality was 19.0%, cardiovascular mortality was 12.8%, and 51.1% patients experienced at least 1 major cardiovascular adverse event in the follow-up. After propensity score matching, the early strategy was associated with significantly lower mortality (hazard ratio: 0.79; 95% confidence interval 0.62–0.98) in high-risk NSTEMI patients. The early strategy showed a nonsignificant inverse tendency in patients with GRACE score < 140.

**Conclusions:** In high-risk (GRACE score  $\geq$  140) NSTEMI patients in a contemporary real-world registry, early coronary angiography (first 24 hours after hospital admission) may be associated with reduced all-cause mortality and cardiovascular mortality at long-term follow-up.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

## INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es la manifestación más frecuente del espectro de los síndromes coronarios agudos<sup>1,2</sup>. La coronariografía desempeña una función crucial a la hora de confirmar el diagnóstico, estratificar el riesgo y elegir la estrategia de revascularización y el tratamiento anti-trombótico adecuados para el conjunto de pacientes con esta afección<sup>3,4</sup>. A pesar de que el tratamiento invasivo sistemático esté indicado para pacientes con SCAEST de alto riesgo, existe todavía cierta incertidumbre en lo que respecta a la planificación óptima del procedimiento. En 2 metanálisis no se evidenciaron diferencias pronósticas entre un tratamiento invasivo temprano y uno aplazado<sup>5,6</sup>. Sin embargo, los pacientes del estudio TIMACS<sup>7</sup> —es decir, aquellos con una puntuación alta en la escala de riesgo del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) > 140— obtuvieron una mejora pronóstica sustancial al practicarles una coronariografía precoz en las primeras 24 h. La recomendación de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup> y el *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>4</sup> a favor de adoptar una estrategia invasiva temprana en el caso de los pacientes con alto riesgo parte principalmente del análisis realizado a este subgrupo. A pesar de que recientemente algunos ensayos clínicos aleatorios a pequeña escala han demostrado, con un reducido número de complicaciones, que la revascularización temprana disminuye la mortalidad, otros no han logrado probar ventaja significativa alguna en supervivencia<sup>7–17</sup>. Ni el registro CRUSADE<sup>14</sup> ni el registro GRACE<sup>15</sup> informaron de una ventaja evidente obtenida de las estrategias tempranas frente a las aplazadas.

El objetivo de este estudio es analizar el efecto pronóstico de mortalidad de una estrategia invasiva temprana adoptada en pacientes con SCAEST de alto riesgo (puntuación GRACE > 140), a partir de una gran cohorte contemporánea de pacientes con SCAEST proveniente de 2 hospitales terciarios españoles.

## MÉTODOS

Se diseñó un estudio que incluía toda una serie consecutiva de pacientes ingresados por SCAEST en 2 centros hospitalarios españoles entre los años 2005 y 2016 y se obtuvo una muestra poblacional compuesta por una cohorte de 5.673 pacientes. Se

disponía de dotación e instalaciones propias en ambos centros hospitalarios para realizar la intervención coronaria percutánea sin necesidad de traslado. Se trata de un análisis retrospectivo, a partir de un registro prospectivo, en el que se evaluó a 5.104 pacientes (90,0%) sometidos a una angiografía durante el ingreso. Se estableció el diagnóstico de síndrome coronario agudo según las guías de práctica clínica vigentes<sup>3,4,18</sup> y se clasificó a los pacientes según presentaran infarto agudo de miocardio con o sin elevación del ST en función de los hallazgos electrocardiográficos. Se evaluó el riesgo de mortalidad mediante la escala GRACE, y se dividió a los pacientes en 2 grupos conforme a las pautas de las guías actuales: riesgo bajo e intermedio (puntuación GRACE < 139) o alto (puntuación GRACE > 140). Se entiende por tratamiento invasivo temprano el que se realiza en el transcurso de las primeras 24 h tras el ingreso y por intervención invasiva tardía, la que se determina pasadas las 24 h del ingreso hospitalario. Tras emparejar por puntuación de propensión, se asignó a 1.890 pacientes a coronariografía, precoz o tardía, aunque el 2,6% de los pacientes se perdió para el seguimiento (figura 1). Durante la hospitalización, después de la revascularización del vaso culpable, se sometió a los pacientes con enfermedad multivascular a revascularización completa ante signos de isquemia en la prueba de esfuerzo o síntomas indicativos de angina de pecho o de disfunción del ventrículo izquierdo.

El personal clínico especializado recopiló los datos relativos a los factores de riesgo, antecedentes clínicos, tratamientos, exploraciones complementarias y diagnóstico principal al alta hospitalaria de la cohorte completa. El protocolo diagnóstico y terapéutico del síndrome coronario agudo de cada centro hospitalario incluía la toma de muestras para la analítica sanguínea en la sala de urgencias a la llegada del paciente al hospital y en el primer ayuno tras el ingreso hospitalario. Se estimó la tasa de filtrado glomerular a partir de los valores de creatinina sérica mediante la ecuación de creatinina desarrollada por la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)<sup>19</sup>. A la hora de identificar los antecedentes clínicos de enfermedad coronaria previa, la inclusión de los pacientes dependió de que tuvieran un diagnóstico clínico establecido de infarto agudo de miocardio o angina de pecho estable o inestable o que se hubieran sometido a revascularización coronaria motivada por angina. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) en el seguimiento comprendían la mortalidad por cualquier causa, el infarto agudo de miocardio, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y una nueva revascularización no programada.

Cada centro hospitalario disponía de un protocolo bien establecido de seguimiento de los pacientes tras el alta, que consistía en el contacto telefónico y el examen de las historias clínicas electrónicas y los registros hospitalarios. Se aseguraba el estado vital del paciente mediante el contacto telefónico en ausencia de la historia clínica. En ambos centros, el conjunto de los procesos relacionados con la salud de estas áreas hospitalarias se

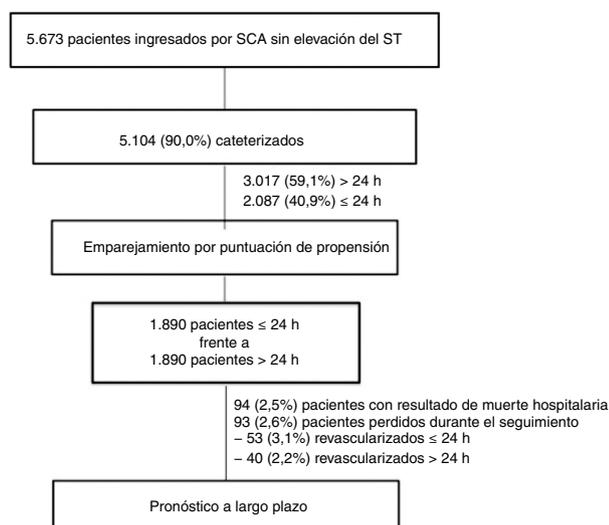


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

tramita mediante recursos electrónicos. La muerte del paciente siempre queda inscrita en su registro electrónico, sea por el facultativo de atención primaria responsable de la asistencia extrahospitalaria o por el médico clínico del hospital, aunque el cambio de estado a «fallecido» únicamente puede registrarlo el departamento de codificación de cada área hospitalaria; así pues, el estado vital se certifica mediante 2 procesos por separado. El personal médico capacitado agrupa y asigna los eventos clínicos en ambos registros. El comité de ética del hospital aprobó el protocolo del presente estudio y los pacientes dieron su consentimiento informado.

### Análisis estadísticos

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y las variables continuas mediante media  $\pm$  desviación estándar. Se emparejó por puntuación de propensión al objeto de obtener un subgrupo supuestamente bien equilibrado de pacientes con la misma probabilidad de recibir un tratamiento invasivo temprano. Esta metodología, que ya se ha definido ampliamente, equipara las características del grupo empleando variables definidas para estimar el efecto de una variable o un tratamiento únicos. Se aplicó un algoritmo de emparejamiento en relación 1:1 sin reemplazo y se fijó

el emparejamiento óptimo en una desviación estándar de 0,2. Se realizó, en primer lugar, una regresión logística binaria donde la variable dependiente representaba «coronariografía en 24 h o menos» y las variables independientes incluían edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad coronaria previa, insuficiencia cardíaca o ictus, puntuación GRACE y tratamiento médico al alta hospitalaria. La densidad de la puntuación de propensión se mostró bastante elevada en el conjunto de la cohorte (figura 2A), hecho que facilitó la creación de un nuevo subgrupo bien equilibrado de pacientes sin tener que excluir a muchos de ellos (figura 2B). Los resultados sirvieron para establecer las covariables para el emparejamiento por puntuación de propensión, lo cual proporcionó una muestra de 1.890 pares de pacientes con la misma probabilidad de una coronariografía temprana. La capacidad predictiva del modelo utilizado para generar la puntuación de propensión fue de 0,72 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,70-0,88;  $p < 0,01$ ) y mostró una bondad del ajuste favorable (Hosmer-Lemeshow,  $p = 0,80$ ).

Se calculó la probabilidad acumulada de mortalidad por cualquier causa y MACE con el método de Kaplan-Meier, mientras que el *log-rank test* sirvió para comparar las distribuciones de supervivencia de las 2 muestras. Mediante el modelo de regresión de Cox, se efectuaron los análisis de supervivencia una vez verificados los riesgos proporcionales. Se ajustaron los análisis multivariantes por todas las variables que obtuvieron valores de  $p < 0,1$  en el análisis univariante o siempre que se les presumiera una repercusión clínica. En este último caso, los resultados expresan la *hazard ratio* (HR) y el IC95%. Se aplicó el estadístico C de Harrell en la estimación de la exactitud de discriminación del modelo, al tiempo que su calibración se valoró por la prueba de Gronnesby y Borgan. Las diferencias se consideraron indicativas de significación estadística con un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se ejecutaron en el paquete estadístico Stata, versión 14.3 (StataCorp; College Station, Texas, Estados Unidos).

### RESULTADOS

En el periodo comprendido entre noviembre de 2005 y noviembre de 2016 ingresaron 5.673 pacientes con SCASEST, de los que se cateterizó a 5.104 (90%), y se dispuso de una media de seguimiento de 59,0 meses para los resultados de mortalidad. De los pacientes a los que se aplicó la estrategia invasiva, la coronariografía fue tardía en 3.017 (59,1%) frente a los 2.087 (40,9%) en que fue precoz ( $\leq 24$  h). Después de emparejar por puntuación de propensión, se asignó a 1.890 pacientes al grupo de revascularización temprana o al de tardía en función de su planificación tras el ingreso.

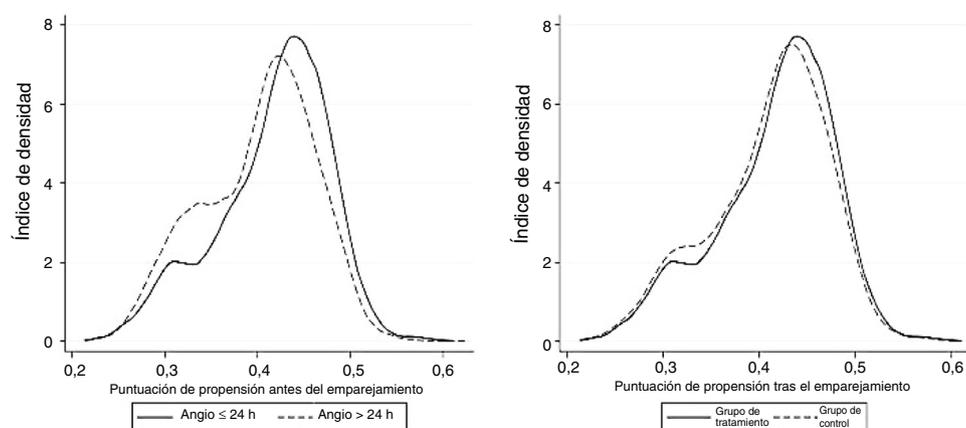


Figura 2. Densidad de la puntuación de propensión de la cohorte (A) y del subgrupo de pacientes emparejado por puntuación de propensión (B). Angio: coronariografía.

**Tabla 1**  
Características clínicas de los pacientes en función de la revascularización programada de la cohorte y el subgrupo de pacientes emparejado por puntuación de propensión

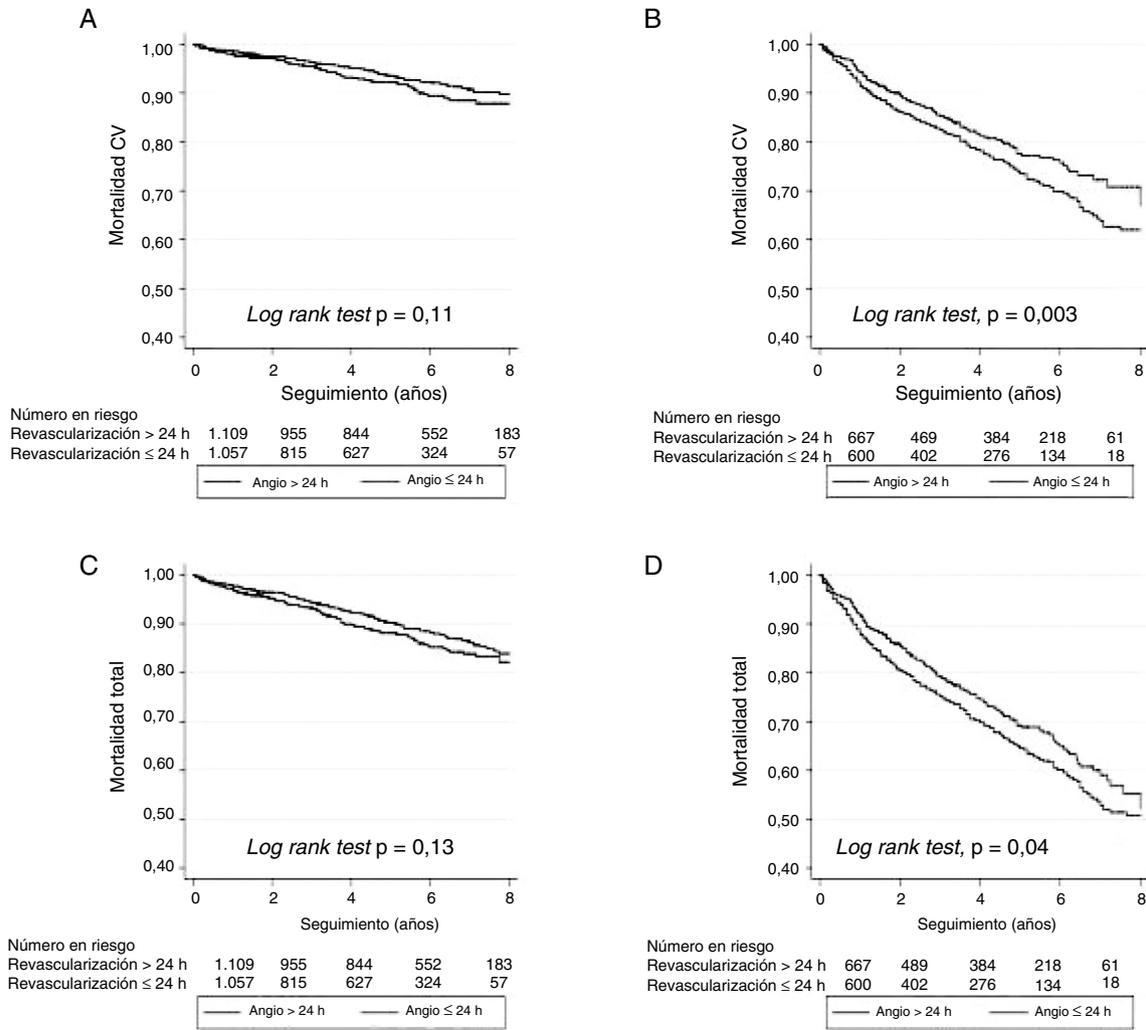
	Cohorte			Subgrupo emparejado por puntuación de propensión			
	Total	Tiempo hasta la coronariografía		p	Tiempo hasta la coronariografía		p
		> 24 h	≤ 24 h		> 24 h	≤ 24 h	
Pacientes, n (%)	5.104 (100)	3.017 (59,1)	2.087 (40,9)		1.890 (50,0)	1.890 (50,0)	
Edad (años)	67,1 ± 12,1	67,6 ± 11,6	66,4 ± 12,6	< 0,01	66,8 ± 11,7	66,7 ± 12,3	0,75
Edad >75 años	27,7	28,9	25,9	0,02	26,3	27,0	0,61
Mujeres	27,7	28,4	26,6	0,16	27,8	27,3	0,69
Diabetes mellitus	31,5	32,4	30,2	0,10	31,8	31,0	0,60
Hipertensión	62,3	63,8	60,2	0,01	63,4	61,1	0,15
Dislipemia	52,1	52,7	51,1	0,27	52,0	50,9	0,49
Tabaquismo habitual	23,9	20,3	29,0	< 0,01	22,4	28,6	< 0,01
EC previa	27,0	30,6	21,8	< 0,01	23,7	23,3	0,79
IC previa	4,4	5,0	3,6	0,01	3,9	3,7	0,80
Arteriopatía periférica	9,4	10,4	7,8	< 0,01	5,7	6,6	0,28
Fibrilación auricular	9,9	11,5	7,7	< 0,01	10,2	8,0	0,08
Ictus previo	6,5	6,5	6,5	0,97	9,6	7,7	0,09
EPOC	10,6	12,1	8,4	< 0,01	10,5	8,8	0,08
Grado Killip máximo > 1	14,6	14,8	14,3	0,57	15,3	13,6	0,16
Elevación de troponina	67,3	64,7	70,9	< 0,01	66,8	68,9	0,08
Cambios dinámicos en el ECG	44,6	41,1	49,7	< 0,01	45,1	47,3	0,11
TFG (ml/min/1,72 m <sup>2</sup> )	74,5 ± 23,3	73,3 ± 23,2	76,2 ± 23,5	< 0,01	75,1 ± 23,9	75,3 ± 22,8	0,82
TFG < 60 ml/min/1,72 m <sup>2</sup>	25,8	27,4	23,5	< 0,01	24,8	24,4	0,82
Puntuación GRACE	132,5 ± 35,9	132,2 ± 36,0	132,9 ± 35,6	0,54	133,1 ± 36,4	132,3 ± 35,3	0,53
Puntuación GRACE > 140	38,0	37,6	38,5	0,50	38,6	38,4	0,89
Puntuación CRUSADE	21,3 ± 16,9	22,0 ± 16,9	20,2 ± 19,5	< 0,01	21,1 ± 16,5	20,6 ± 16,9	0,42
Puntuación CRUSADE > 50	9,5	10,2	8,5	0,04	8,9	8,9	1,00
FEVI (%)	56,3 ± 11,0	56,7 ± 11,0	55,7 ± 10,9	< 0,01	56,6 ± 11,1	55,9 ± 10,7	0,08
Lesiones del TCI	5,2	4,4	6,8	0,01	5,3	6,0	0,18
Lesiones de la ADA	29,6	26,3	35,7	< 0,01	31,3	33,7	0,08
Lesiones de la ACD	31,9	28,5	38,4	< 0,01	32,5	34,1	0,21
Lesiones en más de 1 vaso	41,5	40,0	43,6	0,02	41,1	42,2	0,78
Revascularización	73,1	65,3	84,4	< 0,01	67,8	84,3	< 0,01
Implante de SFA	34,4	28,6	42,8	< 0,01	30,7	42,3	< 0,01
CABG	5,04	5,4	4,5	< 0,01	5,0	4,4	0,09
Estancia hospitalaria (días)	8,5 ± 7,8	10,2 ± 7,8	6,8 ± 7,5	< 0,01	9,2 ± 7,8	6,8 ± 7,5	< 0,01
<b>Tratamiento al alta</b>							
Ácido acetilsalicílico	89,9	88,6	91,7	0,01	90,4	92,4	0,80
Clopidogrel	63,1	63,9	62,0	0,17	64,3	62,6	0,28
Ticagrelor	6,0	3,5	9,6	< 0,01	5,1	8,4	0,09
Prasugrel	1,5	0,5	2,9	< 0,01	0,6	2,9	0,01
Anticoagulantes orales	8,2	9,1	6,8	< 0,01	9,3	6,7	0,06
Bloqueadores beta	70,8	66,8	76,7	< 0,01	73,3	75,1	0,23
IECA/ARA-II	64,5	59,8	71,3	< 0,01	68,2	69,2	0,52
Estatinas	85,0	82,8	88,3	< 0,01	86,6	88,0	0,20
Insulina/antidiabéticos orales	20,7	20,4	21,2	0,55	20,1	21,9	0,18
Diuréticos	19,3	20,3	17,7	0,02	19,7	17,5	0,07

ADA: arteria descendente anterior; ACD: arteria coronaria derecha; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EC: enfermedad coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; SFA: *stent* farmacoactivo; TCI: tronco común izquierdo; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Salvo otra indicación, los valores expresan porcentajes o media ± desviación estándar.

Las características basales de los pacientes, estratificadas según el momento de realizarse la coronariografía invasiva, se presentan en la [tabla 1](#). Brevemente, la media de edad de los pacientes era 67,1 años, el 72,3% eran varones y la media de la puntuación GRACE

se situó en 132,5. Los pacientes revascularizados precozmente eran más jóvenes (66,4 ± 12,6 frente a 66,7 ± 11,6 años) y, sobre todo, varones (el 73,4 frente al 71,6%). El grupo de intervención precoz mostró una mayor frecuencia de tabaquismo (el 29 frente al 20,3%) y



**Figura 3.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad CV de los pacientes con puntuación GRACE < 140 (A) y puntuación GRACE ≥ 140 (B). C: mortalidad por cualquier causa de los pacientes con puntuación GRACE < 140. D: mortalidad de los pacientes con puntuación GRACE ≥ 140. Angio: coronariografía; CV: cardiovascular.

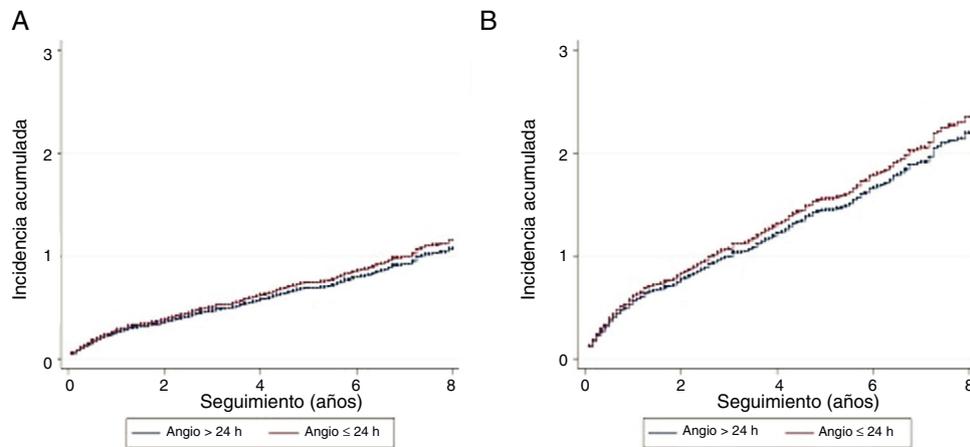
una tasa de filtrado glomerular más alta ( $76,2 \pm 23,5$  frente a  $73,3 \pm 23,2$ ), aunque en dicho grupo la hipertensión (el 60,2 frente al 63,8%) era menos prevalente, así como los antecedentes de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y arteriopatía periférica. No se apreciaron diferencias con respecto a la media de la puntuación GRACE

( $132,9 \pm 35,6$  frente a  $132,2 \pm 36,0$ ) entre ambos grupos. La duración de la estancia hospitalaria fue menor en el grupo de intervención precoz (6,8 frente a 10,2 días), diferencia que mantuvo su significación estadística tras emparejar por puntuación de propensión (6,8 frente a 9,2 días). Después de realizar este análisis estadístico, las demás diferencias basales, así como el tratamiento médico al alta

**Tabla 2**  
Resultados del análisis multivariante de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa

	Mortalidad CV				Mortalidad total			
	GRACE < 140	p	GRACE ≥ 140	p	GRACE < 140	p	GRACE ≥ 140	p
Mujeres	0,70 (0,48-1,00)	0,05	0,71 (0,54-0,92)	0,01	0,57 (0,42-0,77)	< 0,01	0,61 (0,49-0,77)	< 0,01
Diabetes mellitus	1,77 (1,29-2,44)	0,01	1,63 (1,28-2,01)	0,01	1,63 (1,26-2,11)	< 0,01	1,50 (1,22-1,82)	< 0,01
EC previa	1,08 (0,76-1,50)	0,61	1,40 (1,09-1,79)	0,01	1,07 (0,81-1,41)	0,06	1,33 (1,08-1,64)	< 0,01
IC previa	2,25 (1,16-4,37)	0,02	2,25 (1,59-3,17)	0,01	1,66 (0,92-3,02)	0,10	2,02 (1,50-2,72)	< 0,01
TFG < 60 ml/min/1,72 m <sup>2</sup>	1,51 (1,00-1,86)	0,03	1,50 (1,09-1,79)	0,01	1,51 (1,12-2,04)	< 0,01	1,50 (1,22-1,84)	< 0,01
Bloqueadores beta al alta	0,75 (0,53-1,06)	0,11	0,73 (0,57-0,92)	0,01	0,62 (0,48-0,82)	< 0,01	0,71 (0,58-0,86)	< 0,01
IECA/ARA-II al alta	1,00 (0,70-1,45)	0,99	0,85 (0,66-1,09)	0,19	0,93 (0,70-1,24)	0,63	0,83 (0,67-1,02)	0,08
Coronariografía en 24 h	1,37 (1,00-1,86)	0,05	0,79 (0,63-0,97)	0,04	1,22 (0,98-1,68)	0,06	0,86 (0,71-1,05)	0,15

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; TFG: tasa de filtrado glomerular. Los valores expresan las hazard ratio (intervalo de confianza del 95%).



**Figura 4.** A: gráfico de la función de incidencia acumulada de insuficiencia cardiaca en los pacientes con puntuación GRACE < 140. B: información relativa a los pacientes con puntuación GRACE ≥ 140. Angio: coronariografía.

hospitalaria, desaparecieron una vez efectuado el análisis de propensión, a excepción de las variables de tabaquismo, estancia hospitalaria y tasa de revascularización (el 84,3% para la estrategia invasiva temprana y el 67,8% para la tardía) (tabla 1). Con la salvedad de que se trató a 259 pacientes con cirugía de revascularización coronaria, no se constataron discrepancias entre uno y otro grupo.

Un pequeño porcentaje (10%) de la población inicial no se sometió a coronariografía. Estos pacientes a quienes no se practicó el cateterismo presentaban una edad significativamente mayor ( $84,0 \pm 4,7$  frente a  $81,0 \pm 4,7$  años), una puntuación superior de la escala GRACE ( $174,4 \pm 36,1$  frente a  $158,3 \pm 32,9$ ) y peor filtrado glomerular ( $57,7 \pm 23,1$  frente a  $65,5 \pm 29,7$ ).

La mortalidad global de esta cohorte de pacientes con SCASEST fue baja, pues sucedió un 2,5% de muertes hospitalarias (94 pacientes), de las cuales un 1,6% correspondía al grupo de la estrategia invasiva temprana y un 3,1% al de la tardía ( $p = 0,001$ ). A los 59,0 meses la mortalidad por cualquier causa aconteció a un 18,8% (699 pacientes) y la relacionada con causas cardiovasculares a un 12,5% (471 pacientes). Tanto la mortalidad por cualquier causa como la cardiovascular de los pacientes sometidos a coronariografía precoz resultaron más bajas que las de los sometidos a coronariografía tardía (el 16,1 frente al 21,5%;  $p < 0,001$ ; y el 10,9 frente al 14,1%;  $p = 0,002$ ). Como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier (figura 3), los pacientes con puntuación GRACE > 140 a quienes se practicó una coronariografía precoz presentaban tasas inferiores de mortalidad por cualquier causa (*log-rank test*,  $p = 0,04$ ) y mortalidad cardiovascular (*log-rank test*,  $p = 0,03$ ), aunque no se observaron dichas diferencias entre los pacientes con puntuación GRACE < 140 (*log-rank test* para la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular,  $p = 0,11$  y  $p = 0,13$ ). Después de ajustar por las variables de confusión, la revascularización temprana realizada a los pacientes con SCASEST de alto riesgo frente a la tardía se asoció con una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (HR = 0,79; IC95%, 0,63-0,97), pero no se halló una diferencia significativa entre ambas estrategias invasivas en relación con la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con alto riesgo (HR = 0,86; IC95%, 0,71-1,05). No obstante, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con riesgo intermedio-bajo en función de la planificación de la intervención (tabla 2). Los pacientes con coronariografía precoz mostraron menores tasas de hospitalización por insuficiencia cardiaca (el 10,2 frente al 15,3%;  $p < 0,01$ ), pero no se halló asociación estadísticamente significativa alguna en el análisis multivariante de riesgos competitivos, donde la muerte se consideró un evento adverso competitivo (cociente de

riesgos de subdistribución [sHR] = 0,89; IC95%, 0,72-1,12;  $p = 0,35$ ). Hay que añadir que, durante el seguimiento, el 12,8% (471 pacientes) tuvo su primer ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca, sin diferencias apreciables entre los grupos, y el 51,1% (1.653 pacientes), al menos 1 MACE, aunque fue en el grupo de revascularización tardía donde se produjo un mayor número de complicaciones (grupo;  $p = 0,03$ ) (figura 4).

## DISCUSIÓN

En este registro contemporáneo de la práctica clínica de 2 hospitales terciarios españoles, la coronariografía precoz realizada a pacientes con SCASEST de alto riesgo (puntuación GRACE > 140) se asoció con un descenso de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular tempranas y a largo plazo, comparada con la estrategia tardía, hallazgos que se explicarían por la contribución de un porcentaje mayor de pacientes revascularizados al grupo de tratamiento invasivo precoz. Por lo que se conoce hasta el momento, el presente estudio identifica por primera vez en un registro contemporáneo de la práctica clínica que una estrategia invasiva temprana mejora el pronóstico a largo plazo de los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Los resultados del estudio tendrían ciertas repercusiones para el abordaje clínico del SCASEST y la organización de los sistemas de salud. En primer lugar, aportan información sobre una amplia cohorte contemporánea de pacientes y confirman las recomendaciones de las guías de práctica clínica tanto de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup> como del *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>4</sup> para la atención médica de los pacientes con SCASEST de alto riesgo. En segundo lugar, estos resultados además indican que se requiere desarrollar un «sistema de atención en red» para los pacientes con SCASEST de alto riesgo que permita el acceso a la coronariografía precoz, sobre todo en los hospitales que no disponen de un laboratorio de cateterismo cardiaco propio en funcionamiento las 24 h del día, los fines de semana y durante el periodo vacacional. En tercer lugar, este trabajo respalda un beneficio pronóstico a mayor largo plazo (un periodo de seguimiento de casi 5 años) de la estrategia invasiva temprana al compararlo con las publicaciones previas, puesto que este efecto beneficioso se constató precozmente y las curvas siguieron divergiendo durante todo el periodo de seguimiento. Según lo comentado anteriormente, las mayores tasas de revascularización del grupo de tratamiento invasivo temprano podrían haber influido en dichos hallazgos.

Algunos ensayos han explorado la planificación idónea de las estrategias invasivas, pero han alcanzado resultados contradictorios. Deharo et al.<sup>8</sup> han caracterizado recientemente la asociación de la coronariografía precoz realizada a los pacientes con SCASEST con una puntuación GRACE > 140. A partir de la amplia cohorte contemporánea de pacientes con SCASEST extraída del ensayo aleatorizado *Treatment of Acute Coronary Syndrome With Otamixaban* (TAO), la estrategia invasiva temprana adoptada para los pacientes de alto riesgo se asoció a una reducción de los riesgos de muerte e infarto de miocardio a los 180 días. Tomando la coronariografía > 24 h como referencia, la coronariografía practicada entre las 12 h y 24 h no se relacionó con un riesgo inferior de resultados de isquemia primaria a los 180 días, mientras que la realizada antes de 12 h se asoció con un descenso de los riesgos de mortalidad e infarto de miocardio. En consecuencia, la realización de una coronariografía antes de 12 h se vinculó a un mejor pronóstico frente al otro subgrupo (12-24 h). La tasa de revascularización de ambas estrategias invasivas, precoz y muy temprana, resultó significativamente superior, lo que justificaría los mejores resultados de estos grupos. Los autores concluyen que esta importante observación clínica precisa confirmación en un periodo de seguimiento más largo en otros registros prospectivos contemporáneos y, conforme a lo ya expresado, tendría implicaciones significativas en el futuro para la organización asistencial de los pacientes con SCASEST. Se han identificado resultados parejos en un estudio danés en el que participaron 2.147 pacientes con SCASEST, que confirman que la coronariografía precoz únicamente mejora el pronóstico de los pacientes en alto riesgo (GRACE ≥ 140). Se reitera que la mayor tasa de revascularización del grupo asignado a la estrategia temprana habría repercutido en dichos resultados<sup>20</sup>.

Los resultados del presente estudio contribuyen al conocimiento más allá de los hallazgos del ensayo TIMACS<sup>7</sup>, que no demostró diferencias entre aplicar una estrategia invasiva precoz o una aplazada a los pacientes de riesgo intermedio-bajo. Sin embargo, se redujeron la muerte, el infarto agudo de miocardio y el ictus a los 6 meses en el caso de los pacientes con puntuación GRACE > 140 que recibieron una revascularización temprana (≤ 24 h) frente a una aplazada (> 36 h). De nuevo, la tasa de revascularización más alta del grupo de intervención precoz habría redundado en mayor beneficio pronóstico de este grupo. Se observaron resultados semejantes en el estudio ACUITY<sup>9</sup>, de modo que, partiendo de esta evidencia, las guías de práctica clínica estadounidense<sup>4</sup> y europeas<sup>3</sup> recomiendan la estrategia invasiva temprana como indicación de clase I para los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Los resultados del presente estudio describen un registro contemporáneo de la práctica clínica que incluye el mismo tipo de pacientes con SCASEST de alto riesgo, pero en un periodo de seguimiento más prolongado, lo cual avala las recomendaciones de las actuales guías de práctica clínica. Dos metanálisis recientes y el registro MINAP han demostrado el efecto pronóstico de la estrategia invasiva temprana adoptada en los pacientes con SCASEST. La magnitud de este beneficio parece depender del riesgo y de la planificación en función de la escala de riesgo GRACE<sup>10,21,22</sup>.

Por otro lado, en el análisis de registros de la vida real del estudio estadounidense de vigilancia epidemiológica *Atherosclerotic Risk in Communities* (ARIC), que incluyó a 16.383 pacientes hospitalizados por SCASEST sometidos a revascularización coronaria, la intervención percutánea precoz se asoció con una mejor supervivencia a los 28 días, tanto en la cohorte completa como en el subgrupo de los pacientes clasificados en alto riesgo. No obstante, al año de seguimiento, la mejor supervivencia de esta intervención coronaria precoz dejó de ser estadísticamente significativa<sup>11</sup>. Los resultados del estudio ARIC son acordes con los de algunos estudios previos, como el RIDDLE-NSTEMI<sup>12</sup> y el

ISAR-COOL<sup>13</sup>, aunque las distintas características demográficas y clínicas de las poblaciones de estos ensayos no permiten extraer conclusiones definitivas. A diferencia de los resultados de estos ensayos y registros, en los datos de los registros más antiguos CRUSADE<sup>14</sup> y GRACE<sup>15</sup> no se percibió ventaja evidente alguna para la supervivencia de la estrategia invasiva precoz, a pesar de que se detectara una tasa de revascularización más alta en el grupo de tratamiento invasivo temprano del registro GRACE. Los ensayos más modernos OPTIMA<sup>16</sup> y ABOARD<sup>17</sup> tampoco demostraron ningún beneficio, es más, detectaron incluso daño. En concreto, un incremento de la incidencia de complicaciones isquémicas en el estudio OPTIMA al realizar una revascularización inmediata. Por consiguiente, el abordaje invasivo inmediato del SCASEST, semejante a la estrategia empleada en la intervención coronaria percutánea primaria, no demuestra beneficios y, conforme a las actuales guías de práctica clínica, solo se aconseja en el caso de los pacientes con inestabilidad grave. El hecho de que los antiagregantes plaquetarios tarden al menos entre 3 y 4 horas tras la dosis de ataque en hacer efecto estaría condicionando de alguna manera la ausencia de beneficio, daño incluido, de la estrategia invasiva inmediata cuando se aplica a los pacientes con SCASEST. Los resultados del presente estudio se muestran en consonancia con el beneficio, en términos de supervivencia temprana y a largo plazo, del abordaje más conservador y apuntan que las estrategias de revascularización coronaria adoptadas en las primeras 24 h tras el ingreso hospitalario se asocian de modo coherente con una mejora del pronóstico del grupo de los pacientes expuestos a un mayor riesgo (puntuación GRACE > 140).

Este estudio presenta ciertas limitaciones. Una posible debilidad reside en su naturaleza retrospectiva, pues se trata de un registro observacional con las limitaciones que le son inherentes (p. ej., sesgo de selección, diferencias entre los grupos con respecto a las características basales, sesgos que no se hayan estimado), por lo que las asociaciones establecidas entre los distintos tratamientos y resultados se verían afectadas por variables de confusión que no se hubieran tenido en cuenta. Algunos de estos factores de confusión sin evaluar o ciertos detalles acerca de la toma de decisiones, sea por el médico o por el paciente, no se encontrarían disponibles en nuestro protocolo de recogida de datos y podrían explicar algunos de los hallazgos publicados. Hay que añadir que la incorporación de ticagrelor y prasugrel al tratamiento antitrombótico de los pacientes con SCASEST ha tenido lugar en los últimos años, lo que se traduce en que se administraran estos 2 medicamentos a un porcentaje muy bajo de la presente cohorte. Por último, los resultados a largo plazo pudieron verse alterados por numerosas circunstancias que el protocolo de seguimiento de nuestros centros hospitalarios no considera o controla. Como tales, los resultados publicados en este análisis deben considerarse generadores de hipótesis, por lo que se precisa confirmación en otros registros y ensayos clínicos. El uso más homogéneo y amplio del tratamiento médico óptimo avalado por las recomendaciones de las guías de práctica clínica para estos pacientes, en concreto, la administración más extendida de antiagregantes plaquetarios más activos, habría influido en dichos resultados.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con SCASEST de alto riesgo (puntuación GRACE > 140) de un registro contemporáneo de la práctica clínica, la coronariografía temprana (en las primeras 24 h tras el ingreso hospitalario) puede estar asociada con una reducción de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en el seguimiento a largo plazo. Estos resultados refrendan las recomendaciones de las guías de práctica clínica para la

revascularización precoz de los pacientes con SCASEST expuestos a un alto riesgo de complicaciones isquémicas.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La coronariografía desempeña un papel crucial en el caso de los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST a la hora de confirmar el diagnóstico, estratificar el riesgo y elegir la estrategia de revascularización y el tratamiento antitrombótico idóneos. A pesar de que el tratamiento invasivo sistemático esté indicado para pacientes con SCASEST de alto riesgo, todavía hay cierta incertidumbre en lo que respecta a la planificación óptima del procedimiento. Aunque la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan una estrategia precoz para los pacientes en alto riesgo, varios estudios han publicado resultados heterogéneos.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio evalúa por primera vez la coronariografía precoz en pacientes con SCASEST de alto riesgo de un registro español en la práctica clínica real.
- Los resultados del estudio refrendan las recomendaciones de las guías de práctica clínica.
- La coronariografía precoz se asocia con una reducción de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en el caso de los pacientes con SCASEST de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:409–421.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:e6–e245.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
- Amsterdam EZ, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:139–228.
- Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32–40.
- Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158:261–270.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165–2175.
- Deharo P, Ducrocq G, Bode C, et al. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively. *Circulation.* 2017;136:1895–1907.
- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1416–1424.
- Bonello L, Laine M, Puymirat E, et al. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2267–2276.
- Arora S, Matsushita K, Qamar A, et al. Early versus late percutaneous revascularization in patients hospitalized with non-ST-segment elevation myocardial infarction: The atherosclerosis risk in communities surveillance study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91:253–259.
- Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, et al. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:541–549.
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (cooling-off stately) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593–1599.
- Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina pectoris Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Registry. *Circulation.* 2005;11:3049–3057.
- Montalescot G, Dabbous OH, Lim MJ, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. *Am J Cardiol.* 2005;95:1397–1403.
- Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals. et al. OPTIMA Trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart.* 2009;95:807–812.
- Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trials. *JAMA.* 2009;302:947–954.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–612.
- Kofoed K, Kelbæk H, Hansen PR, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The VERDICT (Very EARly vs Deferred Invasive evaluation using Computerezed Tomography)- Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;138:2741–2750.
- Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2017;390:737–746.
- Hall M, Bebb OJ, Bondo TB, et al. Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;39:3798–3806.