

Artículo original

Supervivencia a largo plazo de una población española con cardiopatía isquémica estable: el registro CICCOR



José Javier Sánchez Fernández^{a,*}, Martín Ruiz Ortiz^a, Cristina Ogayar Luque^a,
 José Miguel Cantón Gálvez^b, Elías Romo Peñas^a, Dolores Mesa Rubio^a,
 Mónica Delgado Ortega^a, Juan Carlos Castillo Domínguez^a, Manuel Anguita Sánchez^a,
 José López Aguilera^a, Francisco Carrasco Ávalos^a y Manuel Pan Álvarez-Ossorio^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bDepartamento de Estadística, Consejería de Sanidad, Ceuta, España

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2018

Aceptado el 12 de junio de 2018

On-line el 1 de agosto de 2018

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica estable

Pronóstico

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: La información sobre el pronóstico de la cardiopatía isquémica crónica (CIC) es escasa. El objetivo es analizar los predictores de la mortalidad y la supervivencia a largo plazo de estos pacientes.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo y monocéntrico que reclutó a 1.268 pacientes con CIC desde enero de 2000 hasta febrero de 2004. Se registraron los fallecimientos durante el seguimiento. Se compararon las tasas de mortalidad total y cardiovascular ajustadas con la población española. Se investigó la asociación de variables basales con la mortalidad.

Resultados: La media de edad fue 68 ± 10 años; el 73% eran varones. Tras 17 años de seguimiento máximo (mediana, 11 años), murieron 629 pacientes (50%). La edad (HR = 1,08; IC95%, 1,07-1,11; $p < 0,001$), la diabetes (HR = 1,36; IC95%, 1,14-1,63; $p < 0,001$), la frecuencia cardíaca (HR = 1,01; IC95%, 1,00-1,02; $p < 0,001$), la fibrilación auricular (HR = 1,61; IC95%, 1,22-2,14; $p = 0,001$), las alteraciones electrocardiográficas (HR = 1,23; IC95%, 1,02-1,49; $p = 0,02$) y el tabaquismo (HR = 1,85; IC95%, 1,31-2,80; $p = 0,001$) han resultado predictores independientes de la mortalidad total. La tasa de mortalidad total fue mayor que en la población española (47,81 frente a 36,29/1.000 pacientes/año; razón de mortalidad estandarizada = 1,31; IC95%, 1,21-1,41). La tasa de mortalidad cardiovascular fue 15,25 frente a 6,94/1.000 pacientes/año de la población general (razón de mortalidad estandarizada = 2,19; IC95%, 1,88-2,50).

Conclusiones: En esta muestra de pacientes con CIC, la tasa de mortalidad fue significativamente mayor que en la población general. Las variables clínicas identifican a los pacientes con mayor riesgo de muerte en el seguimiento.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-term Survival in a Spanish Population With Stable Ischemic Heart Disease. The CICCOR Registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Data are lacking on the long-term prognosis of stable ischemic heart disease (SIHD). Our aim was to analyze long-term survival in patients with SIHD and to identify predictors of mortality.

Methods: A total of 1268 outpatients with SIHD were recruited in this single-center prospective cohort study from January 2000 to February 2004. Cardiovascular and all-cause death during follow-up were registered. All-cause and cardiovascular mortality rates were compared with those in the Spanish population adjusted by age, sex, and year. Predictors of these events were investigated.

Results: The mean age was 68 ± 10 years and 73% of the patients were male. After a follow-up lasting up to 17 years (median 11 years), 629 (50%) patients died. Independent predictors of all-cause mortality were age (HR, 1.08; 95%CI, 1.07-1.11; $P < .001$), diabetes (HR, 1.36; 95%CI, 1.14-1.63; $P < .001$), resting heart rate (HR, 1.01; 95%CI, 1.00-1.02; $P < .001$), atrial fibrillation (HR, 1.61; 95%CI, 1.22-2.14; $P = .001$), electrocardiographic changes (HR, 1.23; 95%CI, 1.02-1.49; $P = .02$) and active smoking (HR, 1.85; 95%CI, 1.31-2.80; $P = .001$). All-cause mortality and cardiovascular mortality rates were significantly higher in the sample than in the general Spanish population (47.81/1000 patients/y vs 36.29/1000 patients/y (standardized mortality rate, 1.31; 95%CI, 1.21-1.41) and 15.25/1000 patients/y vs 6.94/1000 patients/y (standardized mortality rate, 2.19; 95%CI, 1.88-2.50, respectively).

Keywords:

Ischemic heart disease

Mortality

Prognosis

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España.
 Correo electrónico: sancfern@hotmail.com (J.J. Sánchez Fernández).

Conclusions: The mortality rate was higher in this sample of patients with SIHD than in the general population. Several clinical variables can identify patients at higher risk of death during follow-up.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CIC: cardiopatía isquémica crónica
DM2: diabetes mellitus 2
FA: fibrilación auricular
FC: frecuencia cardíaca
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, ocasionaron 124.197 muertes en 2015¹, lo que supuso el 29,4% del total de fallecimientos en España. La cardiopatía isquémica es parte fundamental del espectro de las enfermedades cardiovasculares: en 2015 fallecieron en España 33.769 personas como consecuencia de la cardiopatía isquémica¹.

La mejora en el tratamiento del síndrome coronario agudo en las últimas décadas ha prolongado la supervivencia de los pacientes afectados, y ha aumentado la prevalencia de la cardiopatía isquémica crónica (CIC)². Dentro de la patología coronaria, el estudio del pronóstico de los pacientes con CIC en nuestro entorno ha recibido menos atención históricamente. Como consecuencia, la información disponible sobre el pronóstico a largo plazo de estos pacientes se ha extrapolado de estudios realizados en otros países y en otros momentos históricos^{3–7}.

El grupo ya ha publicado varios trabajos sobre el impacto pronóstico de la frecuencia cardíaca (FC) basal⁸ y la presión arterial para los pacientes con CIC⁹ o el pronóstico de los pacientes ancianos con esta afección¹⁰.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la supervivencia a muy largo plazo de una cohorte española contemporánea de pacientes con CIC extraídos de la práctica clínica diaria, comparar las tasas de mortalidad total y por causa cardiovascular observadas con las de la población general española e identificar variables predictoras de mortalidad total y cardiovascular.

MÉTODOS

El registro CICCOR (Cardiopatía Isquémica Crónica de Córdoba) es un estudio observacional, prospectivo, monocéntrico de cohortes cuyo objetivo es investigar el pronóstico de la CIC^{8–10}.

Desde enero de 2000 hasta febrero de 2004, se incluyó prospectivamente a todos los pacientes con CIC que acudieron a 2 consultas de cardiología general del centro, derivados por médicos de atención primaria o urgencias o para revisión tras hospitalización en cardiología o medicina interna.

Se estableció el diagnóstico de CIC como el cumplimiento de 1 o más de los siguientes criterios de inclusión: antecedente de síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio) o de revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, al menos 3 meses antes de la inclusión; historia de dolor torácico con ergometría, estudio de perfusión isotópica o ecocardiograma de estrés compatibles con isquemia o coronariografía con estenosis > 70% del diámetro luminal de un vaso epicárdico, sin valvulopatía grave. Como único criterio de exclusión se encontraba la negativa del paciente a participar en el estudio.

Se recogieron en el momento inicial variables demográficas, clínicas, de exploración física y de las pruebas complementarias realizadas. Se definió como electrocardiograma alterado la presencia de: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, onda Q patológica, desnivelación del segmento ST > 1 mm y onda T negativa en 2 o más derivaciones contiguas. Se definió cardiomegalia como un índice cardiotorácico > 0,5 en una radiografía de tórax posteroanterior realizada previamente.

Los pacientes recibieron tratamiento y seguimiento a criterio de sus cardiólogos responsables siguiendo las guías de práctica clínica de las sociedades científicas vigentes en cada momento^{11–13}. El estudio cumplió las recomendaciones de Helsinki para estudios médicos. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado para su inclusión y seguimiento.

El objetivo principal del estudio fue investigar la mortalidad total y cardiovascular. Para tal fin, se identificó el estado vital de cada paciente entre el 1 de junio de 2016 y el 31 de diciembre de 2016.

La búsqueda de información se realizó mediante historias clínicas, contacto con atención primaria o entrevista telefónica en los casos necesarios, para minimizar la pérdida de datos en el seguimiento. Las causas de mortalidad se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes fallecidos en el hospital y por datos aportados por los familiares o los médicos de atención primaria responsables de los fallecidos fuera del hospital. Se consideró como muerte de causa cardiovascular la causada por síndrome coronario agudo, síndrome aórtico agudo, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular. No se consultaron sistemáticamente los registros de defunción.

Las tasas de mortalidad total y cardiovascular de la muestra se calcularon para cada grupo etario, sexo y año hasta 2015, incluyendo en el denominador a todos los pacientes vivos y en el numerador a los fallecidos cada año de cada grupo de edad y sexo. Se calculó la tasa de mortalidad anual y de todo el periodo estudiado. Finalmente se compararon las tasas de mortalidad total y por causa cardiovascular de las poblaciones nacional, provincial y de la muestra estudiada, por grupos de edad, por años naturales y durante el periodo estudiado. Para ello, se solicitó al Instituto Nacional de Estadística¹ los microdatos nacionales de causa de mortalidad correspondientes al periodo estudiado, que un servicio externo de estadística analizó para el cálculo de tasas de mortalidad y de razones de mortalidad estandarizadas.

En cuanto al análisis estadístico, se comprobó el ajuste a la distribución normal de los datos cuantitativos con el test de Kolmogorov-Smirnov; se presentan los datos cuantitativos paramétricos como la media $\pm$ desviación estándar y los no paramétricos, como la mediana [intervalo intercuartílico, p25–p75]. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes. Se empleó el test de la t de Student o el de la U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas, según fuera apropiado, y el test de la χ^2 para comparaciones entre variables cualitativas, usando el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Se estudiaron las asociaciones univariantes de los parámetros basales con los de la mortalidad total y cardiovascular por medio del análisis de riesgos proporcionales de Cox. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para representar la mortalidad en el seguimiento de los subgrupos que resultaron predictores independientes. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Finalmente, se realizaron modelos multivariantes con el test de riesgos proporcionales de Cox. Se verificó el supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante un método gráfico (curvas

logaritmo menos logaritmo). Los modelos se ajustaron inicialmente por todas las variables que mostraron diferencias con $p < 0,15$. Se eliminaron variables sin significación estadística por el método de pasos hacia atrás, con lo que finalmente se incluyeron las variables predictoras independientes. Se presentan los resultados como *hazard ratio* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de cardiomegalia en radiografía de tórax no se incluyeron en el modelo final porque tenían más del 10% de valores perdidos. Asimismo, las variables de tratamiento médico no se incluyeron en el análisis final por la dificultad de eliminar los sesgos asociados. No obstante, se realizaron análisis adicionales incluyendo estas variables y las que tenían una tasa de valores perdidos $> 10\%$, por su importancia pronóstica en la literatura científica.

Se empleó el *software* IBM SPSS Statistics, Version 21.0 (IBM Corp.; Armonk, Nueva York).

RESULTADOS

Características basales

Se incluyó a 1.268 pacientes, con una mediana de edad de 68 [60-74] años. Casi 3 de cada 4 pacientes incluidos eran varones (73%). La mediana de tiempo desde el evento coronario basal hasta la inclusión fue 24 [6-63] meses.

Se revascularizó antes de la inclusión a 512 pacientes (40,5%). La mayoría de los pacientes (81,7%) se encontraban asintomáticos en el momento del reclutamiento. El porcentaje de pacientes con evento coronario agudo previo fue elevado (1.051 [82,8%]). En cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular al inicio del estudio, en torno a un tercio de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y más de la mitad, hipertensión arterial. El valor medio de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad fue 119 ± 33 mg/dl. El 44% de la muestra tenía antecedentes de tabaquismo. A la inclusión recibían tratamiento antitrombótico 1.225 pacientes (96,6%), 65 de ellos (5,1%), anticoagulación oral. La tasa de pacientes tratados con estatinas fue del 66%. En la [tabla 1](#) se recogen las características basales de la muestra.

Mortalidad en el seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 11,2 [4-15] años (seguimiento máximo, 17 años), con un periodo de observación de 12.612 pacientes-año y solo 2 pacientes perdidos. Fallecieron en el seguimiento 629 pacientes (el 49% del total); 252 pacientes (el 40% de los fallecidos) murieron por causa no cardiovascular, mientras que 186 muertes se debieron a causa cardiovascular (el 30% de las muertes). En 191 casos (el 30% de los fallecidos) no se pudo determinar la causa del fallecimiento. Las probabilidades de supervivencia fueron del 92, el 80, el 67, el 56 y el 45% a los 3, 6, 9, 12 y 15 años de seguimiento respectivamente.

Predictores de la mortalidad total

Según los resultados del análisis univariable, los pacientes fallecidos tenían significativamente más edad, presentaban con mayor frecuencia hipertensión arterial, DM2, fibrilación auricular (FA) y tenían mayores presión arterial sistólica y FC basal. Tener mayor FEVI y haber sido revascularizado antes se asociaron con menor mortalidad en el seguimiento por análisis univariable. Además, los pacientes fallecidos tenían con mayor frecuencia inicialmente angina de pecho en grado funcional $\geq$ II, electrocardiograma basal alterado y cardiomegalia en la radiografía de tórax. Recibir tratamiento anticoagulante, diuréticos e inhibidores

de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonista del receptor de la angiotensina II se asoció con mayor mortalidad por todas las causas en el análisis univariable. Sin embargo, el tratamiento con antiagregantes, bloqueadores beta y estatinas se asoció con menor mortalidad en el seguimiento. Los resultados del análisis univariable se muestran en la [tabla 1](#).

Las variables que se asociaron de manera independiente con la mortalidad total por análisis multivariable fueron: edad, DM2, tabaquismo activo, FC basal, alteraciones en el electrocardiograma basal o FA diagnosticada ([tabla 2](#), [figura 1](#)). En un análisis adicional se incluyó el tratamiento médico y se observó una asociación independiente del tratamiento diurético con la mortalidad (HR = 1,78; IC95%, 1,42-2,22; $p < 0,001$). Asimismo, pese a que la FEVI presenta una tasa de valores perdidos mayor del 10% (por lo cual no se incluyó en el análisis final), un análisis adicional demostró su asociación independiente con la mortalidad (HR = 0,99; IC95%, 0,98-0,99; $p = 0,008$).

Predictores de mortalidad cardiovascular

En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular, las variables asociadas en el análisis univariable fueron: la angina de pecho en grado funcional $\geq$ II; haber tenido un síndrome coronario agudo, DM2, hipertensión arterial o FA, y las mayores edad o FC basal. Además, presentar alteraciones en el electrocardiograma basal o cardiomegalia en la radiografía de tórax también se asociaron con mayor mortalidad por causa cardiovascular. Por su parte, una mayor presión arterial diastólica en la primera visita, el sexo varón, una mayor FEVI y haber sido revascularizado antes de la inclusión se asociaron con menor mortalidad cardiovascular en el seguimiento. Recibir tratamiento diurético, anticoagulación oral o con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonista del receptor de la angiotensina II también se asoció con mayor mortalidad cardiovascular en el análisis univariable. Por el contrario, los pacientes que recibían tratamiento con antiagregantes, estatinas y bloqueadores beta tuvieron menor mortalidad cardiovascular que quienes no lo recibían.

En el modelo multivariable final, las variables asociadas de manera independiente con mayor mortalidad de causa cardiovascular fueron: la mayor edad, la mayor FC basal, tener DM2, angina de pecho en grado funcional $\geq$ II o FA y las alteraciones en el electrocardiograma ([tabla 2](#), [figura 2](#)).

Tras análisis adicionales, se demostró una asociación independiente del tratamiento diurético con la mortalidad cardiovascular (HR = 2,58; IC95%, 1,81-3,69; $p < 0,001$); por el contrario, no se observó influencia de la FEVI en la mortalidad por dicha causa en el seguimiento (HR = 1,00; IC95%, 0,99-1,01; $p = 0,55$).

Comparación con la población general española

La tasa bruta de mortalidad anual de nuestra población durante todo el seguimiento fue 47,81/1.000 pacientes/año. Una población diseñada con la misma distribución por edad y sexo a la que se aplicaron las tasas de mortalidad de la población general ajustadas por año obtenidas del Instituto Nacional de Estadística presentó una tasa de mortalidad total de 36,29/1.000 personas/año. La razón de mortalidad estandarizada fue 1,31 (IC95%, 1,21-1,41).

La tasa anual de mortalidad por causa cardiovascular de nuestra población se situó en 15,25 frente a 6,94/1.000 habitantes/año de una población con similar distribución de edad y sexo a la que se aplicaron las tasas de mortalidad cardiovascular de la población general española en dicho periodo. La razón de mortalidad estandarizada resultó en 2,19 (IC95%, 1,88-2,50).

Los resultados por grupos etarios, sexo y año se representan en la [figura 3](#), la [figura 4](#) y la [figura 5](#).

Tabla 1

Características basales de la serie y predictores de mortalidad total y cardiovascular en el análisis univariable

Variable	Total (n=1.268)	Vivos (n=637)	Muerte de causa CV (n=186)	Total de muertes (n=629)	Mortalidad total, HR (IC95%)	p	Mortalidad CV, HR (IC95%)	p
Edad (años)	66,7 ± 10,0	62,5 ± 10,5	72,1 ± 8,0	71,1 ± 8,1	1,08 (1,07-1,09)	<0,001	1,10 (1,08-1,12)	<0,001
Varones	931 (73,4)	481 (75,5)	117 (62,9)	449 (71,4)	0,85 (0,72-1,01)	0,07	0,59 (0,44-0,79)	<0,001
DM2	394 (31,0)	156 (24,5)	80 (43,2)	238 (37,8)	1,66 (1,41-1,95)	<0,001	2,05 (1,53-2,74)	<0,001
HTA	697 (55,0)	325 (51,0)	114 (61,6)	371 (59,0)	1,27 (1,08-1,49)	0,003	1,38 (1,03-1,86)	0,03
cLDL (mg/dl)	119 ± 33	121,7 ± 33	119,3 ± 32	116,3 ± 33	1,00 (0,99-1,00)	0,06	1,00 (0,99-1,01)	0,9
Tabaquismo activo	83 (6,5)	46 (7,2)	9 (4,9)	37 (5,9)	0,74 (0,52-1,03)	0,07	0,55 (0,28-1,08)	0,08
Exfumadores	462 (36,4)	255 (40)	49 (26,5)	207 (32,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,004	0,58 (0,42-0,80)	0,001
SCA previo	1.051 (82,8)	517 (81,1)	162 (87,0)	533 (84,7)	1,18 (0,95-1,47)	0,13	1,42 (0,93-2,18)	0,11
SCACEST previo	528 (41,6)	252 (39,6)	90 (48,4)	276 (43,9)	1,19 (1,02-1,40)	0,03	1,41 (1,06-1,88)	0,02
SCASEST previo	523 (41,2)	265 (41,6)	72 (38,7)	257 (40,8)	0,93 (0,79-1,09)	0,37	0,86 (0,64-1,15)	0,30
Angina + isquemia documentada	150 (11,8)	86 (13,5)	18 (9,7)	64 (10,2)	0,81 (0,63-1,05)	0,11	0,78 (0,48-1,26)	0,31
Revascularización previa	512 (40,5)	281 (44,1)	61 (33,0)	231 (36,7)	0,75 (0,64-0,89)	0,001	0,63 (0,46-0,85)	0,003
Revascularización previa percutánea	361 (28,5)	211 (33,1)	36 (19,3)	149 (23,7)	0,66 (0,55-0,80)	<0,001	0,52 (0,36-0,75)	0,001
CABG previa	174 (13,7)	80 (12,6)	27 (14,5)	94 (14,9)	1,18 (0,94-1,46)	0,15	1,12 (0,75-1,69)	0,58
FEVI (%)	56 ± 13,0	58,6 ± 12,1	54,7 ± 15,1	53,0 ± 14,5	0,98 (0,97-0,98)	<0,001	0,98 (0,97-1,00)	0,009
FC basal (lpm)	67,6 ± 11	66,6 ± 11	70,1 ± 12	68,8 ± 11,5	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
PAS basal (mmHg)	129,4 ± 15	127,9 ± 16	130,8 ± 13	130,9 ± 15	1,01 (1,00-1,01)	0,002	1,01 (1,00-1,02)	0,15
PAD basal (mmHg)	74,1 ± 8	74,3 ± 8	72,8 ± 8	73,8 ± 9	0,99 (0,99-1,00)	0,20	0,98 (0,97-1,00)	0,03
FA	69 (5,4)	12 (1,9)	21 (12,5)	57 (9,0)	2,73 (2,08-3,59)	<0,001	3,49 (2,23-5,47)	<0,001
Angina de pecho en GF ≥ II	232 (18,3)	49 (7,9)	51 (27,6)	126 (20,1)	1,95 (1,58-2,40)	<0,001	1,98 (1,43-2,73)	<0,001
ECG alterado	771 (60,8)	354 (55,6)	127 (68,6)	417 (66,3)	1,59 (1,34-1,88)	<0,001	2,02 (1,45-2,82)	<0,001
Cardiomegalia	119 (9,4)	34 (5,3)	30 (16,2)	85 (13,5)	2,56 (2,03-3,23)	<0,001	2,82 (1,90-4,20)	<0,001
Antiagregación	1.160 (91,5)	601 (94,4)	158 (84,9)	559 (88,7)	0,52 (0,41-0,67)	<0,001	0,39 (0,26-0,59)	<0,001
Anticoagulación oral	65 (5,1)	17 (2,7)	21 (11,4)	47 (7,5)	2,46 (1,83-3,32)	<0,001	3,74 (2,37-5,91)	<0,001
Bloqueadores beta	807 (63,5)	429 (67,5)	99 (54,0)	378 (60,3)	0,79 (0,68-0,93)	0,005	0,62 (0,46-0,82)	0,001
Estatinas	838 (66,0)	448 (80,7)	114 (61,3)	390 (62,0)	0,68 (0,58-0,80)	<0,001	0,67 (0,50-0,89)	0,007
Nitratos	853 (67,4)	405 (63,7)	145 (78,9)	447 (71,2)	1,00 (0,84-1,20)	0,82	1,89 (1,33-2,69)	<0,001
IECA/ARA-II	510 (40,2)	218 (34,2)	90 (49,0)	289 (46,3)	1,44 (1,23-1,68)	<0,001	1,64 (1,22-2,21)	0,001
Diuréticos	342 (27,0)	122 (19,3)	77 (42,2)	220 (35,1)	2,06 (1,75-2,43)	<0,001	2,60 (1,94-3,49)	<0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización coronaria; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GF: grado funcional; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante del presente estudio es la elevada mortalidad total y por causa cardiovascular de una cohorte española contemporánea de pacientes con CIC, significativamente mayor que la de la población general española de iguales edad y sexo.

Estudios previos que analizaron la mortalidad de la CIC, bien observacionales, bien análisis *post hoc* de ensayos clínicos^{4,14-18} observaron, en general, tasas de mortalidad total en torno a 15,5-35,5/1.000 pacientes/año, menores que las de la muestra, y de mortalidad cardiovascular en torno a 4,6-20,0/1.000 pacientes/año, similares a las observadas en el presente trabajo. Tan solo el estudio BEAUTIFUL¹⁹, que incluyó a pacientes con FEVI deprimida, halló una tasa de mortalidad superior.

Tres posibles razones, entre otras, pueden explicar la mayor mortalidad total de la presente serie. En primer lugar, las poblaciones son diferentes en cuanto a características basales, tratamiento médico y tasa de revascularización. Así, en el estudio CORONOR, que mostró una tasa de mortalidad similar a la de la población general, más baja que la de este trabajo (33/1.000 pacientes/año) pese a su similar distribución de edad y factores de riesgo cardiovascular, la proporción de pacientes con síndrome coronario agudo previo era menor (el 62 frente al 83%), con el 99% de los pacientes ya revascularizados¹⁶, frente al 40,5% de

esta muestra. Además, la tasa de mortalidad total hallada en este estudio también es superior a la del estudio español BARIHD¹⁷, 32,5 muertes/1.000 pacientes/año. Cabe destacar a este respecto el mejor control lipídico y de presión arterial de la población de dicho grupo, así como unas mayores tasas de revascularización y de empleo de estatinas (el 87 frente al 66%). Los diferentes momentos históricos de reclutamiento podrían tener relación con las diferentes características basales y, en consecuencia, la mortalidad total de ambas muestras. Por último, también en el subgrupo de pacientes con CIC del registro REACH¹⁸ se observó una tasa de mortalidad total menor (28,5/1.000 pacientes/año). Esta serie presentaba características demográficas similares a las de la muestra, pero la tasa de evento isquémico previo fue menor (59%) y la tasa de revascularización percutánea (42%) y quirúrgica (32%), mayor. Además, los pacientes incluidos presentaban mayor tasa de tratamiento con estatinas (79%) e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II (71%).

En segundo lugar, el seguimiento medio de estos estudios en ningún caso supera los 5 años. Posiblemente el amplio seguimiento de la serie haya permitido una estimación más precisa de la mortalidad a largo plazo.

Por último, no se pueden descartar variaciones geográficas de la tasa de mortalidad total; el estudio REACH observó diferencias en

Tabla 2

Predictores independientes de mortalidad total y cardiovascular en los modelos multivariados finales

Variable	Tasa de eventos, n/N (%) [*]		HR (IC95%)	p
	Presente	Ausente		
<i>Mortalidad total</i>				
Edad			1,08 (1,07-1,11)	< 0,001
DM2	238/394 (60,4)	391/872 (44,8)	1,36 (1,14-1,63)	< 0,001
Tabaquismo activo	37/83 (44,5)	592/1.181 (50)	1,85 (1,31-2,80)	0,001
FC basal			1,01 (1,00-1,02)	< 0,001
ECG alterado	409/759 (53,8)	220/507 (43,3)	1,23 (1,02-1,49)	0,027
FA	57/69 (82,6)	572/1.197 (47,7)	1,61 (1,22-2,14)	0,001
Cardiomegalia	85/119 (71,4)	478/1.007 (47,5)	1,81 (1,39-2,35)	< 0,001
<i>Mortalidad de causa cardiovascular</i>				
Edad			1,09 (1,07-1,11)	< 0,001
DM2	81/394 (20,5)	105/872 (12,04)	1,61 (1,19-2,18)	0,002
FC basal			1,02 (1,00-1,03)	0,003
Angina de pecho en GF ≥ II	51/232 (21,9)	135/1.034 (13,0)	1,67 (1,19-2,35)	0,003
FA	25/69 (36,2)	161/1.197 (13,4)	2,03 (1,27-3,24)	0,003
ECG alterado	128/759 (16,8)	58/495 (11,7)	1,60 (1,14-2,25)	0,006

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; GF: grado funcional; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^{*} Número de eventos/número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente.

mortalidad y eventos cardiovasculares entre distintas regiones del mundo²⁰, y en España se han descrito también variaciones regionales en la mortalidad por enfermedad coronaria²¹.

En cuanto a la mortalidad cardiovascular, llama la atención que en la muestra tan solo el 30% de las defunciones fueron por causa cardiovascular, mientras estudios como el BARIHD¹⁷ o el REACH¹⁸ presentaron el 64 y el 56% respectivamente. A este respecto, cabe destacar que el 30% de las muertes en esta población fueron de causa desconocida, y una parte importante podría ser de causa cardiovascular, lo cual habría arrojado proporciones de muertes de causa cardiovascular similares a las de los estudios citados. De hecho, estudios previos han atribuido a mortalidad cardiovascular los fallecimientos de causa desconocida¹⁸.

Nuestra población, sin embargo, tiene una distribución por edad y sexo similar a la obtenida en otros estudios que analizaron la prevalencia de la CIC en España: los registros TRECE²² y REPAR²³,

que analizaron las características basales de pacientes con CIC en España, mostraron una media de edad de 67 años y, respectivamente, un 71 y un 80% de varones, similar a los 66,7 años y el 73% de varones en la población del presente estudio. Sin embargo, la tasa de revascularización previa de esta población es inferior a la de dichos estudios (el 40 frente al 70 y el 57% en los registros TRECE y REPAR), en probable relación con el diferente momento de inclusión de los pacientes, pues la tasa de revascularización es mayor cuanto más reciente sea el reclutamiento. Asimismo, las tasas de tratamiento con estatinas y bloqueadores beta a la inclusión en el presente estudio son bajas para los estándares actuales, pero reflejan la práctica habitual en aquel momento.

En esta población se ha observado una mayor mortalidad en el seguimiento a largo plazo, asociada con variables basales como la DM2, el tabaquismo, la FC basal, la FA o la edad. Aunque en el análisis univariable los pacientes fumadores activos y exfumadores

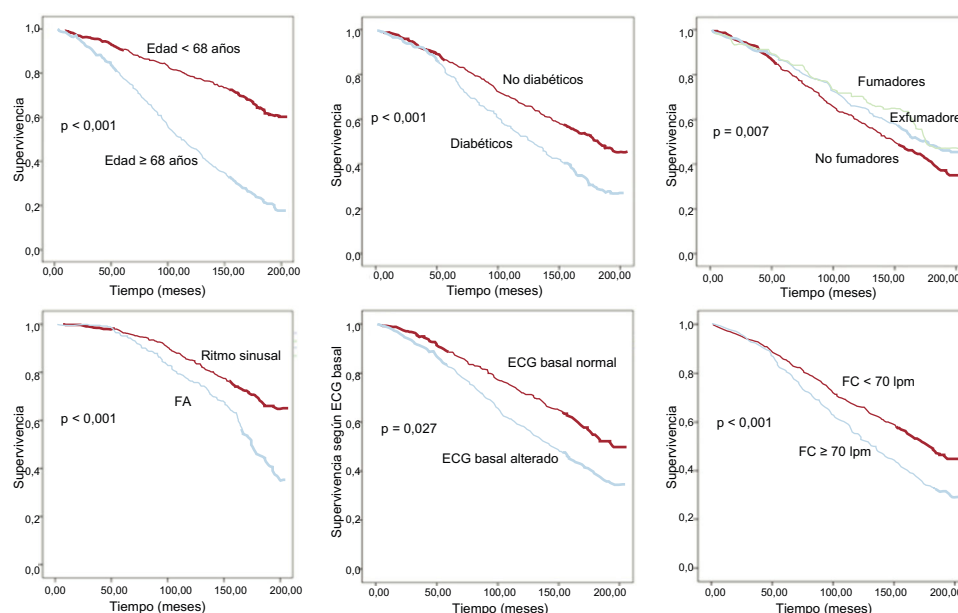


Figura 1. Curvas de supervivencia total según las variables asociadas de manera independiente con la mortalidad total. Valores numéricos dicotomizados a nivel de la mediana. ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca.

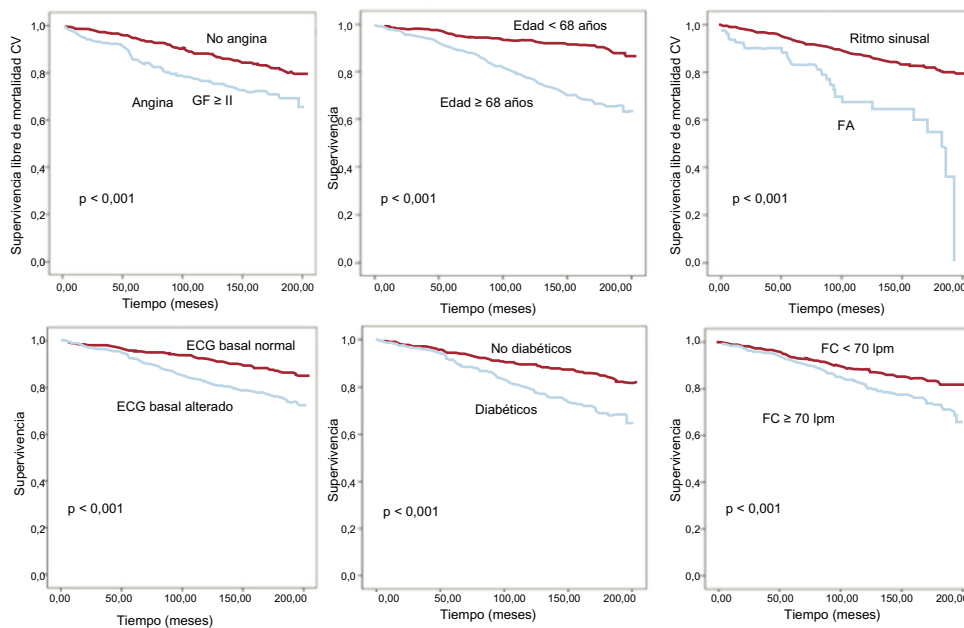


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de mortalidad CV para variables asociadas de manera independiente con este evento. Valores numéricos dicotomizados a nivel de la mediana. CV: cardiovascular; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; GF: grado funcional.

tuvieron menos mortalidad, tras ajustar por los factores de confusión en el análisis multivariable, el tabaquismo activo se demostró predictor independiente de mortalidad total. Múltiples estudios previos han confirmado estas asociaciones^{3,16–20,24,25}, pero en España no se había refrendado la relación entre estos factores y una mayor mortalidad total en el seguimiento a largo plazo.

La angina se mostró predictora independiente de mortalidad cardiovascular, lo que confirma los resultados de estudios previos, como el registro CLARIFY²⁶. Sin embargo, registros como el REACH mostraron relación débil entre la angina y la mortalidad cardiovascular¹⁹.

El electrocardiograma basal alterado también se asoció significativamente con mayor mortalidad total y cardiovascular en el seguimiento de esta población. Estudios previos hallaron asociación independiente con una mayor mortalidad total incluso en población general con alteraciones en el electrocardiograma basal²⁷.

Por otra parte, la cardiomegalia en la radiografía de tórax se asoció en el análisis univariable con la mortalidad total y cardiovascular, algo relevante en el contexto histórico del reclutamiento, en el que había poco acceso a pruebas de imagen cardiaca. Pese a la innegable asociación con la insuficiencia

cardiaca, la cardiomegalia no se asocia de forma fiable con la FEVI y se podría considerar marcador independiente de mal pronóstico a largo plazo, como se ha visto en otros trabajos²⁸.

Finalmente, cabe destacar la influencia en la mortalidad de determinados tratamientos médicos: aquellos con estrecha relación con la insuficiencia cardiaca, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, se asociaron con mayor mortalidad en el seguimiento con el análisis univariable, mientras que fármacos actualmente consolidados para el tratamiento de la CIC, como las estatinas y los antiagregantes, se asociaron con menor mortalidad. Sin embargo, tan solo recibir diuréticos mostró relación independiente con la mortalidad en análisis adicionales en los que se incluyeron las variantes de tratamiento médico, en probable relación con la presencia de insuficiencia cardiaca subyacente.

Llama la atención que 5 de los 6 factores predictores independientes de mortalidad cardiovascular y total sean compartidos. Este hecho parecería lógico si la mayoría de las muertes fueran de causa cardiovascular, pero no ha sido así en el presente estudio, aunque, como se ha señalado, es imposible descartar con certeza que la proporción de muertes de causa cardiovascular fuera realmente mayor que la detectada.

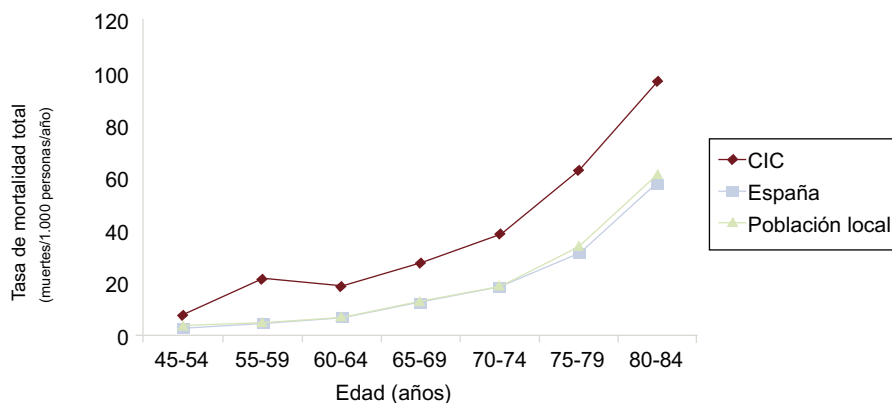


Figura 3. Tasa de mortalidad por todas las causas en esta población comparada con la población española y local según grupos de edad. CIC: cardiopatía isquémica crónica.

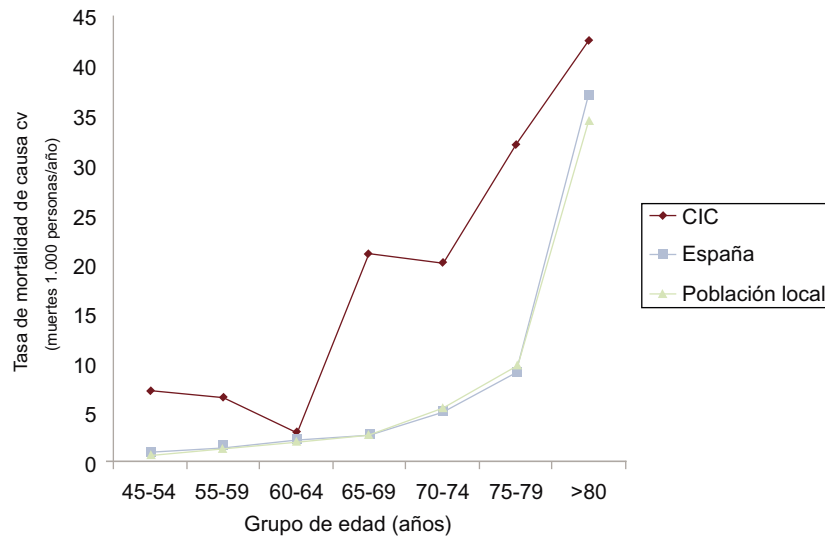


Figura 4. Tasa de mortalidad de causa CV en esta población y en la población española y local según grupos de edad. CIC: cardiopatía isquémica crónica; CV: cardiovascular.

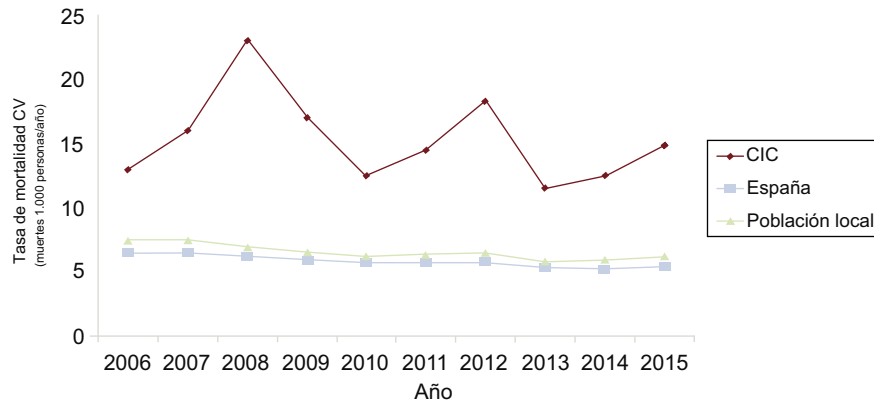


Figura 5. Evolución de la tasa de mortalidad de causa CV en esta población comparada con una población de iguales edad y sexo, a la que se aplican las tasas de mortalidad CV del Instituto Nacional de Estadística en esos periodos. CIC: cardiopatía isquémica crónica; CV: cardiovascular.

Limitaciones y fortalezas

El presente estudio tiene limitaciones. Al tratarse de un estudio unicéntrico, la generalización de los hallazgos obtenidos se debe hacer con cautela pese a que las características basales halladas son similares a las mostradas por registros sobre CIC en España. El extenso periodo de seguimiento hace difícil asegurar que durante el seguimiento se prescribieran los tratamientos médicos registrados inicialmente. Los datos sobre la FEVI han de tomarse con cautela, ya que la tasa de valores perdidos fue $> 10\%$. Otra limitación de la muestra es que no se incluyeron en el reclutamiento inicial variables que podrían influir en el pronóstico, como función renal, ingresos previos por insuficiencia cardíaca, cifras de hemoglobina o leucocitos absolutos. La tasa de mortalidad de causa desconocida fue del 30%, pese a los esfuerzos de los investigadores, lo que puede limitar la fiabilidad de los datos obtenidos sobre la mortalidad de causa cardiovascular.

Finalmente, al comparar las tasas de mortalidad con las de la población española, los datos disponibles solo permiten un ajuste por edades, sexo y año, pero no se puede tener en cuenta otros factores posiblemente relevantes.

El presente estudio tiene varias fortalezas. La principal gira en torno a que es el seguimiento más largo de una muestra amplia con CIC descrito en España, lo cual ha permitido un gran número de eventos que proporcionan potencia estadística suficiente para el análisis. Por otro lado, los eventos han sido verificados y adjudicados por los investigadores, lo que evita las incertidumbres que implica el análisis de bases de datos administrativas.

CONCLUSIONES

En esta muestra de pacientes con CIC, obtenida de la práctica clínica habitual, la probabilidad de supervivencia a los 12 años fue del 56%, significativamente menor que la de la población española de similar distribución por edad y sexo. Variables clínicas podrían identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad en el seguimiento.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La mejora en el tratamiento del síndrome coronario agudo ha aumentado la prevalencia de la cardiopatía isquémica estable.
- La tasa de mortalidad de estos pacientes ha sido similar a la de la población general en estudios previos realizados en otros países y en los grupos placebo de ensayos clínicos. Estos trabajos han permitido definir variables asociadas con mayor mortalidad.
- Sin embargo, no existen estudios observacionales contemporáneos que investiguen la mortalidad a muy largo plazo de los pacientes con esta enfermedad de la práctica clínica diaria en España.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se trata del estudio centrado en el pronóstico de la cardiopatía isquémica estable con mayor periodo de seguimiento en nuestro entorno.
- La tasa de mortalidad anual de los pacientes que presentan cardiopatía isquémica estable resultó significativamente superior a la de la población general.
- Determinadas variables clínicas basales podrían ayudarnos a estratificar el riesgo de mortalidad en el seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad de España por edad, sexo y año. Disponible en: www.ine.es. Consultado 5 Jun 2017.
2. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:691–699.
3. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1990;82:1629–1646.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. Courage trial. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.
5. Nishiyama S, Kato K, Nakanishi S, et al. Long-term prognosis in 990 medically treated Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 1993;34:539–550.
6. Breeman A, Timmer J, Ottervanger J, et al. Long-term follow-up after invasive approach of coronary artery disease in daily practice. *Int J Cardiol*. 2005;105:186–191.
7. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboyes T, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:294–299.
8. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, et al. Prognostic Value of Resting Heart Rate in a Broad Population of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Prospective Single-Center Cohort Study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1270–1280.
9. Ruiz M, Romo E, Mesa D, et al. Prognostic impact of baseline low blood pressure in hypertensive patients with stable coronary artery disease of daily clinical practice. *J Clin Hypertens*. 2012;14:537–546.
10. Ruiz M, Ogayar C, Romo E, et al. Long-term survival in elderly patients with stable coronary disease. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:774–782.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–1381.
12. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149–158.
13. Fernández Palomeque C, Bardají Mayor JL, Concha Ruiz M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:967–996.
14. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. The PEACE trial investigators. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058–2068.
15. Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E, et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. *Eur Heart J*. 2006;27:796–801.
16. Bauters C, Deneve M, Tricot O, et al. Prognosis of Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the CORONOR Study). *Am J Cardiol*. 2014;113:1142–1145.
17. Vidal R, Otero F, Franco M, et al. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. *Int J Cardiol*. 2013;167:442–450.
18. Eisen A, Deepak L, Bhatt P, et al. Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004080.
19. Fox K, Ford I, Steg G, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;9641:817–821.
20. Wilson P, D'Agostino R, Bhatt DL. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695–703.
21. Boix R, Aragonés N, Medrano J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease in 50 Spanish Provinces. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:850–856.
22. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, et al. Control of Risk Factors and Treatment of Patients with Coronary Heart Disease: The TRECE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807–811.
23. Cordero A, Galve E, Bertomeu V, et al. Trends in Risk Factors and Treatments in Patients with Stable Ischemic Heart Disease Seen at Cardiology Clinics between 2006 and 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:401–407.
24. Zafir B, Jaffe R, Rubinshtein R, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term mortality in patients presenting for coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2017;119:1141–1145.
25. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-Sr/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327–1334.
26. Steg G, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1651–1659.
27. Badheka AO, Patel N, Tuliani TA, et al. Electrocardiographic abnormalities and reclassification of cardiovascular risk: insights from NHANES-III. *Am J Med*. 2013;126:319–326.
28. Jaulent L, Consuegra L, Vicente M, et al. Importancia de la presencia de cardiomegalia en el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. *Emergencias*. 2015;27:294–300.