

## Editorial

## Tratamiento conservador en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST: una entidad mal definida



## Medically-managed Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes: An Ill-defined Entity

Fabio Rigamonti, Murat Cimci y Marco Roffi\*

Division of Cardiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Suiza

Historia del artículo:

On-line el 7 de junio de 2017

La coronariografía temprana seguida de una revascularización coronaria si procede, es el tratamiento recomendado para la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Mientras que los resultados clínicos de los pacientes tratados con revascularización coronaria (generalmente percutánea) se han descrito ampliamente, las características y los resultados de los pacientes a los que no se practica una coronariografía o que reciben un tratamiento conservador después de realizarla no están tan bien definidos. Desde esta perspectiva, Bueno et al.<sup>1</sup> han investigado los resultados clínicos de los pacientes con SCASEST tratados exclusivamente con fármacos (en comparación con los tratados con revascularización coronaria) en el estudio EPICOR (*long-term follow-up of anti-thrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients*). El EPICOR es un registro prospectivo internacional, en el que se incluyó a 10.568 pacientes con síndrome coronario agudo (con y sin elevación del segmento ST) en el momento del alta del hospital que fueron objeto de seguimiento durante 2 años. La inclusión de pacientes se realizó en el norte, el sur y el este de Europa, así como en Latinoamérica, entre septiembre de 2010 y marzo de 2011. De los 5.591 pacientes con SCASEST incluidos, no se trató con revascularización coronaria a 2.306 (41,2%) y los autores los definieron como grupo de tratamiento exclusivamente farmacológico. Estos pacientes correspondían a 3 entidades diferentes: a) pacientes a los que no se practicó una coronariografía (CG-) (n = 1.186 [21,2%]); b) pacientes a los que se practicó una coronariografía y no sufrían una enfermedad coronaria significativa (CG+ EC-) (n = 451 [8,1%]); c) pacientes a los que se practicó una coronariografía que mostró enfermedad coronaria significativa, pero a los que no se trató con revascularización coronaria (CG+ EC+) (n = 669 [12%]). La enfermedad coronaria significativa se definió como la presencia de al menos 1 arteria con estenosis > 50%, aunque los investigadores mencionaron que el uso de un umbral de estenosis del 70% para definir la enfermedad coronaria significativa

no había modificado significativamente los resultados del estudio (datos no presentados por los investigadores).

No es de extrañar que la mortalidad a 2 años fuera mayor entre los pacientes en tratamiento exclusivamente farmacológico que en los revascularizados (el 11,0 frente al 4,4% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Entre los pacientes tratados solo con medicación, la mortalidad más baja se observó en el grupo de CG+ EC- (4,1%), seguido del de CG+ EC+ (9,3%), mientras que los pacientes con CG- tuvieron una mortalidad más alta (14,6%) ( $p = 0,001$ ). Evidentemente, las 3 poblaciones de pacientes que formaban el grupo de tratamiento exclusivamente farmacológico diferían sustancialmente entre sí. Respecto a las características basales, se observaron diferencias significativas en prácticamente todos los parámetros, la mayoría de las cuales se debían a los pacientes con CG+ EC-, que tenían menos riesgo. Tomando como grupo de referencia el de pacientes a los que se practicó revascularización coronaria y tras aplicar un ajuste respecto a las covariables de la puntuación de riesgo EPICOR, la pertenencia al grupo de CG+ EC- no mostró una asociación significativa con la mortalidad a los 2 años (*hazard ratio* [HR] = 0,68; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,21-2,21), mientras que tanto el grupo de CG+ EC+ (HR = 1,90; IC95%, 1,23-2,95) como el de CG- (HR = 1,81; IC95%, 1,23-2,95) se asociaron con un aumento de la mortalidad.

En las guías de práctica clínica no se ha adoptado una indicación en favor o en contra del tratamiento exclusivamente farmacológico del SCASEST, pero sí hay una postura clara (indicación de clase I) a favor de una estrategia invasiva en vez de un enfoque conservador<sup>2</sup>. La decisión en cuanto a la forma de tratar a los pacientes después de una coronariografía se deja al criterio del médico encargado del tratamiento. Este enfoque sigue el diseño de los ensayos de comparación del tratamiento invasivo con el tratamiento conservador en los SCASEST, en los que los investigadores podían decidir revascularizar o no a los pacientes del grupo de tratamiento invasivo (si bien generalmente se fomentaba la revascularización) y, en caso de revascularización, podían optar por proponer al paciente una intervención coronaria percutánea o una operación de revascularización coronaria<sup>3,4</sup>. El estudio EPICOR mostró una alta tasa de uso de la estrategia invasiva, ya que se realizó una coronariografía (CG+) a un 78,8% de los pacientes. Esta alta prevalencia de la estrategia invasiva se vio favorecida por el hecho de que un 70% de los hospitales participantes en el EPICOR

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.046>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:817-824.

\* Autor para correspondencia: Interventional Cardiology Unit, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Ginebra 14, Suiza.

Correo electrónico: [marco.roffi@hcuge.ch](mailto:marco.roffi@hcuge.ch) (M. Roffi).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.018>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

disponían de un laboratorio de hemodinámica en el propio centro (aunque no se indicó el número total de pacientes incluidos en centros con laboratorio de hemodinámica). Así pues, es posible que no sea representativo de la realidad de muchos de los países incluidos en el estudio. Por consiguiente, la existencia de un laboratorio de hemodinámica en el propio centro se identificó en el estudio EPICOR como principal factor relacionado con la realización de una coronariografía en el análisis multivariable (*odds ratio* [OR] = 46,76; IC95%, 22,40-97,58). Se observaron diferencias importantes por lo que respecta al uso de la estrategia invasiva en los distintos continentes: tomando Europa occidental (norte) como referencia en el análisis multivariable, la realización de una coronariografía obtuvo solo OR = 0,04 (IC95%, 0,02-0,11) en Latinoamérica y OR = 0,15 (IC95%, 0,06-0,35) en la Europa del este.

Las guías actuales no solo recomiendan una estrategia invasiva frente al enfoque conservador en el SCASEST, sino que aportan también una orientación respecto al tiempo máximo recomendado que debe transcurrir entre el inicio de los síntomas y la coronariografía. Mientras que para la mayoría de los pacientes con un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST el periodo máximo recomendado es de 24 h, para los pacientes con criterios de muy alto riesgo (inestabilidad hemodinámica o *shock* cardiogénico, dolor torácico recurrente o continuo y refractario al tratamiento médico, arritmias con peligro para la vida o parada cardíaca, complicaciones mecánicas del infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda asociada con el síndrome coronario agudo o alteraciones dinámicas recurrentes de la onda ST-T, en especial la elevación del segmento ST), es necesario un tratamiento como el del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con una coronariografía en el plazo de 2 h<sup>2</sup>. Por último, para los pacientes sin elevación de la troponina, el margen para realizar una angiografía coronaria es de 72 h (si hay otros factores de riesgo adicionales) o puede optarse por una estrategia conservadora (con o sin una prueba de esfuerzo). Dado que en el estudio EPICOR no se indicó el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la coronariografía, no es posible abordar este aspecto del cumplimiento de lo establecido en las guías.

Según lo indicado por las medicaciones prescritas al alta, las pautas de tratamiento farmacológico basadas en la evidencia se ofrecieron ampliamente en todas las categorías de pacientes, tanto si habían sido revascularizados como si no. Si se excluye a los pacientes con CG+ EC-, para quienes administrar una pauta de tratamiento preventivo para la enfermedad coronaria puede ser cuestionable, el porcentaje de pacientes que recibieron medicación basada en la evidencia fue alto en todos los grupos (revascularización coronaria, CG-, CG+ EC+): > 90% con ácido acetilsalicílico, > 70% con inhibidores de P2Y<sub>12</sub>, > 85% con estatinas, > 80% con bloqueadores beta y > 70% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Dado que la inclusión de los pacientes se realizó entre 2010 y 2011, periodo en el que se estaba introduciendo el prasugrel en el mercado y el ticagrelor no se había autorizado aún en la mayoría de los países, es comprensible que la inmensa mayoría de los pacientes recibieran clopidogrel como inhibidor de P2Y<sub>12</sub>.

¿El aumento de la mortalidad que se observó en los pacientes con CG- o con CG+ EC+ del estudio EPICOR tenía relación con la inadecuada restricción de coronariografías y revascularizaciones respectivamente? Probablemente no, teniendo en cuenta la prevalencia favorable de la estrategia invasiva, así como la gran adherencia a otros tratamientos basados en la evidencia. Sin embargo, esta pregunta continuará sin tener una respuesta definitiva, ya que en el estudio EPICOR no se estudiaron los motivos de que no se realizaran la angiografía a los pacientes con CG- y la revascularización coronaria a los pacientes con CG+ EC+.

Se ha descrito en múltiples ocasiones un aumento de la mortalidad de los pacientes con SCASEST entre los pacientes

tratados de manera conservadora sin coronariografía. En el *French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (FAST-MI), se identificó el uso de una estrategia conservadora frente al enfoque invasivo como un factor independiente predictivo de la mortalidad a corto y largo plazo (a los 30 días, HR = 3,19; IC95%, 1,79-5,67; a 1 año, HR = 2,28; IC95%, 1,60-3,26; a 5 años, HR = 1,63; IC95%, 1,28-2,07)<sup>5</sup>. De modo análogo, un análisis del ensayo TRILOGY ACS (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) puso de manifiesto que los pacientes con SCASEST a los que se practicaba una coronariografía tenían a los 30 meses unas tasas del objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus menores (el 12,8 frente al 16,5%; HR = 0,63; IC95%, 0,53-0,75) que los pacientes a los que no se practicó una coronariografía<sup>6,7</sup>. Un subanálisis del estudio CRUSADE (*Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes*) ha descrito claramente el uso paradójico de la coronariografía en el SCASEST: los pacientes con mayor probabilidad de tener una enfermedad coronaria grave son los que de menor probabilidad de que se les realizara un cateterismo cardíaco<sup>8,9</sup>.

Por lo que respecta al grupo de pacientes a los que se realizó una coronariografía pero no fueron revascularizados (CG+ EC+), 2 análisis de subgrupos recientes de los ensayos SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*) y EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes*) han descrito que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad coronaria significativa no fueron revascularizados. Las razones aducidas son la estimación de bajo riesgo de recurrencia de los eventos coronarios o alto riesgo de complicaciones durante la intervención como consecuencia de una anatomía coronaria desfavorable, disfunción ventricular izquierda o comorbilidades<sup>10,11</sup>.

En este análisis del estudio EPICOR, la edad > 75 años se asoció de manera independiente con una menor probabilidad de realización de la coronariografía (OR = 0,38; IC95%, 0,28-0,53;  $p < 0,0001$ ). De manera análoga, los pacientes de edad > 75 años tuvieron menos probabilidad de que los trataran con revascularización tras la coronariografía (OR = 0,73; IC95%, 0,55-0,98;  $p = 0,0348$ ). En un análisis del registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), la coronariografía y la revascularización se utilizaron con menos frecuencia en los pacientes con SCASEST mayores de 75 años que en los de menor edad<sup>12</sup>. En el estudio PLATO, se planificó un tratamiento invasivo en una proporción de pacientes de edad  $\geq 75$  años menor (61,5%) que entre los de menor edad (73,9%) ( $p < 0,0001$ )<sup>13</sup>. De por sí, la edad no debería ser un factor que impidiera el acceso a la coronariografía y la revascularización en el SCASEST. Así, en el ensayo controlado y aleatorizado *After Eighty*, se demostró la superioridad de la estrategia invasiva respecto a un abordaje conservador en 457 pacientes con SCASEST de edad  $\geq 80$  años<sup>14</sup>. Tras una mediana de seguimiento de 1,5 años, el criterio de valoración principal combinado (infarto de miocardio, necesidad de revascularización urgente, ictus y muerte) se dio en un 40,6% de los pacientes del grupo de estrategia invasiva frente al 61,4% del grupo de tratamiento conservador (HR = 0,53; IC95%, 0,41-0,69). Para los ancianos, la guía sobre SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015, publicada antes de que se hicieran públicos los resultados del ensayo *After Eighty*, recomendaba una estrategia invasiva, si procedía, tras una evaluación cuidadosa de las comorbilidades, la esperanza de vida, la calidad de vida, la fragilidad y las preferencias del paciente<sup>2</sup>.

En conclusión, debe reconocerse como aspecto muy positivo del trabajo de Bueno et al. que se explore en profundidad el grupo mal definido de pacientes con SCASEST a los que no se practica una revascularización coronaria, el cual incluye a pacientes a los que no se practica una coronariografía, pacientes cuya angiografía revela

enfermedad coronaria pero no se trata con revascularización y pacientes sin enfermedad coronaria significativa en la angiografía. Con la excepción del último grupo, los pacientes tratados médicamente sufrieron más mortalidad que los pacientes revascularizados. Serán necesarios nuevos estudios para determinar los motivos de que no se ofrezca coronariografía a los pacientes con SCASEST y de que no se revascularice a los pacientes cuya angiografía muestra una enfermedad significativa<sup>15</sup>. El ensayo *After Eighty* ha mostrado claramente que la edad en sí no debe ser motivo para no aplicar una estrategia invasiva y, si procede, revascularizar.

## CONFLICTO DE INTERESES

M. Roffi declara haber recibido en el centro subvenciones de investigación de Abbott Vascular, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik y Terumo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bueno H, Pocock S, Medina J, et al. Association Between Clinical Pathways Leading to Medical Management and Prognosis in Patients With NSTEMI. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:817–824.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, 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.
- FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354:708–715.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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;344:1879–1887.
- Feldman L, Steg PG, Amsallem M, et al. Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872615626354>.
- Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet.* 2013;382:605–613.
- Swaminathan RV, Feldman DN. TRILOGY ACS: prasugrel of benefit only after angiography? *Lancet.* 2013;382:580–582.
- Cohen MG, Filby SD, Roe MT, et al. The paradoxical use of cardiac catheterization in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Lessons from the Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2009;158:263–270.
- Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2006;295:1912–1920.
- Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, et al. Prevalence, Predictors, and Impact of Conservative Medical Management for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Who Have Angiographically Documented Significant Coronary Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:369–378.
- Roe MT, White JA, Kaul P, et al. Regional Patterns of Use of a Medical Management Strategy for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Insights From the EARLY ACS Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:205–213.
- Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2007;29:1275–1282.
- Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes: A Substudy From the Prospective Randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680–688.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1057–1065.
- Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98–106.