

## Artículo original

# Pronóstico a largo plazo de pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y arterias coronarias sin estenosis significativa



Alfredo Redondo-Diéguez\*, Rocío Gonzalez-Ferreiro, Emad Abu-Assi, Sergio Raposeiras-Roubin, Ozoda Saidhodjayeva, Andrea López-López, María Castiñeira-Busto, Carlos Peña-Gil, Jose María García-Acuña y José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2014  
Aceptado el 18 de septiembre de 2014  
On-line el 11 de febrero de 2015

## Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio  
Arterias coronarias sin lesiones significativas  
Pronóstico  
Mortalidad

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El significado pronóstico de la ausencia de lesiones coronarias significativas en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST es motivo de controversia. Se investigó en una cohorte contemporánea el pronóstico a largo plazo de esos pacientes.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 5.203 pacientes con síndrome coronario agudo. Mediante *propensity score matching*, se obtuvieron dos grupos de 367 pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST apareados por la ausencia o presencia de lesiones coronarias significativas. En la cohorte apareada, se determinó el impacto de la ausencia de lesiones coronarias significativas en mortalidad o reingresos por síndrome coronario agudo durante  $4,8 \pm 2,6$  años después del alta.

**Resultados:** La mortalidad o el reingreso por síndrome coronario agudo fueron menos entre los pacientes sin lesiones significativas (el 26,4 frente al 32,7%;  $p = 0,09$ ). La mortalidad en ambos grupos fue del 19,1%. En cambio, los pacientes sin lesiones significativas presentaron menor incidencia de reingreso por síndrome coronario agudo: 2,0 frente a 3,9/100 personas-año;  $p = 0,003$ ). La incidencia de muerte o reingreso por síndrome coronario agudo fue similar entre los pacientes sin lesiones y enfermedad significativa de un vaso (el 26,4 frente al 27,5%;  $p = 0,19$ ), aunque más baja que la observada en pacientes con afección de dos vasos (37,8%;  $p = 0,007$ ) y tres vasos/tronco común izquierdo (41,1%;  $p = 0,002$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y coronarias sin lesiones presentan similar mortalidad a largo plazo que el grupo con lesiones significativas, pero reingresan menos frecuentemente por síndrome coronario agudo. La mortalidad o reingreso por síndrome coronario agudo de pacientes sin lesiones es similar que con enfermedad de un vaso, pero menor que en la de dos o más vasos.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Long-term Prognosis of Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Coronary Arteries Without Significant Stenosis

### ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** There is debate regarding the prognostic significance of the absence of significant coronary lesions in patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. We investigated long-term prognosis in a contemporary cohort of these patients.

**Methods:** Retrospective observational study of 5203 patients with acute coronary syndrome. Propensity score matching was used to create 2 groups of 367 patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction matched by the absence or presence of significant coronary lesions. In the matched cohort, we determined the impact of the absence of significant coronary lesions on mortality or readmission for acute coronary syndrome for 4.8 (2.6) years after discharge.

**Results:** Mortality or readmission for acute coronary syndrome was lower among patients without significant lesions (26.4% vs 32.7%;  $P = .09$ ). Mortality in both groups was 19.1%. In contrast, patients without significant lesions had a lower incidence of readmission for acute coronary syndrome (2.0/100 vs 3.9/100 person-years;  $P = .003$ ). The incidence of mortality or readmission for acute coronary syndrome was similar in patients without significant lesions and those with significant 1-vessel disease

## Keywords:

Acute myocardial infarction  
Coronary arteries without significant lesions  
Prognosis  
Mortality

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.03.006>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:820-1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.04.008>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:821-2.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correos electrónicos: [alfredoredondo@gmail.com](mailto:alfredoredondo@gmail.com), [ferreiro\\_44@hotmail.com](mailto:ferreiro_44@hotmail.com) (A. Redondo-Diéguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.021>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(26.4% vs 27.5%;  $P = .19$ ), but lower than that in patients with 2-vessel disease (37.8%;  $P = .007$ ) and 3-vessel disease or left main coronary artery disease (41.1%;  $P = .002$ ).

**Conclusions:** Patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction and coronary arteries without significant lesions have similar long-term mortality but lower readmission rates for acute coronary syndrome than patients with significant lesions. Mortality or readmission for acute coronary syndrome is similar in patients without significant lesions and patients with 1-vessel disease, but lower than in patients with disease in 2 or more vessels.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST  
reSCA: reingreso por síndrome coronario agudo  
SCA: síndrome coronario agudo  
SLsig: sin lesiones significativas  
TCl: tronco común izquierdo

## INTRODUCCIÓN

El sustrato patológico de los síndromes coronarios agudos (SCA) es habitualmente la aterosclerosis coronaria complicada. Sin embargo, estudios angiográficos de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, han comprobado ausencia de lesiones coronarias significativas y obstructivas en un número no despreciable de pacientes<sup>1-3</sup>.

Existen varias teorías fisiopatológicas que tratan de explicar este fenómeno, entre ellas la alteración del flujo coronario por disfunción macrovascular o microvascular, la rotura o erosión de placas ateroscleróticas con lisis espontánea del trombo, además de otras causas no coronarias de daño miocárdico<sup>4-8</sup>.

Esta entidad clínica a menudo representa un dilema diagnóstico y terapéutico para el clínico. Además, no existe unanimidad sobre si la coronariografía por sí sola es una herramienta eficaz para definir el riesgo en este grupo de pacientes, independientemente de la estratificación clínica<sup>3,9-12</sup>.

El objetivo del presente estudio es investigar el pronóstico a largo plazo de una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y arterias coronarias sin lesiones significativas (SLsig) en la angiografía.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo basado en el registro CardioCHUS, que incluía a todos los pacientes ingresados consecutivamente con el diagnóstico de SCA en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (unidad coronaria, unidad de cuidados intermedios y planta de hospitalización) desde diciembre de 2003 a septiembre de 2012 ( $n = 5.532$ ).

La selección de los pacientes incluidos en el estudio se detalla en la figura 1. En primer lugar, se descartó a los pacientes cuyo SCA fue inválido a favor de otro diagnóstico y aquellos con SCA precipitado por una causa secundaria: anemia grave (hemoglobina  $< 7$  g/dl), cirugía reciente, sepsis, consumo de tóxicos o intoxicación por CO. Posteriormente se excluyó los infartos agudos de miocardio con elevación del segmento ST, cuyo pronóstico difiere del IAMSEST.

Se excluyó a los pacientes que no sobrevivieron a la fase hospitalaria, ya que el objetivo es estudiar el pronóstico a largo plazo y, dado que los pacientes que fallecen en esta fase representan un subgrupo que difiere de los demás en sus características y su inclusión, por lo tanto, puede condicionar el análisis de los resultados en el seguimiento tras el alta hospitalaria. Se excluyó también a los pacientes sin coronariografía durante el ingreso y a aquellos con antecedentes de cirugía de revascularización coronaria o intervencionismo coronario percutáneo, debido a la dificultad que en ocasiones entraña la evaluación de presencia y gravedad de las lesiones coronarias en estos pacientes. A continuación se excluyeron los diagnósticos de angina inestable para minimizar la heterogeneidad de la muestra. De 43 pacientes no se disponía de datos sobre el seguimiento tras el alta, por lo que se los excluyó.

Así, la cohorte final se compone de 1.883 pacientes con diagnóstico definitivo de IAMSEST.

Se definió IAMSEST en presencia de síntomas compatibles con isquemia miocárdica, ausencia de elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma inicial y elevación de troponina I cardíaca por encima del límite superior de la normalidad (reactivos Flex<sup>®</sup>, sistema Dimension<sup>®</sup>, Siemens<sup>®</sup> Inc.; Estados Unidos).

Se clasificó a los pacientes en dos grupos según tuvieran o no lesiones estenóticas  $\geq 70\%$ , valoradas visualmente a criterio del hemodinamista responsable. Este porcentaje equivale a una estenosis del 50% mediante el método de análisis cuantitativo<sup>13</sup>. Las lesiones del tronco común izquierdo (TCl) se consideraron significativas si eran  $\geq 50\%$ .

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

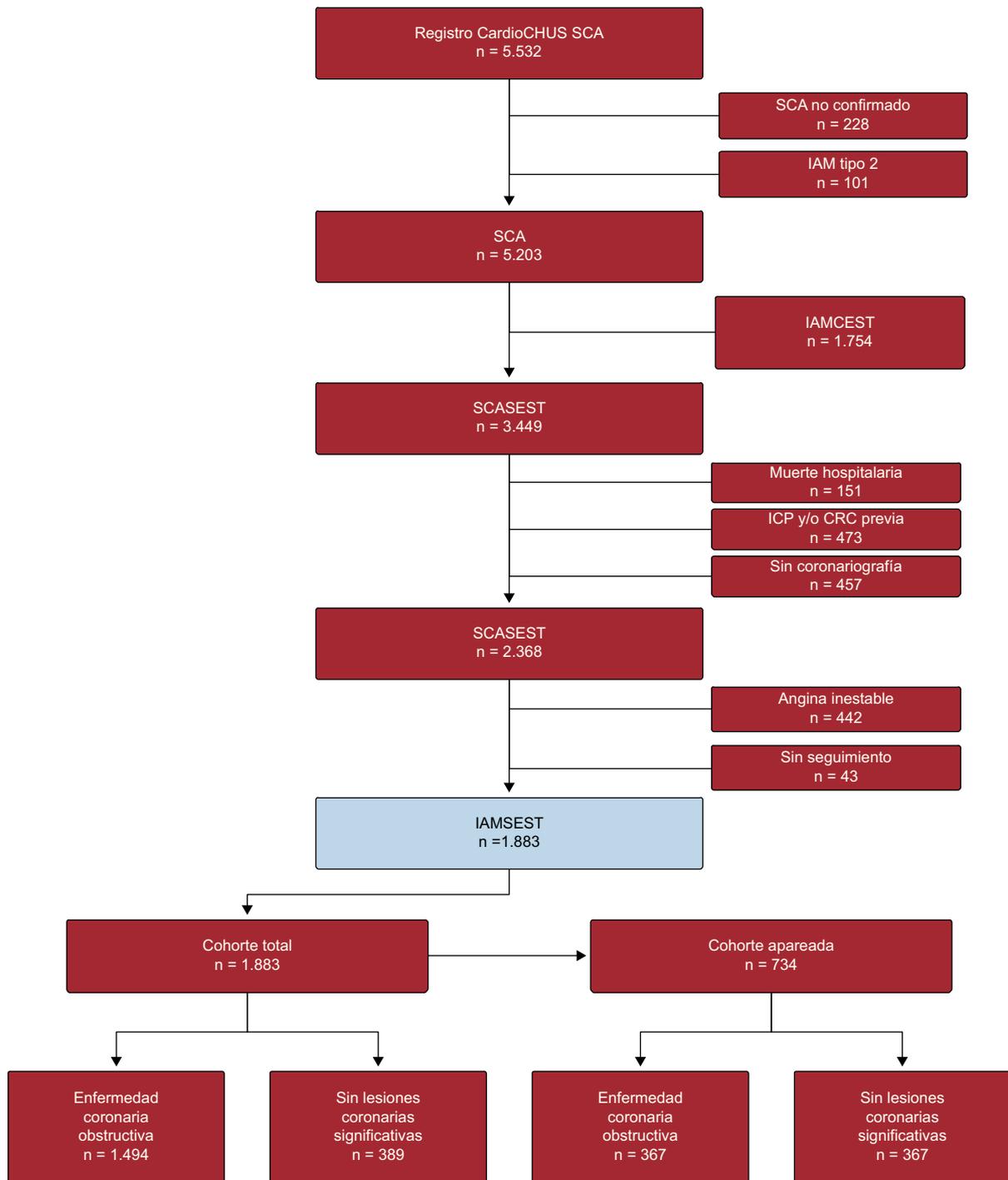
### Objetivo y seguimiento

El objetivo primario del estudio era evaluar el efecto pronóstico de la ausencia de lesiones coronarias significativas en el evento combinado de muerte y reingreso por SCA (reSCA). El objetivo secundario, determinar mortalidad y reSCA.

Tras el alta, se dio seguimiento a los pacientes en una consulta monográfica de cardiopatía isquémica, así como por atención primaria. El seguimiento estructurado se realizó a través de la historia electrónica (única en la comunidad autónoma de Galicia, programa IANUS), revisando asistencias médicas y registros hospitalarios y recurriendo en determinados casos al contacto telefónico. La media de seguimiento fue de  $4,8 \pm 2,6$  años.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas, como recuento (porcentaje). Se utilizó el test de la  $\chi^2$  o el exacto de Fisher para comparar las variables cualitativas en la cohorte previa al apareamiento.

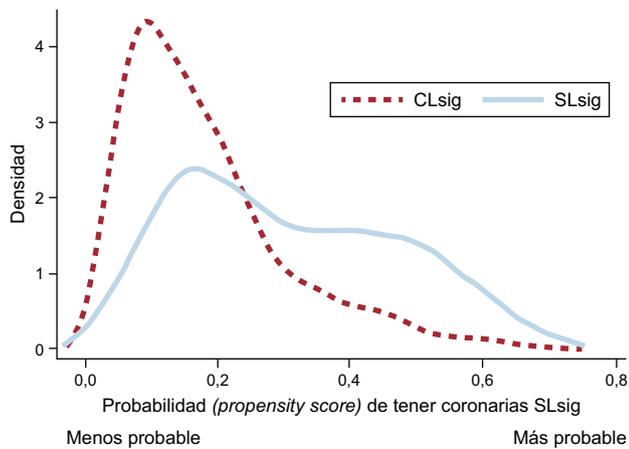


**Figura 1.** Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio. CRC: cirugía de revascularización coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Dada la naturaleza no aleatorizada del estudio y los múltiples sesgos que pueden influir en el efecto pronóstico de arterias coronarias SLsig, se realizó un análisis mediante *propensity score matching* para minimizar el sesgo que supone estudiar el efecto de arterias coronarias SLsig a partir de un estudio observacional. Mediante el *propensity score*, se evaluó la probabilidad de cada individuo de tener arterias coronarias SLsig según sus características basales. Posteriormente se realizó *propensity score matching*, que iguala las características de los grupos por unas variables definidas, lo que permite analizar el efecto de una intervención o factor. Para el *propensity score matching*, usamos un protocolo 1:1

sin reemplazo, con *caliper* de 0,1 desviaciones estándar del *propensity score*.

El *propensity score matching* se realizó mediante regresión logística binaria en la que la variable dependiente era SLsig y las variables explicativas: edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, arteriopatía periférica, infarto de miocardio previo, fibrilación auricular previa, pico de troponina I, desviación del ST (descenso del ST  $\geq 0,5$  mm o elevación transitoria del ST), creatinina sérica, hemoglobina, frecuencia cardíaca y clase Killip. Mediante dicho análisis, se obtuvieron dos grupos de 367 pacientes apareados por la condición de ausencia o presencia de lesiones



**Figura 2.** Grado de superposición del *propensity score* según la presencia o ausencia de arterias coronarias sin lesiones significativas. CLsig: con lesiones significativas; SLsig: sin lesiones significativas.

coronarias significativas. La capacidad predictiva del modelo usado para generar el *propensity score* fue de 0,74 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,72-0,77;  $p < 0,001$ ), con excelente calibración (Hosmer-Lemeshow,  $p = 0,68$ ). El grado de superposición del *propensity score* entre ambos grupos se ilustra en la **figura 2**.

Los análisis de supervivencia se realizaron en la cohorte apareada. Las curvas de supervivencia y de supervivencia libre del evento combinado muerte o reSCA se trazaron mediante el

método de Kaplan-Meier, y se compararon por el *log rank test* estratificado. Posteriormente se construyó un modelo de regresión de Cox que incluyó como variable explicativa las coronarias SLsig. Debido a la naturaleza apareada de la muestra, se estratificó en las estimaciones generadas por la regresión de Cox por la variable que identifica cada par de entre los 367 pares de pacientes.

Para el análisis de supervivencia libre de reSCA, se trazaron las curvas de incidencia acumulada y las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de Gray; el efecto de la variable explicativa coronarias SLsig en el riesgo de reSCA se determinó mediante un modelo de regresión de Fine y Gray para riesgos competitivos (muerte y reSCA)<sup>14</sup>.

Dentro del grupo de pacientes con lesiones significativas, la gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria (uno, dos y tres vasos/TCI) son diferentes y con pronósticos distintos. Para comprender mejor el impacto de SLsig con respecto a esos subgrupos, se comparó la incidencia de los objetivos primario y secundario entre las coronarias SLsig y los subgrupos de coronarias con lesiones significativas según su gravedad y su extensión (uno, dos y tres vasos/TCI). Esto se realizó ajustando los modelos previos de supervivencia por el *score* GRACE<sup>15</sup>. El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld.

Los valores  $p$  de significación estadística y de HR (*hazard ratio*) o sHR (*subhazard ratio*) en caso de reSCA, n sus respectivos IC95%, se calcularon y estimaron respectivamente mediante la técnica de *jackknife* con 350 replicaciones. Los análisis estadísticos se realizaron mediante los programas SPSS 21 y STATA 13. Se consideró un resultado estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ .

**Tabla 1**

Características basales estratificadas por presencia o ausencia de lesiones coronarias significativas en las cohortes total y apareada

	Cohorte total			Cohorte apareada		
	SLsig (n = 389)	CLsig (n = 1.494)	p	SLsig (n = 367)	CLsig (n = 367)	p
Retraso a coronariografía (días)	3,9 ± 3,5	3,7 ± 4,3	0,48	3,9 ± 3,4	3,9 ± 4,7	0,88
Edad (años)	65,0 ± 12,4	67,1 ± 12,3	0,11	66,4 ± 12,4	66,6 ± 12,5	0,85
Mujeres	50,9% (198)	23,5% (351)	0,54	48,0% (176)	49,0% (180)	0,83
Tabaquismo	17,5% (68)	27,3% (408)	0,26	18,3% (67)	16,6% (61)	0,63
Peso (kg)	71,1 ± 24,2	74,7 ± 20,2	0,003	71,5 ± 24,6	73,5 ± 18,7	0,04
Hipertensión	59,4% (231)	56,9% (850)	0,05	60,5% (222)	61,9% (227)	0,76
Diabetes mellitus	19,0% (74)	30,7% (459)	0,30	19,9% (73)	19,9% (73)	1
Dislipemia	41,9% (163)	44,8% (669)	0,06	42,0% (154)	40,3% (148)	0,71
Arteriopatía periférica	5,7% (22)	10,8% (161)	0,22	6,0% (22)	6,3% (23)	1
Ictus previo	5,1% (20)	6,7% (100)	0,03	4,9% (18)	5,7% (21)	0,74
Infarto de miocardio previo	3,9% (15)	7,6% (114)	0,20	4,0% (15)	3,8% (14)	1
Insuficiencia cardíaca previa	2,8% (11)	3,9% (58)	0,08	2,7% (10)	3,5% (13)	0,67
Presión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 25	144 ± 25	0,06	140 ± 25	142 ± 25	0,28
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10,5% (41)	11,3% (169)	0,004	10,6% (39)	9,3% (34)	0,62
Neoplasia previa	7,6% (30)	7,5% (112)	0,001	7,9% (39)	5,4% (20)	0,24
Sangrado previo	2,8% (11)	3,5% (52)	0,06	3,0% (11)	3,3% (12)	1
Clase Killip al ingreso > 1	12,3% (48)	15,1% (22)	0,08	12,5% (46)	13,9% (51)	0,66
Frecuencia cardíaca al ingreso (lpm)	81 ± 25	79 ± 21	0,28	81 ± 25	80 ± 23	0,92
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,8 ± 1,8	14,1 ± 1,7	0,01	13,8 ± 1,8	13,9 ± 1,7	0,91
Fibrilación auricular previa	14,7% (57)	8,8% (131)	0,17	13,9% (51)	14,2% (52)	1
Creatinina sérica al ingreso (mg/dl)	1,00 ± 0,70	1,09 ± 0,56	0,03	1,01 ± 0,70	1,02 ± 0,56	0,81
Desviación del ST*	32,2% (125)	71,0% (1.060)	0,01	30,5% (112)	34,6% (127)	0,62
Primera determinación de troponina I (ng/dl)	1,3 ± 2,7	2,4 ± 8,7	0,01	1,3 ± 2,8	1,6 ± 3,4	0,14
Pico de troponina I (ng/dl)	6,2 ± 22,4	11,1 ± 27,7	0,001	6,3 ± 23,0	7,4 ± 14,4	0,45
FEVI (%)	59 ± 9	56 ± 10	0,003	58 ± 9	57 ± 10	0,39

CLsig: con lesiones significativas; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLsig: sin lesiones significativas.

\* Se refiere a descenso del ST  $\geq 0,5$  mm o elevación transitoria ( $< 20$  min) del ST.

**Tabla 2**

Diagnósticos específicos dentro del grupo de pacientes (n = 367) con el diagnóstico genérico de coronarias sin lesiones significativas

Coronarias normales o con irregularidades parietales	61,6% (226)
Lesiones intermedias (estenosis, 50-70%)	15,3% (56)
Milking	4,1% (15)
Espasmo o sospecha de espasmo	4,4% (16)
Flujo lento	8,4% (31)
Síndrome de <i>tako-tsubo</i>	3,3% (12)
Trombo o disección	0,5% (2)
Ectasia/aneurisma	2,5% (9)

## RESULTADOS

### Características basales

En el conjunto de la población estudiada, los pacientes del grupo de coronarias SLSig eran más jóvenes y más frecuentemente mujeres (tabla 1). También presentaban menor prevalencia de tabaquismo, diabetes mellitus, arteriopatía periférica e infarto previo, pero mayor porcentaje de antecedentes de fibrilación auricular. La presencia de desviación del ST fue menor en el grupo de pacientes SLSig, que también tuvieron menores valores pico de troponina I. La proporción de pacientes SLSig no experimentó cambios significativos a lo largo de los años del registro: 2003-2006, 19,5%; 2007-2009, 20,9%; 2010-2012, 22,2% (p = 0,61).

El ajuste por el *propensity score* proporcionó 367 pacientes en el grupo SLSig a los que se apareó con los otros 367 pacientes del grupo de coronarias con lesiones significativas. El equilibrio en la distribución de las covariables basales entre los pacientes adecuadamente apareados se resume en la tabla 1.

La tabla 2 resume los diagnósticos angiográficos específicos dentro del grupo SLSig: el 61,6% presentaban coronarias normales o con irregularidades parietales y un 15,3% de ellos tenían lesiones intermedias (un 50-70% de estenosis).

### Tratamiento farmacológico al alta

En la tabla 3 se resumen las diferencias en el tratamiento al alta por subgrupos según presencia o ausencia de lesiones coronarias

**Tabla 3**

Tratamiento intrahospitalario y al alta en la cohorte apareada por presencia o ausencia de lesiones coronarias significativas

	Cohorte total			Cohorte apareada		
	SLSig (n = 389)	CLSsig (n = 1.494)	p	SLSig (n = 367)	CLSsig (n = 367)	p
Intervencionismo coronario percutáneo	—	80,0% (1.195)	—	—	83,1% (305)	—
Cirugía de revascularización coronaria	—	7,4% (140)	—	—	4,0% (29)	—
Ácido acetilsalicílico	75,3% (293)	92,0% (1.374)	< 0,001	75,7% (278)	92,6% (340)	< 0,001
Clopidogrel	25,4% (99)	83,9% (1.254)	< 0,001	25,6% (94)	85,8% (315)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	94,4% (367)	78,4% (1.171)	< 0,001	79,0% (290)	94,3% (346)	< 0,001
Antagonistas de la vitamina K	16,2% (63)	6,8% (102)	< 0,001	16,3% (60)	10,4% (38)	0,02
Bloqueadores beta	55,3% (215)	66,7% (997)	< 0,001	54,8% (201)	68,4% (251)	< 0,001
Antagonistas del calcio	29,8% (116)	21,8% (326)	0,001	30,2% (111)	19,1% (70)	0,001
IECA/ARA-II	51,2% (199)	62,0% (926)	< 0,001	51,8% (190)	58,9% (216)	0,06
Antialdosterónico	3,3% (13)	3,9% (58)	0,7	3,3% (12)	4,6% (17)	0,5
Estatina	74,6% (290)	85,5% (1.270)	< 0,001	74,7% (274)	85,0% (312)	0,001
Digoxina	1,8% (7)	2,5% (37)	0,5	1,9% (7)	2,5% (9)	0,8
Inhibidor de la bomba de protones	62,2% (242)	63,2% (944)	0,8	62,7% (230)	64,9% (238)	0,6
Diuréticos de asa	19,0% (74)	17,9% (267)	0,7	19,1% (70)	16,9% (62)	0,5

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CLSsig: con lesiones significativas; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SLSig: sin lesiones significativas.

significativas. Excepto para digoxina, diuréticos e inhibidores de la bomba de protones, los pacientes del grupo SLSig recibieron en significativamente menor proporción todos los fármacos de indicación de clase I<sup>16</sup>: antiagregantes, estatina e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonista del receptor de la angiotensina II. La prescripción de bloqueadores beta en el grupo SLSig también fue significativamente menor. En cambio, hubo mayor proporción de prescripción de antagonistas de los canales del calcio entre los pacientes SLSig.

### Eventos en el seguimiento

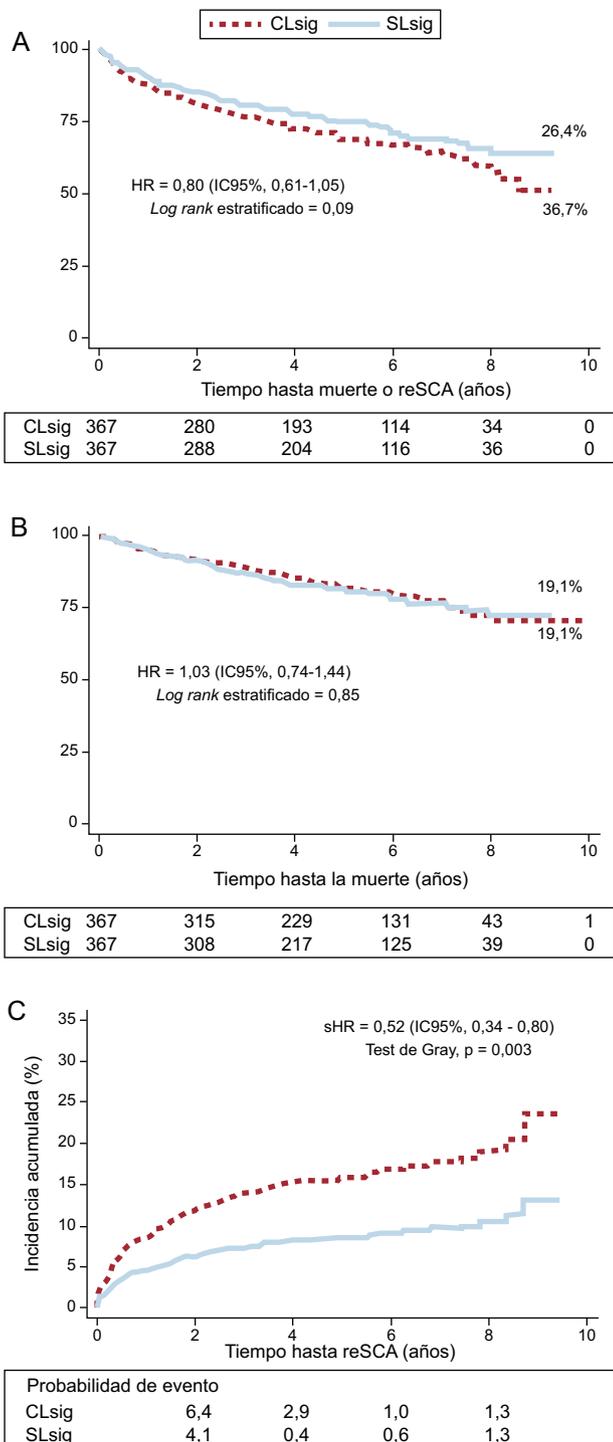
En la cohorte apareada, la tasa del evento primario fue ligeramente menor (26,4%) en el grupo SLSig, comparada con el 32,7% en el otro grupo (p = 0,09) (figura 3 A). No se detectaron diferencias significativas en la mortalidad, que fue del 19,1% en ambos grupos (figura 3 B).

Se disponía de datos sobre la causa de muerte en 88 de 140 (62,9%) pacientes: la causa de muerte fue cardiovascular en el 14,3% (n = 20) en SLSig frente al 19,3% (n = 27) de coronarias con lesiones significativas (p = 0,38).

Los sujetos del grupo SLSig mostraron menor incidencia de reSCA en el seguimiento que los individuos con lesiones significativas (2,0 frente a 3,9/100 pacientes-año en el otro grupo; p = 0,003). Dichas curvas mostraron divergencia precozmente durante el seguimiento (figura 3 C).

En la tabla 4, se presenta el efecto pronóstico ajustado de SLSig comparado con enfermedad de uno, dos y tres vasos/TCI. Tras ajustar por el *score* GRACE, no se detectaron diferencias entre SLSig y enfermedad de un vaso en cuanto a la ocurrencia del combinado de muerte y reSCA (HR = 1,3; IC95%, 0,89-1,80; p = 0,19). En cambio, al comparar SLSig con enfermedad de dos o tres vasos/TCI, esta mostró un impacto negativo significativamente mayor en la aparición de muerte o reSCA: HR = 1,7 (IC95%, 1,17-2,55; p = 0,007) y HR = 1,9 (IC95%, 1,26-2,80; p = 0,002) respectivamente.

La presencia de arterias coronarias SLSig ejerció un efecto protector contra las reSCA, especialmente al comparar coronarias SLSig con enfermedad coronaria de dos vasos (sHR = 2,5; IC95%, 1,40-4,30; p = 0,002) y tres vasos/TCI (sHR = 2,4; IC95%, 1,27-4,37; p = 0,006). En cambio, la mortalidad fue similar en coronarias SLSig y enfermedad coronaria significativa de uno y dos vasos, pero significativamente menor que en enfermedad de tres vasos/TCI.



**Figura 3.** A: curvas de supervivencia y de supervivencia libre de reingreso por síndrome coronario agudo por subgrupos según presencia o ausencia de lesiones coronarias significativas. B: curvas de supervivencia por subgrupos según presencia o ausencia de lesiones coronarias significativas. C: incidencia acumulada de reingreso por síndrome coronario agudo por subgrupos según la presencia o ausencia de lesiones coronarias significativas. Se ajusta por mortalidad durante el seguimiento como episodio competitivo. CLsig: con lesiones significativas; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; reSCA: reingreso por síndrome coronario agudo; sHR: *subhazard ratio*; SLsig: sin lesiones significativas.

## DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio consiste en que los pacientes con un IAMSEST y coronarias SLsig tienen elevado riesgo

de muerte que no es significativamente distinto que el de los pacientes con IAMSEST y coronarias con lesiones significativas. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig (cuya media de edad al ingreso era 68 años) mueren en los  $4,8 \pm 2,6$  años siguientes al alta.

Los datos señalan que el riesgo ajustado de muerte de los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig no es significativamente distinto del observado en los pacientes con afección coronaria significativa de dos vasos, y únicamente lo supera el subgrupo de pacientes con mayores extensión y gravedad de la enfermedad coronaria (tres vasos/TCI). El efecto ajustado del IAMSEST y coronarias SLsig en el riesgo de reSCA tampoco fue significativamente distinto del observado en aquellos con afección de un vaso.

Este estudio, representa el primer trabajo sobre pacientes de la vida real en que se investiga el pronóstico a largo plazo tras el alta de pacientes con IAMSEST y arterias coronarias SLsig, utilizando un abordaje analítico mediante *propensity score matching*. Además, en el presente trabajo se ha comparado, por primera vez, el pronóstico según la presencia o ausencia de coronarias SLsig en pacientes que sobrevivieron a la fase aguda de un IAMSEST. Este enfoque tiene interés clínico, ya que a los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig se los puede considerar durante el seguimiento, de forma engañosa, individuos con bajo riesgo de presentar futuros eventos adversos.

El pronóstico en los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig es motivo de controversia, en especial en lo que se refiere al pronóstico a largo plazo. Varios trabajos demuestran el buen pronóstico a corto plazo de esos pacientes en comparación con los que tienen lesiones coronarias significativas<sup>3,11</sup>. Sin embargo, hay poca evidencia de la evolución a largo plazo del pronóstico de IAMSEST y coronarias SLsig. Hirota et al<sup>17</sup> estudiaron a 274 pacientes con dolor torácico y coronarias SLsig, y demostraron una baja tasa de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, entre 2 y 13 años de seguimiento. En España, Cortell et al<sup>10</sup>, tras 3 años de seguimiento, observaron que la ausencia de estenosis coronaria significativa se asoció a una disminución del riesgo de muerte o infarto de miocardio (HR = 0,3; IC95%, 0,2-0,9). El análisis de datos agupados de más de 30.000 pacientes, procedentes de ocho ensayos clínicos realizados entre 1994 y 2008, mostró que la ausencia de estenosis coronarias significativas en un SCA sin elevación del segmento ST protege de reinfarto o muerte a los 6 meses<sup>11</sup>.

Aunque los hallazgos de este estudio no son directamente comparables con los de los previos, principalmente por diferencias en el diseño, los datos respecto a la elevada tasa de muerte de los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig y la menor incidencia de reSCA concuerdan con los de un reciente subestudio del ensayo clínico ACUITY<sup>18</sup>. Hay que destacar que este trabajo, a diferencia del subestudio del ensayo clínico ACUITY, proporciona información de supervivientes al evento índice, además del mayor tamaño muestral que permite comparar el efecto del grupo SLsig con diferentes subgrupos de distintas extensión y gravedad de la enfermedad coronaria. De hecho, los datos de este estudio apuntan a que los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig tienen mayor mortalidad que los de enfermedad coronaria de un vaso y similar a la de la afección de dos vasos, y únicamente la supera la afección coronaria más extensa y grave representada por la enfermedad de tres vasos/TCI. Estos datos concuerdan con lo reportado por Larsen et al<sup>9</sup>; pese a encontrar que la mortalidad a 3,3 años de seguimiento era significativamente más baja en los pacientes con infarto agudo de miocardio y coronarias SLsig, esa diferencia a favor del grupo SLsig desaparecía tras estratificar la muestra en pacientes con coronarias absolutamente normales (mortalidad del 4%), coronarias con lesiones < 50% (mortalidad del 2,9%) y lesiones significativas de uno o dos vasos (mortalidad del 3,3%). Larsen et al<sup>9</sup> observaron también que la mortalidad de los pacientes con

**Tabla 4**

Efecto pronóstico ajustado de la ausencia de lesiones coronarias obstructivas y de las lesiones coronarias obstructivas según su gravedad en la cohorte apareada

SLsig, 0 vasos (n = 367)		CLsig (n = 367)		
		1 vaso (n = 204)	2 vasos (n = 90)	3 vasos o TCI (n = 73)
<b>Muerte o reSCA</b>				
HRa (IC95%) <sup>*</sup>	Referencia	1,3 (0,89-1,80)	1,7 (1,17-2,55)	1,9 (1,26-2,80)
p		0,19	0,007	0,002
<b>Muerte</b>				
HRa (IC95%) <sup>*</sup>	Referencia	1,2 (0,75-1,80)	1,2 (0,70-1,28)	1,71 (1,08-2,71)
p		0,53	0,47	0,02
<b>ReSCA</b>				
sHRa (IC95%)	Referencia	1,6 (0,94-2,55)	2,5 (1,40-4,3)	2,4 (1,27-4,37)
p		0,09	0,002	0,006

CLsig: con lesiones significativas; HRa: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ReSCA: reingreso por síndrome coronario agudo; sHRa: *subhazard ratio* ajustada; SLsig: sin lesiones significativas; TCI: tronco común izquierdo.

<sup>\*</sup> Ajustada por el score GRACE<sup>15</sup>.

enfermedad de tres vasos o TCI, al igual que en esta serie, fue el único escenario donde la mortalidad a largo plazo superó a la observada en el grupo SLsig.

Por lo tanto, los datos de este estudio, junto con los procedentes del subestudio del ensayo clínico ACUITY<sup>18</sup> y los propuestos por Larsen et al<sup>9</sup>, advierten de que la coronariografía no es una herramienta eficaz por sí sola para definir el riesgo de los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig, particularmente en cuanto a mortalidad.

El mal pronóstico de los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig no es fácil de explicar. La coronariografía puede subestimar la presencia de una carga aterosclerótica importante al producirse una expansión excéntrica de la placa aterosclerótica que no es detectable en coronariografía<sup>4,5</sup>. Pequeñas roturas e incluso erosiones de la placa aterosclerótica pueden aparecer a la histología en ausencia de estenosis coronaria significativa<sup>6,7</sup>.

Por otro lado, una trombosis coronaria ya resuelta en el momento de la angiografía, en especial en el contexto de la multiterapia antitrombótica, puede dejar tan solo como vestigio una estenosis no significativa, a pesar de su inestabilidad. El espasmo coronario también puede ejercer un papel en la provocación de un IAMSEST y coronarias SLsig, y puede asociarse a muerte<sup>19</sup>, aunque a menudo es de naturaleza benigna.

El hecho de que esos pacientes no reciban una adecuada terapia de prevención secundaria también puede haber afectado a su pronóstico. En esta serie, la prescripción de fármacos de indicación de clase I<sup>16</sup> (antiagregantes, estatinas e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonista del receptor de la angiotensina II) fue mucho menor entre los pacientes SLsig. Desafortunadamente, solo se puede encontrar factores etiológicos relacionados con el IAMSEST y coronarias SLsig en una minoría de casos<sup>20</sup>. En este estudio se aportan varias causas como posibles mecanismos subyacentes al IAMSEST y coronarias SLsig, tales como flujo lento, sospecha de espasmo, *milking* y síndrome de *tako-tsubo*, entre otros. El pronóstico de pacientes con síndrome de *tako-tsubo* se sabe que es benigno<sup>21</sup> y no parece que pueda explicar la elevada tasa de muerte del grupo SLsig observada en este estudio.

Los resultados de este estudio pueden tener implicaciones clínicas. La elevada mortalidad de los pacientes con IAMSEST y coronarias SLsig indica que esta entidad clínica se debe afrontar con cautela y que debería realizarse un estudio etiológico exhaustivo. La realización de estudios de imagen para la caracterización y cuantificación de placas de ateroma, como ecocardiografía intravascular<sup>22,23</sup> o angiografía coronaria por tomografía computarizada<sup>24</sup>, así como estudios angiográficos

funcionales<sup>25</sup> y posiblemente resonancia magnética, deberían formar parte de la batería de pruebas diagnósticas para diferenciar pequeñas roturas o erosiones de placa de otras entidades diferentes de un SCA, como disección de aorta o tromboembolia pulmonar, entre otros.

La estratificación del riesgo de muerte o reSCA en este subgrupo de pacientes es de especial interés, dada la dificultad en la vida real de alcanzar un diagnóstico preciso, lo que permitiría identificar a los pacientes que más se beneficiarían de medidas terapéuticas y seguimiento más estrecho.

Por otro lado, aunque los pacientes con coronarias SLsig recibieron al alta menos frecuentemente fármacos de demostrada eficacia pronóstica, se desconoce si el beneficio pronóstico de esos fármacos es análogo al esperado para el conjunto de pacientes con SCA. Es deseable que esta cuestión sea resuelta en futuros estudios.

### Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos. El cateterismo se indicó a criterio del cardiólogo responsable y se excluyó a los pacientes con antecedentes de revascularización coronaria, lo cual pudo influir en la prevalencia del IAMSEST y coronarias SLsig. Sin embargo, es importante señalar que el objetivo no era determinar la prevalencia o carga asistencial ni predictores de coronarias SLsig. A pesar de que el análisis por *propensity score* es más robusto que la regresión clásica, adolece de ciertas debilidades como que no es posible corregir ciertos factores de confusión no medidos. Aunque en este estudio se excluyeron tanto los infartos agudos de miocardio tipo 2 como los SCA no confirmados al alta, no es posible descartar completamente causas secundarias asociadas a mal pronóstico<sup>8</sup>, y puede que algunos de los pacientes incluidos en este estudio se hayan diagnosticado de IAMSEST cuando se trataba de síntomas isquémicos con elevación de troponina por causa distinta de un SCA. Por último, la cuantificación de las lesiones coronarias fue visual y no por análisis cuantitativo, si bien esto refleja la práctica asistencial en muchos centros del mundo. Por desgracia, en este estudio no se contó para el abordaje diagnóstico con datos sobre pruebas funcionales o de imagen intracoronaria; tampoco se dispuso de pruebas de caracterización miocárdica mediante resonancia magnética cardíaca. Por último, debido a la carencia de datos sobre el tratamiento durante el seguimiento, no se puede descartar que las diferencias observadas entre ambos grupos puedan deberse, al menos en parte, a las diferencias en el tratamiento entre los dos grupos estudiados.

## CONCLUSIONES

En este registro contemporáneo de pacientes con SCA, la mortalidad a largo plazo tras el alta de ese subgrupo de pacientes es alarmante en tanto que desproporcionada respecto a la gravedad o el riesgo en que se suele clasificar a esos individuos. La mortalidad o reSCA en IAMSEST y arterias coronarias SLSig puede ser similar a la de los pacientes con enfermedad coronaria significativa de un vaso, pero menor que en la de dos o más vasos.

## AGRADECIMIENTOS

A todo el personal de cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su sensacional trabajo clínico y su implicación. Agradecimiento especial a Isabel Arufe y Belen Outes, enfermeras de la unidad coronaria, por su contribución en la elaboración de este trabajo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol.* 1994;74:531-7.
- Von Korn H, Graefe V, Ohlow MA, Yu J, Huegel B, Wagner A, et al. Acute coronary syndrome without significant stenosis on angiography: characteristics and prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2008;35:406-12.
- Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack Jr CV, Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J.* 2006;152:641-7.
- Dacanay S, Kennedy HL, Uretz E, Parrillo JE, Klein LW. Morphological and quantitative angiographic analyses of progression of coronary stenoses. A comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:1739-46.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92:2333-42.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-35.
- Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1748-58.
- Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:276-81.
- Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2005;95:261-3.
- Cortell A, Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1260-6.
- De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3:37-45.
- Swahn E, Alfredsson J. Tratamiento invasivo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: ¿cateterismo cardiaco/revascularización en todos los casos? *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:218-21.
- Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: The Assessing Angiography (A2) Project. *Circulation.* 2013;127:1793-800.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31:2755-64.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
- Hirota Y, Ohnaka H, Tsuji R, Ishii K, Kita Y, Suwa M, et al. Excellent prognosis of Japanese patients with chest pain and normal or nearly normal coronary arteries- 2- to 13-year follow-up of 274 patients after coronary cineangiography. *Jpn Circ J.* 1994;58:43-8.
- Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:285-93.
- Meune C, Joly LM, Chiche JD, Charpentier J, Leenhardt A, Rozenberg A, et al. Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. *Resuscitation.* 2003;58:145-52.
- Da Costa A, Isaz K, Faure E, Mourou S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22:1459-65.
- Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2006;27:1523-9.
- Iqbal SN, Feit F, Mancini GB, Wood D, Patel R, Pena-Sing I, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2014;167:715-22.
- López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toro M, et al. Utilidad de la reserva fraccional de flujo obtenida mediante guía intracoronaria de presión en la valoración de lesiones angiográficamente moderadas en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:686-94.
- Aldrovandi A, Cademartiri F, Arduini D, Lina D, Ugo F, Maffei E, et al. Computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction without significant coronary stenosis. *Circulation.* 2012;126:3000-7.
- Watkins S, Rauhalmami S, McClure J, Carrick D, Lee M, Radjenovic A, et al. 79 diagnostic accuracy of myocardial fractional flow reserve for reversible perfusion abnormalities in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2014;100 Suppl 3:A46-7.