

ORIGINAL

Insuficiencia cardiaca en el seno de un síndrome coronario agudo como predictor de infarto a largo plazo

N. Cháfer^{*,1}, P. Palau¹, J. Núñez, G. Miñana, R. Sanjuán y J. Sanchis

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínic Universitari de València, Valencia, España

Recibido el 13 de febrero de 2011; aceptado el 22 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 16 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo;
Infarto agudo de miocardio;
Insuficiencia cardiaca

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia cardiaca (Killip>I) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) es un reconocido factor de riesgo para mortalidad; sin embargo, su relación con la aparición de nuevos episodios isquémicos agudos no ha sido bien establecida.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo fue evaluar la asociación entre Killip>I al ingreso y la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) tras el alta hospitalaria por SCA.

Pacientes y métodos: Se estudió de forma prospectiva y consecutiva 972 y 426 supervivientes a un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) e IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) respectivamente. Se determinó la presencia de Killip>I en el momento del ingreso junto con variables pronósticas clásicas. La asociación entre Killip>I e IAM se determinó mediante regresión de Cox adaptada para episodios competitivos.

Resultados: Durante una mediana de seguimiento de 3 años, 135 (13,9%) y 53 (12,4%) pacientes con SCASEST y IAMCEST presentaron un IAM. Los pacientes con SCASEST y IAMCEST con Killip>I (15,6 y 21,3% respectivamente) presentaron más frecuentemente IAM (28,3 vs 6,3 y 10,6 vs 3,3 por 100 pacientes-año seguimiento, $p < 0,001$ respectivamente). El análisis multivariante, ajustado por factores de riesgo y controlado por episodios competitivos (muerte y revascularización), confirmó que el SCASEST y IAMCEST Killip>I mostraron un incremento en el riesgo de IAM ($HR = 1,76$; IC 95%: 1,15-2,68; $p < 0,009$ y $HR = 1,90$; IC 95%: 1,07-3,36; $p = 0,029$ respectivamente).

Conclusiones: En pacientes con SCASEST y IAMCEST, la presencia de Killip>I al ingreso se asocia de manera independiente con mayor riesgo de IAM en el seguimiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nellychafer@hotmail.com (N. Cháfer).

¹ Ambos autores contribuyeron igualmente a la elaboración del artículo.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Myocardial infarction;
Heart failure

Acute coronary syndrome complicated by heart failure as predictor of long-term infarction**Abstract**

Background: Heart failure (Killip>I) in patients with acute coronary syndrome (ACS) is a recognized risk factor for death. However, its relationship with the risk of new acute ischemic events has not been well established.

Objective: The aim of this study has been to evaluate the association between Killip>I on admission and the risk of a new acute myocardial infarction (AMI) during follow-up due to ACS.

Patients and methods: A total of 972 and 426 survivors of an ACS with non-ST segment elevation (Non-STE-ACS) and AMI with ST segment elevation (STEMI) were studied prospectively and consecutively. The presence of Killip>I was determined on admission together with the classical prognostic variables. The relationship between Killip>I and subsequent post-discharge AMI was established with the Cox regression adapted for competitive events.

Results: During a median follow-up of 3 years, 135 (13.9%) and 53 (12.4%) patients with Non-STE-ACS and STEMI presented a new AMI. Patients with Non-STE-ACS and STEMI with Killip>I (15.6% and 21.3% respectively) showed a higher incidence of AMI (28.3 vs 6.3 and 10.6 vs 3.3 per 100 patients-years of follow-up, $p < 0.001$, respectively). In the multivariate analysis, adjusted for traditional risk factors and controlled for competitive events (death and revascularization), confirmed that Killip>I subjects with Non-STE-ACS and STEMI showed a significantly higher risk of AMI (HR: 1.76; CI 95%: 1.15-2.68; $p = 0.009$ and HR: 1.90; 95% CI: 1.07-3.36; $p = 0.029$ respectively).

Conclusions: In patients with Non-STE-ACS and STEMI, the presence of Killip>I on admission is independently associated to an increased risk of long-term AMI.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La recurrencia del infarto agudo de miocardio (IAM) es un acontecimiento frecuente, que además comporta efectos deletéreos en cuanto al desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y muerte¹⁻³. A pesar de ello, las variables clínicas asociadas a la recurrencia del IAM no han sido bien establecidas. Los trabajos que han tratado de identificar los factores de riesgo para el desarrollo de nuevos episodios isquémicos, en concreto la aparición de un IAM durante el seguimiento tras el alta hospitalaria de manera aislada, son escasos¹⁻⁵ y han empleado modelos predictivos con baja capacidad discriminativa, así como técnicas estadísticas inapropiadas para evaluar episodios adversos intermedios. Generalmente, el IAM durante el seguimiento, como episodio adverso, ha sido englobado dentro de un episodio adverso combinado (muerte/infarto, episodios adversos cardíacos mayores, etc.), hecho que ha sido objeto de numerosas críticas, ya que habitualmente los diferentes episodios adversos que componen los objetivos combinados difieren en cuanto a su impacto pronóstico⁶⁻⁸. Dado que la presencia de IC en la presentación de un síndrome coronario agudo (SCA) es una realidad frecuente con implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico^{9,10}, nos planteamos conocer la posible asociación entre IC e IAM a largo plazo dado que los factores relacionados con aparición de nuevos episodios isquémicos tras un SCA no están bien establecidos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre la presencia de clase Killip>I en el momento del ingreso de los pacientes con SCA y el riesgo de IAM tras el alta hospitalaria.

Pacientes y métodos**Población a estudio**

Se incluyeron prospectiva y consecutivamente los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia desde enero de 2001 hasta mayo de 2005 con el diagnóstico de SCA tanto en la Unidad Coronaria como en el Servicio de Cardiología. Por definición, se excluyeron aquellos pacientes que murieron durante la hospitalización índice. El diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) se estableció según las guías de actuación clínica vigentes¹¹. Se definió como la presencia de incremento de la troponina I $> 0,2 \text{ ng/ml}$ con nueva elevación del segmento ST $> 0,2 \text{ mV}$ medida desde el punto J en dos o más derivaciones precordiales o $0,1 \text{ mV}$ en dos o más derivaciones estándar o nueva aparición de bloqueo de rama izquierda. Para el diagnóstico de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) también se siguieron las guías de actuación clínica vigentes^{12,13}, definido por dolor torácico en las últimas 24 h más elevación de troponina I (TnI) o descenso del segmento ST en el electrocardiograma. Se consideró la presencia de IC en el momento de la presentación/admisión en el hospital mediante la clasificación Killip. Se definió Killip>I como la presencia de clínica de IC (estertores en la auscultación, tercer ruido con galope y/o evidencia de congestión pulmonar en la radiografía de tórax) y ausencia de ésta, Killip=I. A todos los pacientes se les realizó una ecocardiografía transtorácica para la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) realizada habitualmente dentro de las primeras 48

¿Qué sabíamos?

La insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo para mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo, sin embargo no es conocido si su presencia puede asociarse a la posterior recurrencia de infarto agudo de miocardio.

¿Qué aporta este estudio?

La presencia de insuficiencia cardiaca definida como Killip>I en los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo se asoció a un mayor riesgo de presentar un nuevo infarto agudo de miocardio tras ajustar por otros factores de riesgo. Este grupo de pacientes debiera ser considerado por tanto de alto riesgo y subsidiario de una terapia más agresiva.

Los editores

horas y siempre antes del alta. Se consideró FEVI conservada si ésta era mayor o igual al 50%, en caso contrario se consideró como deprimida. Ésta se evaluó por el método de Simpson en los casos en los que se detectó alteraciones de la contractilidad segmentaria y mediante el método Teichholz en el resto.

El tratamiento médico y el tipo de estrategia de reperfusión/revascularización adoptada se dejaron a criterio del médico responsable del paciente. El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro.

Variables analizadas

Las variables estudiadas fueron recogidas al ingreso o durante la hospitalización índice mediante formularios pre establecidos. Se registraron las variables epidemiológicas y clínicas clásicas, entre las que se incluyeron el índice de Charlson, antecedentes personales y familiares de cardiopatía isquémica y de revascularización previa. También fueron recogidos datos electrocardiográficos, ecocardiográficos (FEVI), analíticos básicos (recuento leucocitario, hemograma y bioquímica básica, incluyendo creatinina y troponina I) y tratamiento médico al alta (estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiagregantes y betabloqueantes). En los pacientes con IAMCEST, además se recogieron datos referentes a la localización del SCA y procedimientos de reperfusión ([tablas 1 y 2](#)).

Episodios adversos y seguimiento

El seguimiento se realizó mediante visitas ambulatorias y revisión de la historia clínica informatizada. La aparición de un IAM durante el seguimiento tras la hospitalización índice fue el criterio de valoración principal. El IAM durante el seguimiento se definió como nuevo incremento de la troponina I > 0,2 ng/ml acompañado de signos o síntomas de isquemia miocárdica y/o aparición de cambios electrocardiográficos¹². La muerte por cualquier causa y los

episodios de revascularización tras el alta hospitalaria, tanto percutánea (ACTP) como quirúrgica, se consideraron episodios adversos competitivos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como la media ± una desviación estándar (DS) o la mediana (rango intercuartílico) según el tipo de variable. Las diferencias basales entre la presencia o no de IC se analizaron mediante las pruebas de Chi cuadrado y t de Student. Se utilizaron curvas de incidencia acumulada de IAM durante el seguimiento (CIF) de acuerdo de presencia o no de IC y las diferencias se analizaron mediante la prueba de Gray¹⁴. El riesgo independiente de IAM durante el seguimiento, atribuible a la presencia de IC durante el episodio índice, se estimó mediante la regresión multivariante de Cox adaptada para episodios competitivos, técnicas estadísticas óptimas para situaciones donde episodios competitivos clave ocurren con frecuencia, modificando el riesgo de ocurrencia de la variable dependiente. En este caso se consideraron episodios competitivos la muerte y los procedimientos de revascularización, ya sea percutánea o quirúrgica que ocurrieron durante el seguimiento. Para el análisis multivariante de predictores de IAM durante el seguimiento se analizaron de manera independiente los pacientes con IAMCEST y SCASEST. En el análisis multivariante se evaluaron todas aquellas variables que aparecen en las [tablas 1 y 2](#) para SCASEST y IAMCEST, respectivamente. Se analizaron desde el punto de vista pronóstico aquellas variables que mostraron un valor de la p < 0,1 en el análisis univariante, así como las que se consideraron importantes desde el punto de vista biológico, independientemente del valor de p. El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los «residuos de Schoenfeld». Los coeficientes estimados fueron expresados como razón de riesgos (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todos los análisis se realizaron mediante el programa STATA11.1.

Resultados

Características basales de la población

Se analizaron un total de 1.509 pacientes ingresados de forma consecutiva con el diagnóstico de SCA, de los cuales: a) 1.017 fueron diagnosticados como SCASEST, entre los que se incluyeron IAM sin elevación del segmento ST y angina inestable, y b) 492 como IAMCEST. Ninguno de estos pacientes fue remitido desde otro centro hospitalario por mala evolución clínica. Por diseño, se excluyeron del presente análisis los pacientes que fallecieron durante la hospitalización índice (66 en grupo de IAMCEST y 45 del SCASEST), quedando finalmente una población a estudio de 1.398 sujetos (972 y 426 pacientes con SCASEST y IAMCEST, respectivamente) ([fig. 1](#)).

Pacientes con SCASEST

Los pacientes con SCASEST presentaron una edad media de 69 años, 625 (64,3%) eran varones, 343 (35,3%) diabéticos, 825 (84,9%) mostraron elevación de troponina I, 459 (47,2%) descenso del segmento ST y 227 (23,4%) depresión de la FEVI

Tabla 1 Características basales de los pacientes con SCASEST en función de la clase Killip

	Killip = I n = 820 (84,4%)	Killip > I n = 152 (15,6%)	p
<i>Datos demográficos e historia clínica</i>			
Edad, años	67 ± 12	75 ± 9	< 0,001
Sexo (varón), n (%)	558 (68)	67 (44,1)	< 0,001
Hipertensión arterial, n (%)	508 (61,9)	109 (71,7)	0,020
Dislipemia, n (%)	369 (45)	66 (43,4)	0,719
Tabaquismo, n (%)	212 (25,8)	9 (5,9)	< 0,001
Extabaquismo, n (%)	239 (29,1)	39 (25,7)	0,378
Diabetes mellitus, n (%)	262 (31,9)	81 (53,3)	< 0,001
Diabetes mellitus en tratamiento con insulina, n (%)	88 (10,7)	41 (27)	< 0,001
Antecedentes familiares de CI, n (%)	66 (8)	4 (2,6)	0,008
Antecedentes personales de CI, n (%)	301 (36,7)	77 (50,7)	0,001
IAM previo, n (%)	181 (22,1)	51 (33,5)	0,003
ACTP previa, n (%)	44 (5,4)	7 (4,6)	0,695
Cirugía de revascularización coronaria, n (%)	44 (5,4)	14 (9,2)	0,083
Insuficiencia renal crónica, n (%)	72 (8,8)	40 (26,3)	< 0,001
Arteriopatía periférica, n (%)	48 (5,8)	19 (12,5)	0,006
FEVI, %	61 ± 11	50 ± 14	< 0,001
FEVI < 50%, n (%)	154 (18,8)	73 (48)	< 0,001
Descenso segmento del ST, n (%)	387 (47,2)	72 (47,4)	0,969
<i>Laboratorio</i>			
Creatinina, mg/dl	1,13 ± 0,52	1,53 ± 1,28	< 0,001
Troponina I, ng/ml ^a	9,1 (7,7)	19 (16,7)	< 0,001
Troponina I > 0,20 ng/ml, n (%)	683 (83,3)	142 (93,4)	< 0,001
Leucocitos, 10 ³ células/ml	8.911 ± 2.623	10.396 ± 3.294	< 0,001
Neutrófilos, 10 ³ células/ml	6.152 ± 2.441	7.735 ± 3.116	< 0,001
Linfocitos, 10 ³ células/ml	1.964 ± 833	1.786 ± 1.134	0,024
Monocitos, 10 ³ células/ml	432 ± 202	493 ± 384	0,004
<i>Revascularización</i>			
Cateterismo cardiaco, n (%)	553 (67,4)	53 (34,9)	< 0,001
ACTP, n (%)	268 (32,7)	15 (9,9)	< 0,001
Revascularización quirúrgica, n (%)	83 (10,1)	10 (6,6)	0,154
Revascularización, n (%)	351 (42,8)	25 (16,4)	< 0,001
<i>Tratamiento al alta</i>			
Antiagregantes, n (%)	791 (96,5)	148 (97,4)	0,559
Betabloqueantes, n (%)	672 (81,9)	127 (83,5)	0,633
IECA, n (%)	389 (47,4)	75 (49,3)	0,666
ARAI, n (%)	134 (16,3)	23 (15,1)	0,708
Estatinas, n (%)	470 (57,3)	77 (50,7)	0,130

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ARB: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Los valores están expresados como media (\pm desviación estandar). Las variables categóricas se presentan como porcentajes.

^a Presentado como mediana (rango intercuartílico).

(< 50%). Un total de 376 pacientes (38,7%) fueron revascularizados durante el ingreso índice, el interventionismo percutáneo fue la modalidad de revascularización más frecuente (75%).

Un total de 152 pacientes (15,6%) presentaron Killip > I al ingreso. En general los pacientes con Killip > I al ingreso presentaron un perfil basal de mayor riesgo como se muestra en la tabla 1. Con respecto a la terapéutica, a los pacientes con Killip > I se les practicó con menor frecuencia una coronangiografía y angioplastia (ACTP), sin encontrarse diferencias en cuanto a la revascularización quirúrgica.

Pacientes con IAMCEST

Los pacientes con IAMCEST presentaron una edad media de 64 años, 327 (76,8%) eran varones, 141 (33,1%) diabéticos y 121 (28,4%) presentaron una función sistólica deprimida. Un total de 206 pacientes (48,4%) fueron trombolizados, 15 (3,5%) pacientes recibieron ACTP primaria, 17 (3,9%) ACTP de rescate. A 218 (51,2%) pacientes se les realizó un cateterismo cardiaco: fueron revascularizados 146 (34,3%), el 85,6% de éstos de forma percutánea. En total, 69 (16,2%) pacientes no recibieron trombólisis ni procedimientos de revascularización durante la hospitalización. En el momento

Tabla 2 Características basales de los pacientes con IAMCEST en función de la clase Killip al ingreso

	Killip = I n = 820 (84,4%)	Killip > I n = 152 (15,6%)	P
Edad, años	62 ± 13	72 ± 10	< 0,001
Sexo (varón), n (%)	268 (80)	59 (64,8)	0,003
Hipertensión arterial, n (%)	171 (51)	56 (61,5)	0,074
Dislipemia, n (%)	132 (39,4)	32 (35,2)	0,459
Tabaquismo, n (%)	162 (48,4)	35 (38,5)	0,092
Extabaquismo, n (%)	73 (21,9)	13 (14,3)	0,100
Diabetes mellitus, n (%)	102 (30,4)	39 (42,9)	0,028
Diabetes mellitus en tratamiento con insulina, n (%)	27 (8,1)	13 (14,3)	0,085
Antecedentes familiares de CI, n (%)	34 (10,2)	4 (4,4)	0,064
Antecedentes personales de CI, n (%)	60 (17,9)	23 (25,3)	0,125
IAM previo, n (%)	30 (9)	18 (19,8)	0,006
ACTP previa, n (%)	12 (3,6)	0	0,067
Cirugía de revascularización coronaria, n (%)	5 (1,5)	1 (1,1)	0,771
Insuficiencia renal crónica, n (%)	3 (0,9)	8 (8,8)	< 0,001
Arteriopatía periférica, n (%)	15 (4,5)	7 (7,7)	0,241
FEVI, %	57 ± 10	49 ± 10	< 0,001
FEVI < 50%, n (%)	76 (22,7)	45 (49,4)	< 0,001
<i>Laboratorio</i>			
Creatinina, mg/dl	1,03 ± 0,47	1,32 ± 1,13	< 0,001
Troponina I, ng/ml ^a	59,7 (81,6)	80,1 (77,6)	0,275
Leucocitos, 10 ³ células/ml	11.776 ± 3.481	13.422 ± 4.486	< 0,001
Linfocitos, 10 ³ células/ml	1647 ± 738	1342 ± 668	< 0,001
Monocitos, 10 ³ células/ml	758 ± 288	770 ± 275	0,719
<i>Localización del IAM</i>			
Anterior, n (%)	212 (63,3)	64 (70,3)	0,208
Lateral, n (%)	48 (14,3)	12 (13,2)	0,780
Inferior, n (%)	157 (46,9)	40 (44)	0,621
<i>Reperfusión/revascularización</i>			
Cateterismo cardíaco, n (%)	171 (51)	47 (51,6)	0,919
ACTP, n (%)	102 (30,5)	23 (25,3)	0,323
Revascularización quirúrgica, n (%)	16 (4,8)	5 (5,5)	0,782
Revascularización, n (%)	118 (35,2)	28 (30,8)	0,424
ACTP primaria, n (%)	13 (3,9%)	2 (2,2%)	0,435
ACTP rescate, n (%)	12 (3,6%)	5 (5,5%)	0,409
Estrategia farmacoinvasiva, n (%)	57 (17%)	12 (13,2%)	0,379
Trombólisis, n (%)	173 (51,6)	33 (36,3)	0,009
Reperfusión, n (%)	172 (51,3)	29 (31,9)	0,001
<i>Tratamiento al alta</i>			
Antiagregantes, n (%)	324 (97,6)	84 (94,4)	0,148
Betabloqueantes, n (%)	196 (58,5)	24 (26,4)	< 0,001
IECA, n (%)	169 (50,4)	53 (58,2)	0,186
ARAI, n (%)	66 (19,7)	21 (23,1)	0,484
Estatinas, n (%)	192 (57,3)	42 (46,1)	0,058

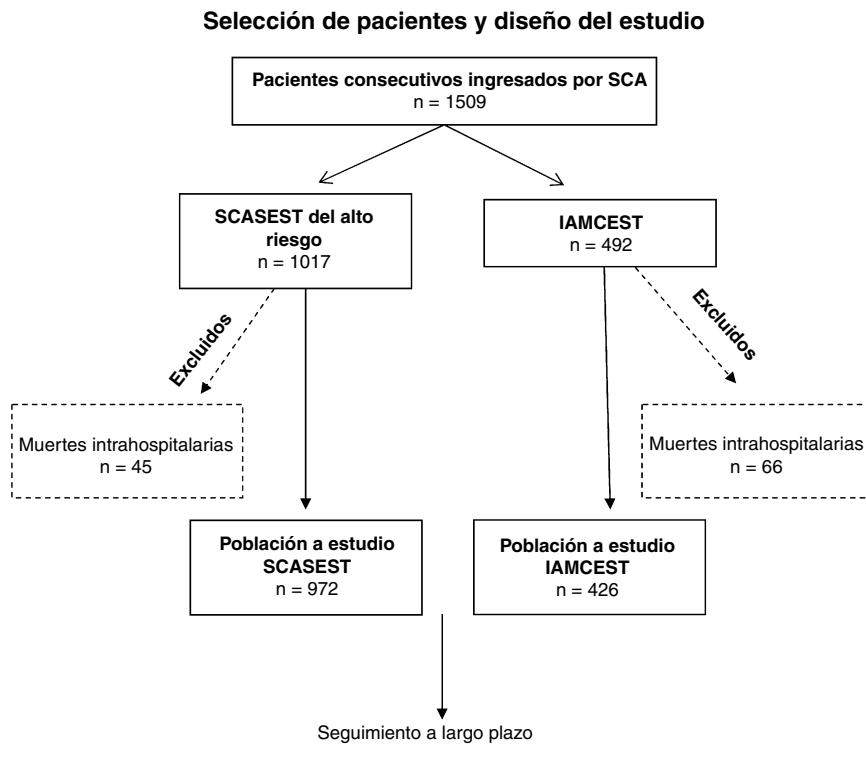
ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ARB: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Los valores están expresados como media (\pm desviación estandar). Las variables categóricas se presentan como porcentajes. Se definió reperfusión cuando la trombólisis fue efectiva, es decir, se alcanzaron al menos los criterios electrocardiográficos.

^a Presentado como mediana (rango intercuartílico).

del ingreso, 91 pacientes (21,1%) presentaron Killip>I. Los sujetos con Killip>I tuvieron un peor perfil basal de riesgo (tabla 2). En cuanto al tratamiento, los pacientes con Killip>I fueron sometidos a trombólisis con menos frecuencia,

presentando una menor tasa de reperfusión y recibieron con menor frecuencia tratamiento con betabloqueantes al alta. No se apreciaron diferencias en cuanto a las tasas de revascularización (tabla 2).



Criterio de valoración principal: infarto agudo de miocardio

Figura 1 Selección de pacientes y diseño del estudio.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Clase Killip>I y riesgo de IAM durante el seguimiento

Pacientes con SCASEST

Durante una mediana de seguimiento de 36 meses (rango intercuartílico: 12-48), 145 (14,9%), 38 (3,8%), 47 (4,8%) y 135 (13,9%) pacientes murieron, recibieron cirugía de revascularización coronaria, intervencionismo percutáneo y presentaron un IAM durante el seguimiento, respectivamente. Además de mostrar mayor frecuencia de muerte tras el alta hospitalaria (27,4 vs 5,5 por 100 pacientes-año de seguimiento, $p < 0,001$), los sujetos con Killip>I mostraron una mayor incidencia de IAM durante el seguimiento (28,3 vs 6,3 por cien pacientes-año de seguimiento, $p < 0,001$). Estas diferencias se hacen ya evidentes durante los primeros meses del seguimiento con separación progresiva de las curvas (fig. 2a). Además de observarse en toda la muestra, fue también evidente en los subgrupos más representativos de población como son los varones, mayores de 65 años, diabéticos y aquellos con disfunción sistólica (fig. 3).

En el análisis univariante, solamente ajustando por episodios competitivos que ocurren durante el seguimiento (muerte y procedimientos de revascularización), aquellos sujetos con IC durante el ingreso índice superaron el triple del riesgo de presentar un IAM durante el seguimiento (tabla 3). Esta asociación se confirmó en el análisis multivariante, tras ajustar por episodios competitivos y las siguientes covariables: edad, interacción varón/antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, tabaquismo,

índice de comorbilidad de Charlson, FEVI, procedimientos de revascularización durante la hospitalización e interacción dislipemia/tratamiento estatinas al alta. De este modo, aquellos con clase Killip>I mostraron un mayor riesgo ajustado de presentar un IAM durante el seguimiento ($HR = 1,76$; IC 95%: 1,15-2,68; $p = 0,009$) que aquellos con Killip I (fig. 2a). En este mismo contexto multivariante, no se observaron interacciones significativas entre la clase Killip>I con: la edad superior a 65 años (p de la interacción = 0,712), el sexo (p de la interacción = 0,268), la diabetes (p de la interacción = 0,477) y la presencia de disfunción sistólica (p de la interacción = 0,858), lo que indica que la asociación entre Killip>I y riesgo de IAM fue homogénea en los anteriores subgrupos de población.

Pacientes con IAMCEST

A lo largo de una mediana de seguimiento de 36 meses (rango intercuartílico: 22-50), 65 (15,3%) pacientes murieron, 29 (6,8%) recibieron cirugía de revascularización coronaria, 28 (6,6%) intervencionismo percutáneo y 53 (12,4%) presentaron un IAM durante el seguimiento. Además de presentar un mayor frecuencia de episodios mortales (10,9 vs 3,9 por 100 pacientes-año de seguimiento, $p < 0,001$), los sujetos con Killip>I también mostraron mayor incidencia de IAM tras el alta hospitalaria (10,6 vs 3,3 por 100 pacientes-año de seguimiento, $p < 0,001$) cuando se compararon con aquellos pacientes con Killip I. En la fig. 2b puede apreciarse que la mayor separación de la curvas ya se alcanza durante el primer año. Del mismo modo que en los sujetos con SCASEST,

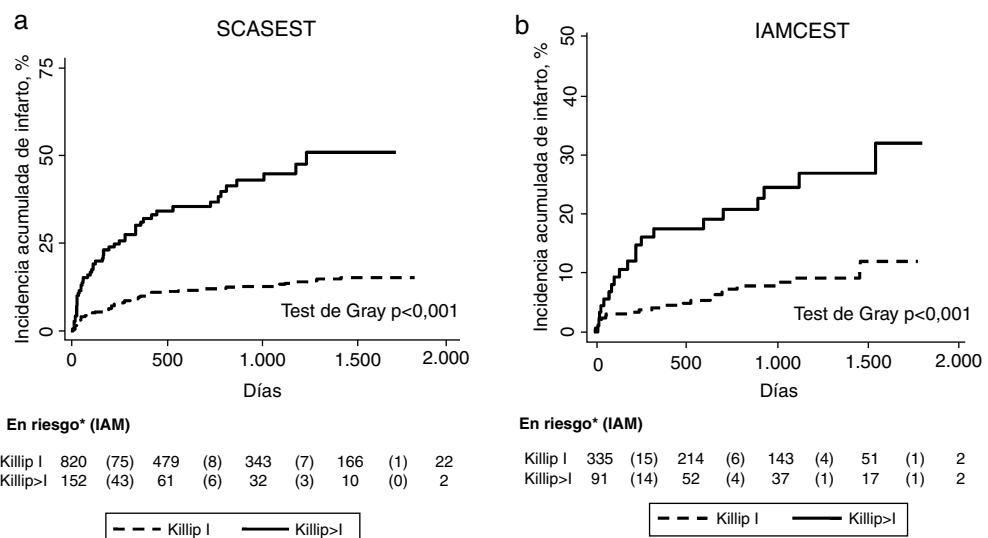


Figura 2 Incidencia acumulada de IAM durante el seguimiento en pacientes con SCASEST (a) y IAMCEST (b) en función de la clase Killip.

IAM: infarto agudo de miocárdio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Sujetos vivos que llegan a este tiempo sin presentar IAM.

estas diferencias se constataron también en los subgrupos más representativos de pacientes con IAMCEST (fig. 4).

En el análisis univariante los pacientes que presentaron Killip>I triplicaron el riesgo de un nuevo IAM durante el seguimiento (tabla 3). Estas diferencias se mantuvieron significativas en el análisis multivariante tras ajustar por episodios competitivos y las siguientes covariables: edad, antecedentes de cardiopatía isquémica, índice de Charlson y recuento linfocitario < 1.000 células/ml. Así, aquellos sujetos con Killip>I mostraron un mayor riesgo de presentar un IAM en el seguimiento (HR = 1,90; IC 95%: 1,07-3,36; $p = 0,029$) que aquellos con Killip = I (fig. 2b).

De igual manera que en aquellos con SCASEST, no se observaron interacciones significativas entre Killip>I con: la edad superior a 65 años (p de la interacción = 0,969); el sexo (p de la interacción = 0,444); la diabetes (p de la interacción = 0,611), y la presencia de disfunción sistólica (p de la interacción = 0,455).

En pacientes con SCASEST, la revascularización (percutánea o quirúrgica durante el episodio índice) se asoció a una importante reducción del riesgo de IAM durante el seguimiento (HR = 0,31; IC 95%: 0,19-0,50; $p < 0,001$); sin observarse un efecto a nivel pronóstico diferencial en base a la presencia o no de IC (p de la interacción = 0,656).

En aquellos con IAMCEST la implantación de una estrategia de reperfusión (farmacoinvasiva o angioplastia primaria) no se asoció de manera significativa con el riesgo de IAM durante el seguimiento (HR = 0,68; IC 95%: 0,27-1,74; $p = 0,721$), sin objetivarse tampoco un comportamiento pronóstico diferencial en base al estatus Killip (p de la interacción = 0,616).

Discusión

En el presente estudio en el que evaluamos una amplia y representativa cohorte de sujetos con SCA, concluimos que

la presencia de IC durante el episodio índice de un SCA, no solamente es un importante predictor de mortalidad como era de esperar, sino que además se asocia a un mayor riesgo de desarrollar nuevos episodios isquémicos a largo plazo, en concreto el IAM. Cabe resaltar que esta asociación se observó tanto en IAMCEST como SCASEST y se mantuvo de una manera consistente y significativa tras ajustar por los principales factores de riesgo pronósticos, potenciales variables de confusión y episodios adversos competitivos, como son en este caso la revascularización y la muerte durante el seguimiento.

A la vista de nuestros resultados y de datos observacionales recientes publicados en la literatura^{15,16}, donde se observa que a este subgrupo de pacientes (Killip>I) se les aplica un enfoque terapéutico menos agresivo, pretendemos hacer una llamada de atención para considerar a estos pacientes de alto riesgo (no sólo de muerte sino también de nuevos episodios isquémicos a largo plazo), en los que la implantación de distintas alternativas terapéuticas de contrastada eficacia pronóstica parece un objetivo aún por alcanzar.

Tradicionalmente, el riesgo de IAM durante el seguimiento ha sido englobado dentro de un criterio de valoración combinado (muerte/reinfarto o muerte/reinfarto/revascularización); sin embargo, este enfoque simplista lleva en no pocas ocasiones a extraer conclusiones equivocadas, especialmente en situaciones donde cada uno de los componentes de este objetivo combinado difiere en importancia biológica y en aquellas donde la dirección de la asociación sea opuesta o limitada a uno de los componentes^{17,18}. A pesar de que el IAM durante el seguimiento es un conocido predictor independiente para el desarrollo subsiguiente de IC y muerte^{2,3,16}, la información disponible acerca de la predicción de IAM durante el seguimiento como objetivo primario aislado es escasa^{1,4,5}, la mayor parte proviene de series antiguas y cuando se ha

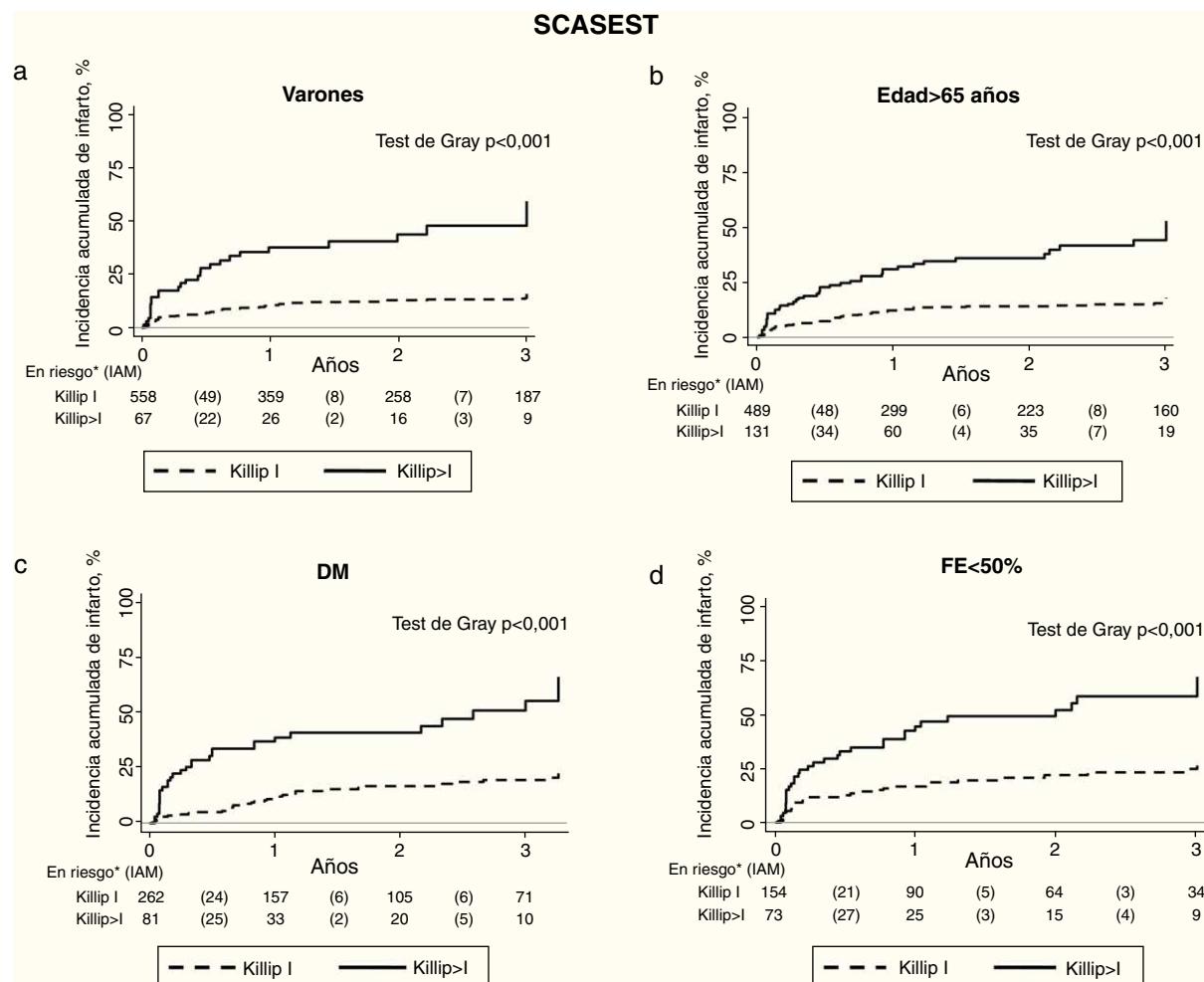


Figura 3 Incidencia acumulada de IAM durante el seguimiento en determinados subgrupos de pacientes con SCASEST de acuerdo a la clase Killip; a) varones, b) edad > 65 años, c) diabetes mellitus y d) fracción de eyección < 50%.

DM: diabetes mellitus; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Sujetos vivos que llegan a este tiempo sin presentar IAM.

evaluado de manera independiente (no englobado dentro de criterios de valoración compuestos), se han utilizado modelos estadísticos de predicción clásicos, sin tener en cuenta la influencia de episodios adversos competitivos (como en este particular caso serían la revascularización y la muerte durante el seguimiento), lo que sin duda lleva a la obtención de estimaciones menos precisas.

En consonancia con trabajos recientes realizados en nuestro medio^{19,20}, en el presente trabajo se observó una asociación independiente entre la presencia de IC y muerte. Sin embargo, *a priori* no resulta tan obvia la consistente asociación encontrada entre Killip>I e IAM durante el seguimiento. En este sentido, Orn et al. describieron recientemente que el IAM recurrente, confirmado mediante estudio necrópsico, fue la causa más frecuente de muerte (57%) en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica³. Del mismo modo, datos provenientes del estudio CHARM²¹, en el que se incluyeron un total de 7.599 pacientes con IC crónica en clase funcional II-IV con un seguimiento medio de 3,3 años, se observó que el IAM durante el seguimiento apareció en un no despreciable

5,82% de los pacientes. Datos similares han sido recientemente publicados por nuestro grupo donde un ingreso por IC en sujetos con cardiopatía isquémica se muestra como un importante factor de riesgo para nuevos episodios isquémicos¹⁹.

Para explicar la asociación entre IC durante un episodio de SCA e IAM durante el seguimiento se podrían postular varios mecanismos fisiopatológicos. Por un lado, los pacientes que presentan un episodio de IC aguda presentarían una mayor extensión y gravedad de isquemia miocárdica, lo cual se traduciría en un mayor porcentaje de miocardio aturrido o hibernado²². Avalando esta teoría, Janardhanan et al., observaron en una amplia cohorte de pacientes ingresados por SCA complicado con IC y/o disfunción sistólica, que la mayoría de pacientes con IC en el momento de la presentación presentaba una mayor extensión de la enfermedad coronaria²³. Por otro lado, la persistente activación neurohumoral e inmunoinflamatoria presente en la IC podría ser un factor determinante en la progresión e inestabilización posterior de previas/nuevas lesiones coronarias²⁴. De cualquier modo, los hallazgos del presente trabajo cuestionan

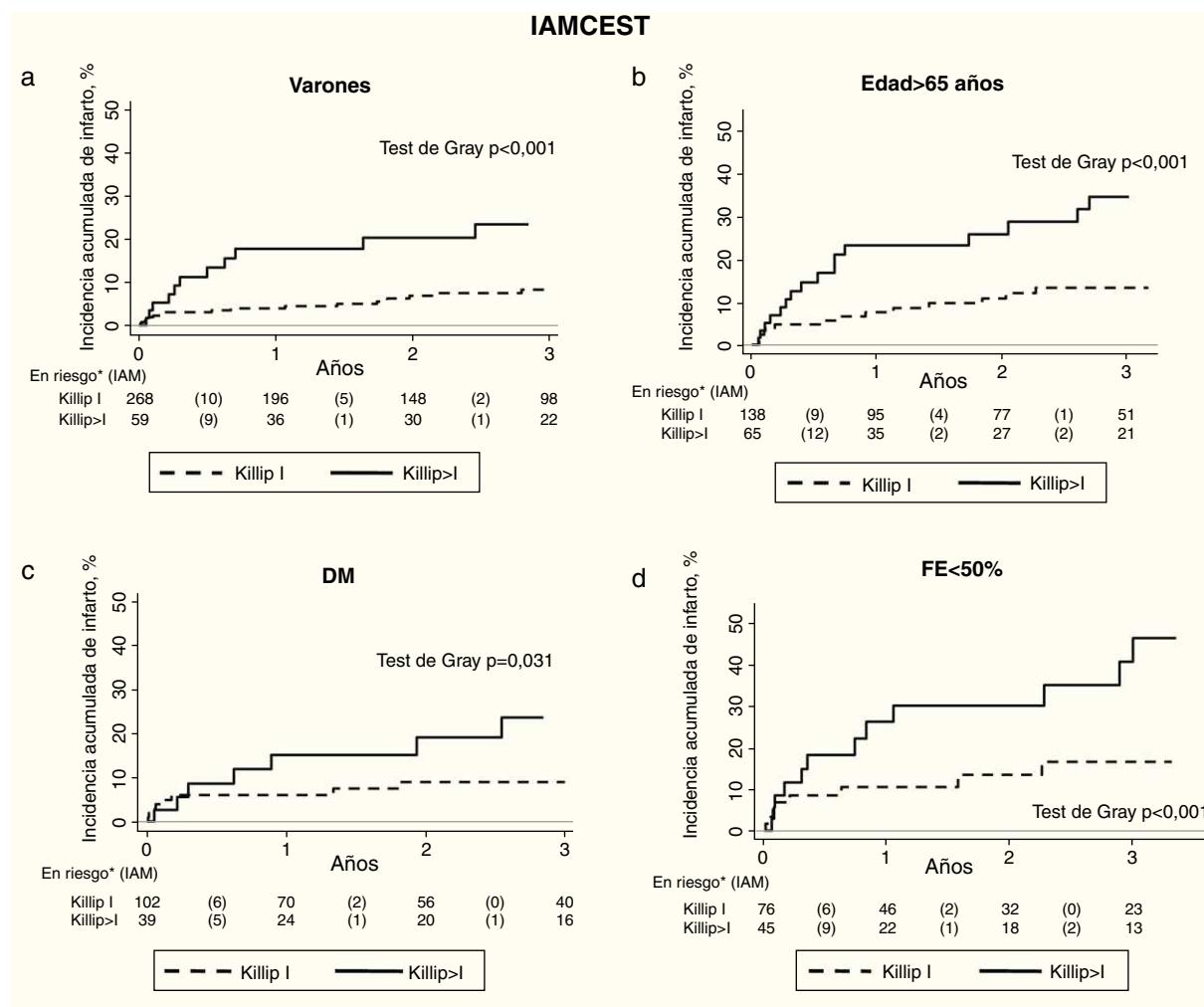


Figura 4 Incidencia acumulada de IAM durante el seguimiento en pacientes con IAMCEST de acuerdo a la clase Killip; a) varones, b) edad > 65 años, c) diabetes mellitus y d) fracción de eyección < 50%.

DM: diabetes mellitus; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Sujetos vivos que llegan a este tiempo sin presentar IAM.

la teoría ampliamente aceptada de que la IC es un estadio final de la enfermedad coronaria, donde predomina la escara necrótica miocárdica.

A pesar de que las actuales guías^{25,26} recomiendan un manejo invasor en el SCA complicado con clínica IC, o SCA de alto riesgo, la experiencia pone de manifiesto que en la práctica clínica estos pacientes reciben con menor frecuencia una estrategia invasiva de revascularización²⁷⁻²⁹, es decir, a mayor riesgo, menor adherencia a las recomendaciones de práctica clínica. Recientemente, Steg et al., en una serie prospectiva reciente de 13.707 pacientes con SCA del registro GRACE, observaron que aquellos pacientes con Killip>I en el momento de la presentación que fueron revascularizados, presentaron una reducción del 50% del riesgo de mortalidad, frente a aquellos con IC no revascularizados¹⁶. De acuerdo con nuestros resultados, postulamos que el beneficio atribuible a una estrategia de revascularización precoz en este subgrupo también podría extrapolarse para infarto a largo plazo, ya que precisamente los estudios aleatorizados han

demostrado beneficio frente a estrategias conservadoras, sobre todo en cuanto a disminución de nuevos episodios isquémicos y de revascularización⁷.

Las limitaciones de nuestro trabajo son las propias de un estudio observacional. Además han de enumerarse las siguientes: a) La selección de pacientes en un solo centro y limitada a pacientes ingresados en la Unidad Coronaria o en el Servicio de Cardiología podría ser motivo de un sesgo de selección. Sin embargo, consideramos que las características basales de la población estudiada son extrapolables a las observadas en registros contemporáneos nacionales e internacionales²⁷⁻²⁹. b) Debido a que el período de inclusión fue amplio no podemos descartar un posible efecto cohorte. c) Finalmente, además de la mejoras en el tratamiento farmacológico aparecidas en los últimos años, debemos señalar la escasa utilización de angioplastia primaria u otras estrategias de reperfusión en nuestra población lo que podría limitar la extrapolación de los presentes hallazgos a nuestros días.

Tabla 3 Riesgo de infarto a largo plazo tras un síndrome coronario agudo atribuible a la presencia de Killip>I durante el ingreso índice

	HR	IC 95%	p
SCASEST			
<i>Análisis univariante^a</i>			
Killip>I vs Killip I	3,41	2,43-4,79	< 0,001
<i>Análisis multivariante^b</i>			
Killip>I vs Killip I	1,76	1,15-2,68	0,009
IAMCEST			
<i>Análisis univariante^a</i>			
Killip>I vs Killip I	2,87	1,61-5,13	<0,001
<i>Análisis multivariante^c</i>			
Killip>I vs Killip I	1,90	1,07-3,36	0,029

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^a Estimaciones de riesgo ajustadas por episodios adversos competitivos que ocurren durante el seguimiento (muerte por todas las causas y episodios de revascularización durante el seguimiento).

^b Modelo multivariante ajustado por episodios adversos competitivos (muerte y episodios de revascularización durante el seguimiento) y las siguientes covariables: edad, interacción varón/antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, tabaquismo, índice de comorbilidad de Charlson, FEVI, procedimientos de revascularización durante la hospitalización e interacción dislipemia/tratamiento estatinas al alta.

^c Modelo multivariante ajustado por episodios adversos competitivos (muerte y episodios de revascularización durante el seguimiento) y las siguientes covariables: edad, antecedentes de cardiopatía isquémica, índice de Charlson y recuento linfocitario < 1.000 células/ml.

Conclusiones

La presencia de síntomas y signos de IC en el seno de un IAMCEST o SCASEST se asocia de manera independiente y consistente a un aumento del riesgo de IAM tras el alta hospitalaria. Son necesarios futuros estudios que: a) confirmen estos hallazgos, y b) exploren las posibles implicaciones a nivel terapéutico de los presentes resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dönges K, Schiele R, Gitt A, Wienbergen H, Schneider S, Zahn R, et al. Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry [MIR]). *Am J Cardiol.* 2001;87:1039-44.
- Muller HS, Forman SA, Menegus MA, Cohen LS, Knatterud GL, Braunwald E, et al. Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3- years follow-up: results of the Thrombolysis of Myocardial Infarction (TIMI) phase II clinical trial. The TIMI investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:900-7.
- Orn S, Cleland JGF, Romo M, Kjekshus J, Dickstein K. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;118:752-8.
- Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, Yerkey MW, et al. The incidence, predictors and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1173-7.
- Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI-2). Data base. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:608-15.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333:1091.
- Nunez J, Sanchis J, Bodi V. Estrategia de revascularización invasiva en el síndrome coronario sin elevación del segmento ST. El debate continua. *Med Clin Barc.* 2009;133:717-23.
- Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:701-7.
- Werns AW, Bates ER. The enduring value of Killip classification. *Am Heart J.* 1999;137:213-5.
- Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndrome in the global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90:358-63.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox K, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- elevation: The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
- Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;97:993-6.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and Non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation.* 2002;106:1893-900.
- Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;16:1141-54.
- Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Rumiz E, Núñez E, et al. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:915-24.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
- Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA.* 2003;289:2554-9.
- Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, et al. Problems with use of composite end

- points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;14:786.
19. Núñez J, Sanchís J, Núñez E, Bodí V, Mainar L, Miñana G, et al. Insuficiencia cardiaca aguda post-alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST y riesgo de muerte e infarto agudo de miocardio subsiguiente. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1035-44.
20. López Castro J, Almazán Ortega R, Pérez De Juan Romero M, González Juanatey JR. Factores pronósticos de mortalidad de la insuficiencia cardíaca en una cohorte del noreste de España. Estudio EPICOUR. *Rev Clin Esp*. 2010;210:438-47.
21. Abrahamsson P, Dobson J, Granger CB, McMurray JJ, Michaelson EL, Pfeffer M, et al. CHARM Investigators. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:338-45.
22. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:750-8.
23. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, Park Y, McMurray JJ, Weaver WD, et al. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J*. 2006;152:183-9.
24. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchís J, Mainar L, Miñana G, et al. Low lymphocyte count in acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction predicts long-term recurrent myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2010;21:1-7.
25. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
26. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
27. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
28. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;105:2605-10.
29. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT. Patterns of guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the CRUSADE quality improvement initiative). *Am J Cardiol*. 2006;98:30Q-5Q.