

# **Manejo del Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST en el paciente muy anciano**

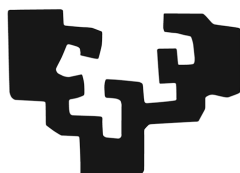
Impacto pronóstico del manejo invasivo

**TESIS DOCTORAL**

**Iñaki Villanueva Benito**

Director: Ramón Querejeta Iraola

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Departamento de medicina/Medikuntza saila

San Sebastian/ Donostia  
2019





*Foto: Boceto de "La Gabina". Camino Benito  
2011. Óleo sobre lienzo, 27x35 cm.*

**"El arte de envejecer es el arte de conservar alguna esperanza"  
André Maurois**



## DEDICATORIA

A mis mayores:

*A Ignacio, te fuiste demasiado pronto.  
Nos dicen que tenemos tu buen humor. ¿qué mejor legado?*

*A Severino, el abuelo más orgulloso que he conocido.  
Tu risa me acompañará siempre.*

*A Gabina, sé que era tu nieto preferido. Todos lo sabíamos, incluso cuando ya no recordabas mi nombre. Confesaré que tú también fuiste siempre mi preferida.*

*A Brigi, ahora en los últimos momentos de tu vida,  
también afectada por la enfermedad del olvido. Aún veo el cariño en tus ojos.*



## AGRADECIMIENTOS

En este momento de satisfacción por la culminación de este proyecto, quisiera mostrar mi más profundo agradecimiento a aquellas personas que han contribuido a que salga adelante:

A Ramón, director de esta tesis, y jefe de servicio de cardiología del Hospital Donostia. Por su buen criterio, por estar siempre disponible para este proyecto, por su cariño personal en los momentos difíciles y por mantener viva la llama de la investigación en el servicio.

A Emilio, cabeza privilegiada y excelente cardiólogo, ahora ocupado en otros menesteres. Por ser de los que tienen la capacidad de convertir las ideas pequeñas en cosas grandes. Este trabajo no hubiera sido posible sin su generosidad, sin su ayuda en el apartado metodológico y sin su motivación. Gracias.

A mis maestros del hospital Meixoeiro de Vigo, algunos de ellos buenos amigos, por convertirme en el cardiólogo que soy y por generar un clima docente que me animó a embarcarme en este trabajo. Gracias a todos.

A mis compañeros de residencia, por hacer de aquellos cinco años una de las etapas más intensas y felices de mi vida... a Mónica, Xan, Juan, Inma, Saleta, y por supuesto a Sofía, madre de mi ahijada Sara y por quien siento especial afecto. También a Miguel y Cris, actores fundamentales de aquel capítulo, por su sincera amistad que crece a pesar de la distancia.

A los cardiólogos y residentes del hospital Donostia, un grupo humano con gran potencial, con talento y ganas de mejorar, que estoy seguro de que algún día se verán recompensados. Gracias por hacer más fácil el trabajo diario.

A mi padre Pedro, que presentó su tesis hace unos meses con 65 años. Por ser ejemplo de tanto y para tantos... Me esfuerzo cada día porque mis hijas me vean con la admiración con la que le veo yo el.

A mi madre Camino, autora del retrato que acompaña la dedicatoria y por quien siento especial adoración. Todo el esfuerzo merece la pena sólo por saber el orgullo que siente.

A mi hermana Virginia y a mi cuñado Arnau, por enseñarnos a vivir. Ojalá estuviéramos más cerca.

A mi hermana Isabel, la más pequeña y la primera en doctorarse, tan caótica como brillante. Por ser ejemplo de que con tesón (y un poco de estrella), se puede salir de muy abajo... y llegar muy alto.

A mis suegros, José Manuel e Isabel, por su tiempo con las niñas, que me ha permitido una mayor dedicación a este trabajo.

A mis hijas, Irati y Sofía, y al bebé que está en camino. Por enseñarme lo que verdaderamente importa en la vida y por llenarla de alegría. Espero que este trabajo contribuya a inculcarles el valor del esfuerzo para conseguir las metas.

Por último, y especialmente, a Itziar, mi compañera de camino... esta tesis podía llevar perfectamente su nombre. De aquellas tardes interminables revisando historias surgió algo mucho más importante y bonito que este trabajo. Gracias por el apoyo, por la complicidad, por el amor, por lo que estamos creando juntos, y porque le dije ven... y vino. Espero saber corresponderle.

Mi más sincero agradecimiento a todos ellos, y también a todos los que, de alguna manera, han contribuido a que esta tesis doctoral vea la luz. Gracias enormes.



# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El síndrome coronario agudo sin elevación del ST es responsable de una gran proporción de muertes en los pacientes muy ancianos, una población que va a experimentar un gran crecimiento en los próximos años. A pesar de esto existe escasa información sobre su manejo. Nuestros objetivos fueron por una parte analizar las características clínicas, el pronóstico y las complicaciones durante el ingreso y a largo plazo de los pacientes muy ancianos que ingresan por un SCASEST en función de si reciben o no manejo invasivo. Y por otra, determinar si las escalas de riesgo GRACE, TIMI y CRUSADE resultan de utilidad para predecir el riesgo en esta población.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 85 años que ingresaron de forma consecutiva en el hospital Meixoeiro de Vigo entre los años 2004 y 2009. Se realizó un emparejamiento de los pacientes mediante *propensity score* en función de si recibían o no manejo invasivo, y se comparó el pronóstico y las complicaciones tanto hospitalarias como a medio plazo. Además, se validaron las escalas GRACE, TIMI y CRUSADE mediante el cálculo del poder discriminativo (*estadístico C*) y la calibración (test de *Hosmer-Lemeshow*).

## RESULTADOS

Ingresaron 228 pacientes en el periodo de estudio (edad media 88 años (rango 85-101), 57,5% mujeres), con un perfil de riesgo alto (97,5% de los pacientes con riesgo moderado o alto según la escala GRACE) y con una alta comorbilidad (índice de Charlson  $3,04 \pm 2$  puntos). 100 se manejaron de forma invasiva y 128 de forma conservadora. Estos últimos eran pacientes más ancianos, más frecuentemente mujeres, con más características de alto riesgo al ingreso y con más comorbilidad.

Tras el ajuste de las características basales los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia (log rank test = 4,24; p = 0,039) y mayor

supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (log rank test = 8,63; p = 0,003) a 3 años de seguimiento. No se observaron diferencias en las complicaciones intrahospitalarias ni a largo plazo.

La escala GRACE mostró una excelente capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria (*estadístico C 0,88*). Por el contrario, en el caso del score TIMI esta fue muy baja (*estadístico C 0,48*). La escala CRUSADE obtuvo una buena capacidad para predecir la necesidad de transfusión durante el ingreso (*estadístico C 0,73*)

## **CONCLUSIÓN**

Los pacientes muy ancianos que ingresan por un síndrome coronario agudo sin elevación del ST tienen un perfil de riesgo especialmente elevado. El manejo invasivo en estos pacientes se asocia con mayor supervivencia y mayor supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo. La escala GRACE resulta de gran utilidad en la predicción del riesgo de muerte, al contrario que la escala TIMI. La escala CRUSADE puede resultar de utilidad para predecir necesidad de transfusión.

## **DESCRIPTORES (DeCS):**

*Enfermedad arterial coronaria, Síndrome coronario agudo, Revascularización miocárdica, Anciano, Geriatría, Pronóstico.*

## ABSTRACT

### INTRODUCTION AND OBJECTIVES:

Non-ST segment elevation acute coronary syndrome is responsible of a high proportion of deaths in very elderly patients, a population that is projected to experience a high growth in coming years. However, available information about its treatment is scarce. Our aim was to analyze the clinical characteristics, prognosis, and short- and long-term complications of very elderly patients admitted with a non-ST segment elevation acute coronary syndrome depending on the use or not of an invasive strategy. Another aim was to assess performance of the GRACE, TIMI and CRUSADE risk scores to predict risk in this population.

### METHODS:

An observational and retrospective study was conducted including all patients over 85 years old admitted to Meixoeiro Hospital from Vigo, Spain, between 2004 and 2009 with a diagnosis of non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Using a *propensity score*, patients undergoing an invasive approach and those undergoing conservative management were matched and compared for short and long-term survival and survival without ischemic events. Moreover, performance of the GRACE, TIMI and CRUSADE risk score was assessed using the discrimination (*C statistic*) and validation (*Hosmer Lemeshow*) tests.

### RESULTS:

228 consecutive patients were included (mean age of 88 years (range: 85 to 101), 57,5% were females), with a high-risk profile (97,5% were of moderate or high risk according to GRACE risk score), and with high comorbidity (Charlson index  $3,04 \pm 2$  points). Those in the conservative management group (n=128) were older, with a higher proportion of females, with more comorbidity and higher risk profile compared with those in the invasive management group (n=100).

After adjusting for the baseline characteristics, patients in the invasive group exhibited better survival (log rank 4.24; P = .039) and better survival free of ischemic events (log rank 8.63; P = .003) at the 3-year follow-up. There were no differences in major events during hospitalization or in the long-term follow-up.

The GRACE scale exhibited an excellent capacity to predict mortality during hospitalization (C statistic .88). Conversely, the TIMI risk score showed poor capacity (C statistic .48). The CRUSADE scale showed a good capacity to predict the need for blood transfusion during admission (C statistic .73)

#### **CONCLUSION:**

The very elderly patients admitted with a non-ST segment acute coronary syndrome have an especially high-risk profile. In these patients, the interventional approach was associated with overall better survival and better survival free of ischemic events at long-term follow-up. The GRACE scale was very useful to predict the risk of death during hospitalization, unlike TIMI risk score. The CRUSADE scale may be useful to predict the need for blood transfusion at the short term.

#### **DESCRIPTORS (MeSH)**

*Coronary artery disease, Acute coronary syndrome, Myocardial revascularization, Aged, Geriatrics, Prognosis*

# ÍNDICE GENERAL

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN</b>	<b>23</b>
1.1	<i>Preámbulo</i>	25
1.2	<i>Epidemiología de la Cardiopatía Isquémica</i>	26
1.2.1	Contribución de la cardiopatía isquémica a la Mortalidad	26
1.2.2	Incidencia	29
1.2.3	Letalidad	31
1.2.4	Tendencias	32
1.3	<i>El espectro de la cardiopatía isquémica: De la angina estable a la muerte súbita</i>	34
1.3.1	La placa de ateroma evolucionada: Angina estable	34
1.3.2	Teoría de la placa vulnerable: El síndrome coronario agudo	35
1.4	<i>Síndrome coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)</i>	37
1.4.1	Estratificación de riesgo al ingreso	39
1.4.2	Tratamiento	43
1.4.2.1	Tratamiento médico	43
1.4.2.2	Coronariografía	45
1.5	<i>Cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano</i>	49
1.5.1	Pacientes muy ancianos. ¿De quién hablamos?	49
1.5.2	Epidemiología de la cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano	49
1.5.2.1	Evolución demográfica: La epidemia de la ancianidad	49
1.5.2.2	Magnitud de la cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano	53
1.5.3	Características diferenciales de los pacientes muy ancianos	56
1.5.4	Pronóstico del SCASEST en el paciente muy anciano	61
1.5.5	Riesgo hemorrágico en el paciente muy anciano	62
1.5.6	Evidencias de tratamiento en los pacientes muy ancianos	63
1.5.6.1	Pacientes muy ancianos en los ensayos clínicos	63
1.5.6.2	Pacientes muy ancianos en los registros	67
1.6	<i>Coste económico de la Cardiopatía isquémica</i>	70
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>75</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>79</b>
3.1	<i>Hipótesis</i>	81
3.2	<i>Objetivos</i>	82
3.2.1	Objetivo general	82
3.2.2	Objetivos específicos	82
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>85</b>
4.1	<i>Diseño</i>	87
4.2	<i>Población y criterios de inclusión</i>	87
4.3	<i>Ámbito</i>	87
4.4	<i>Variables</i>	90
4.5	<i>Definiciones</i>	93
4.6	<i>Análisis estadístico</i>	94
4.6.1	Comparación del pronóstico entre el manejo intervencionista y el manejo conservador	95
4.6.2	Descripción del <i>Propensity Score</i> :	95
4.6.3	Validación de las diferentes escalas de riesgo	97

<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
5.1	<i>Descripción de la serie.....</i>	101
5.1.1	Características basales de la cohorte .....	101
5.1.2	Datos clínicos al ingreso.....	105
5.1.3	Escalas de evaluación del riesgo.....	106
5.1.4	Datos de pruebas complementarias durante el ingreso.....	108
5.2	<i>Características basales y del manejo en función de la estrategia: análisis comparativo...109</i>	
5.2.1	Comparación de factores de riesgo y comorbilidad .....	109
5.2.2	Comparación de las características de riesgo en la presentación.....	111
5.2.3	Comparación de las escalas de riesgo.....	112
5.2.4	Comparación de uso y resultados de pruebas complementarias durante el ingreso.....	114
5.2.5	Comparación del tratamiento médico recibido durante el ingreso.....	116
5.3	<i>Hallazgos en la coronariografía y datos del procedimiento en el grupo con abordaje invasivo.....</i>	117
5.4	<i>Comparación de las complicaciones intrahospitalarias.....</i>	119
5.5	<i>Comparación del pronóstico a medio plazo.....</i>	120
5.6	<i>Ajuste de las características basales mediante propensity score.....</i>	122
5.7	<i>Comparación del tratamiento médico recibido tras emparejamiento.....</i>	125
5.8	<i>Comparación de las complicaciones intrahospitalarias tras el emparejamiento .....</i>	126
5.9	<i>Comparación del pronóstico a medio plazo tras el emparejamiento .....</i>	126
5.10	<i>Ajuste por año de ingreso .....</i>	128
5.11	<i>Ajuste por los quintiles del propensity score en la población global.....</i>	130
5.12	<i>Análisis de subgrupos.....</i>	131
5.13	<i>Evaluación de las escalas de riesgo .....</i>	132
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>141</b>
6.1	<i>Descripción de la serie.....</i>	144
6.2	<i>Valoración del riesgo al ingreso.....</i>	148
6.3	<i>Comparación de los pacientes en función del manejo.....</i>	149
6.4	<i>Tratamiento recibido y comparación en función del manejo .....</i>	150
6.5	<i>Hallazgos en la coronariografía y datos del procedimiento en el grupo con abordaje invasivo.....</i>	152
6.6	<i>Comparación de las complicaciones intrahospitalarias.....</i>	156
6.7	<i>Comparación del pronóstico y complicaciones a medio plazo .....</i>	159
6.8	<i>Valor pronóstico de la estrategia invasiva.....</i>	163
6.9	<i>Análisis de subgrupos.....</i>	166
6.10	<i>Validación de las escalas de riesgo .....</i>	167
6.11	<i>Aportación del estudio y futuras líneas de investigación.....</i>	172
<b>7</b>	<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>175</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>9</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>183</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>207</b>

<i>ANEXO 1</i> .....	211
<i>ANEXO 2</i> .....	213
<i>ANEXO 3</i> .....	221





## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Causas específicas de mortalidad en Europa.....	26
Figura 2: Tasas de mortalidad ajustada por edad atribuibles a cardiopatía isquémica en Europa....	27
Figura 3: Número de defunciones según la causa de muerte en España.....	28
Figura 4: Tasas de mortalidad atribuibles a enfermedad cardiovascular por comunidades autónomas.....	29
Figura 5: Altas por enfermedad coronaria por comunidades autónomas.....	30
Figura 6: Tasas de letalidad a los 30 días en diferentes países europeos.....	31
Figura 7: Altas por enfermedad coronaria en diferentes países europeos.....	32
Figura 8: Número de defunciones debidas a enfermedades isquémicas del corazón en España.....	33
Figura 9: Número de casos de SCA, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española.....	34
Figura 10: Formación y progresión de placas de ateroma.....	35
Figura 11: Pronóstico a largo plazo del SCA en función de la presentación.....	39
Figura 12: Variables incluidas en las diferentes escalas de riesgo al ingreso.....	40
Figura 13: Versión de calculadora online GRACE 2.0.....	41
Figura 14: Variables incluidas en las diferentes escalas de riesgo de sangrado.....	42
Figura 15: Recomendaciones de antiagregación y anticoagulación en las guías europeas de SCASEST.....	44
Figura 16: Esperanza de vida al nacer en las diferentes comunidades autónomas.....	50
Figura 17: Previsión de la evolución demográfica en España.....	51
Figura 18: Pirámide de población residente en España.....	52
Figura 19: Distribución de altas por grupos de edad y sexo.....	53
Figura 20: Altas hospitalarias por cardiopatía isquémica según edad y sexo.....	54
Figura 21: Número de muertes por cardiopatía isquémica según edad y sexo.....	55
Figura 22: Principales causas de muerte según la edad.....	55
Figura 23: Evolución de la estancia media de los ingresos por SCA.....	56
Figura 24: Manejo y mortalidad hospitalaria según la edad en el registro CRUSADE.....	68
Figura 25: Comparación de gastos directos anuales por habitante destinados a asistencia sanitaria por enfermedad coronaria entre diferentes países.....	72
Figura 26: Evolución del coste medio de la hospitalización en la población y en mayores de 85 años.....	72
Figura 27: Hospitales en la provincia de Pontevedra.....	88
Figura 28: Número de pacientes > 85 años ingresados en la provincia de Pontevedra por C. isquémica del 2004-2009.....	89
Figura 29: Distribución del <i>propensity score</i> según el grupo de tratamiento.....	96
Figura 30: Distribución de las edades al ingreso.....	101
Figura 31: Distribución por sexos y por población de residencia.....	102
Figura 32: Número de ingresos por año.....	102
Figura 33: Distribución de IMC.....	103
Figura 34: Distribución de la puntuación del índice de Charlson.....	105
Figura 35: Distribución de la clase Killip.....	106
Figura 36: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala TIMI.....	107
Figura 37: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala GRACE al ingreso.....	107
Figura 38: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala GRACE a largo plazo.....	108
Figura 39: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala CRUSADE.....	108
Figura 40: Comparación de la puntuación en el índice de Charlson.....	111
Figura 41: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala TIMI.....	114
Figura 42: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala GRACE al ingreso.....	113
Figura 43: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala GRACE a largo plazo.....	113
Figura 44: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala CRUSADE.....	114
Figura 45: Diferencias en el tratamiento recibido durante la hospitalización.....	117
Figura 46: Probabilidad de supervivencia libre de muerte en función del manejo.....	121

Figura 47: Probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función del manejo.....	121
Figura 48: Comparación de la probabilidad de supervivencia en función del manejo en la población emparejada.....	127
Figura 49: Comparación de la probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función del manejo en la población emparejada.....	128
Figura 50: Comparación del manejo según el año de ingreso en la población global.....	129
Figura 51: Comparación del manejo según el año de ingreso en la población emparejada.....	129
Figura 52: Análisis de subgrupos.....	132
Figura 53: Curvas ROC escala GRACE al ingreso para mortalidad intrahospitalaria .....	134
Figura 54: Curvas ROC escala GRACE al ingreso para muerte o ECAM durante el ingreso.....	135
Figura 55: Curvas ROC escala TIMI al ingreso para mortalidad intrahospitalaria.....	136
Figura 56: Curvas ROC escala GRACE a largo plazo para mortalidad en el seguimiento.....	137
Figura 57: Curvas ROC escala CRUSADE para necesidad de transfusión intrahospitalaria.....	139
Figura 58: Pirámide de población de la provincia de Pontevedra. Año 2012.....	144
Figura 59: Comparación de los factores de riesgo clásicos con otras series.....	147
Figura 60: Comparación de comorbilidades con registro LONGEVO .....	147
Figura 61: Porcentaje de uso de stents farmacoactivos por comunidades en el año 2009.....	155
Figura 62: Evolución del uso de la vía radial en España .....	156
Figura 63: Supervivencia media tras un SCA comparada con la población de referencia.....	160
Figura 64: Supervivencia a largo plazo tras SCA .....	161
Figura 65: Reducción del riesgo de mortalidad con manejo invasivo en función de la edad.....	162
Figura 66: Propuesta de algoritmo de manejo.....	173

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Complicaciones intrahospitalarias en los registros CRUSADE y GRACE en función de la edad.....	61
Tabla 2: Pacientes ancianos incluidos en ensayos que evaluaron la estrategia invasiva en el SCASEST .....	64
Tabla 3: Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular.....	103
Tabla 4: Antecedentes cardiovasculares y comorbilidad .....	104
Tabla 5: Características al ingreso.....	105
Tabla 6: Puntuación en las escalas de riesgo .....	106
Tabla 7: Datos de las pruebas complementarias .....	109
Tabla 8: Comparación de factores de riesgo, antecedentes cardiovasculares y comorbilidad.....	109
Tabla 9: Comparación de las características de riesgo al ingreso.....	111
Tabla 10: Comparación de la puntuación en las escalas de riesgo .....	112
Tabla 11: Comparación de los datos de las pruebas complementarias .....	115
Tabla 12: Comparación del tratamiento médico recibido durante el ingreso.....	116
Tabla 13: Característica angiográficas y del procedimiento de revascularización en los pacientes manejados de forma invasiva.....	118
Tabla 14: Comparación de las complicaciones intrahospitalarias .....	119
Tabla 15: Comparación de los eventos en el seguimiento.....	120
Tabla 16: Comparación de los factores de riesgo, antecedentes y comorbilidad en la población emparejada.....	122
Tabla 17: Comparación de las características de riesgo al ingreso en la población emparejada...	123
Tabla 18: Comparación de las escalas de riesgo en la población emparejada.....	124
Tabla 19: Comparación de los datos de las pruebas complementarias en la población emparejada .....	124
Tabla 20: Comparación del tratamiento recibido durante el ingreso en la población emparejada.	125
Tabla 21: Comparación de las complicaciones intrahospitalarias en la población emparejada .....	126
Tabla 22: Comparación de los eventos en el seguimiento en la población emparejada .....	127
Tabla 23: Regresión de <i>Cox</i> del manejo invasivo ajustado por los años de ingreso en la población emparejada.....	130
Tabla 24: Regresión de <i>Cox</i> del manejo invasivo ajustado por los quintiles del <i>propensity score</i> y los años de ingreso en la población global .....	131
Tabla 25: Validación y capacidad discriminativa de cada escala en la población global, y en los grupos de manejo conservador y manejo invasivo.....	133
Tabla 26: Validación y capacidad discriminativa de la escala CRUSADE en la población global, y en los grupos de manejo conservador y manejo invasivo.....	138
Tabla 27: Definiciones de hemorragia según criterios.....	157
Tabla 28: Estudios de validación de la escala GRACE .....	169



## ABREVIATURAS

<b>AVAD</b>	Años de vida perdidos ajustados por discapacidad
<b>AAS</b>	Ácido Acetilsalicílico
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AI</b>	Angina inestable
<b>ARA2</b>	Antagonistas del receptor de la angiotensina 2
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>BRI</b>	Bloqueo de rama izquierda
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CD</b>	Arteria coronaria derecha
<b>CH</b>	Concentrado de hemáties
<b>CIE</b>	Clasificación internacional de enfermedades
<b>CPK</b>	Creatina-Fosfoquinasa
<b>CX</b>	Arteria circunfleja
<b>DA</b>	Arteria descendente anterior
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EAP</b>	Enfermedad arterial periférica
<b>ECAM</b>	Evento cardiovascular adverso mayor
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EHS</b>	Euro Heart Survey
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FA</b>	Fibrilación auricular
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration
<b>FE</b>	Fracción de eyección
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>HBPM</b>	Heparinas de bajo peso molecular
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IBP</b>	Inhibidor de la bomba de protones
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICC</b>	Insuficiencia cardiaca congestiva
<b>ICP</b>	Intervencionismo coronario percutáneo

<b>IECAS</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INE</b>	Instituto nacional de estadística
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>IVUS</b>	Ultrasonido intravascular
<b>MDM</b>	Marcadores de daño miocárdico
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>OCDE</b>	Organización para la cooperación y el desarrollo económicos
<b>OCT</b>	Tomografía por coherencia óptica
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PS</b>	Propensity score
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SCA</b>	Síndrome Coronario Agudo
<b>SCACEST</b>	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
<b>SCASEST</b>	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
<b>SNS</b>	Sistema nacional de Salud
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TCI</b>	Tronco de la coronaria izquierda
<b>UH</b>	Unidades Hounsfield
<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo

# **1 INTRODUCCIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN**





## 1.2 Preámbulo

La Cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial según las últimas publicaciones del estudio de magnitud global de enfermedades<sup>1</sup>. Representa también la primera causa de discapacidad por enfermedad no transmisible a nivel mundial si tenemos en cuenta los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD), un término que hace referencia a los años de vida con salud perdidos.<sup>1</sup>

Puede manifestarse clínicamente de tres formas: como un infarto agudo de miocardio, como angina de pecho o como muerte súbita. El hecho de que en el 35% de los casos se presente en forma de muerte súbita pone de manifiesto la gravedad de esta patología.<sup>2,3,4</sup> Además, tanto el infarto como la angina en su forma inestable representan una importante proporción de ingresos hospitalarios.

Estos ingresos se concentran principalmente en las personas ancianas, ya que la incidencia de cardiopatía isquémica tiene una estrecha relación con la edad.<sup>5</sup>

Y es precisamente éste un grupo de población especialmente vulnerable, en el que confluyen la fragilidad con la presencia de mayor comorbilidad, ambas asociadas con mayor probabilidad de sufrir complicaciones, así como a mayor estancia hospitalaria, a mayor probabilidad de reingresos y, en definitiva, a un mayor consumo de recursos.<sup>6,7,8</sup>

Y si a lo anterior añadimos el envejecimiento de la población en las últimas décadas, el aumento en la esperanza de vida<sup>1</sup> y la mejoría en la mortalidad en fase aguda del SCA, el resultado es que se prevea un importante aumento en la prevalencia de cardiopatía isquémica y en la incidencia de ingresos por SCA en los próximos años.<sup>3</sup> Los sistemas sanitarios deberán estar preparados para una creciente carga asistencial de la cardiopatía isquémica en las próximas décadas, y para el manejo de pacientes cada vez más complejos y pluripatológicos, lo que tendrá un innegable impacto sociosanitario tanto en términos de morbimortalidad, como en términos económicos.<sup>3,9,10,11</sup>

### 1.3 Epidemiología de la Cardiopatía Isquémica.

#### 1.3.1 Contribución de la cardiopatía isquémica a la Mortalidad

La cardiopatía isquémica es la responsable de una gran proporción de muertes en los países desarrollados. En Estados Unidos, con un total de 375.295 fallecimientos en el año 2011, una de cada siete muertes ocurrió como consecuencia directa de un evento coronario.<sup>4</sup> En Europa la contribución de la cardiopatía isquémica a la mortalidad es aún mayor. Con un total de 1.772.163 fallecimientos en el año 2013, una de cada cinco muertes se produjo como causa directa de la misma.<sup>12</sup> Es la primera causa de muerte individual en ambos sexos, representando el 20% de las muertes en mujeres y el 19% en hombres (Figura 1)

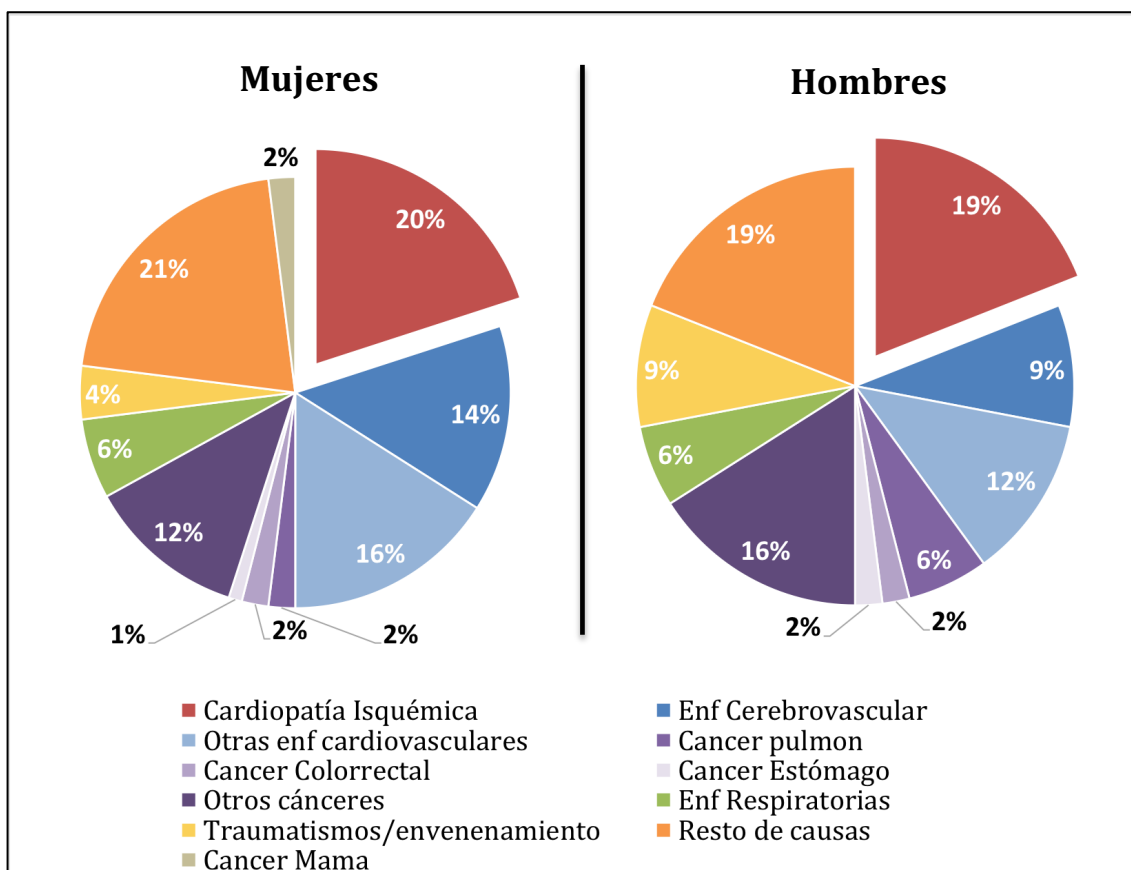


Figura 1: Causas específicas de mortalidad en Europa. Últimos datos disponibles en la base de datos de la OMS en mayo de 2015 (actualizados hasta 2011,2012,2013 según países). Fuente: Elaboración propia a partir de <sup>12</sup>

Dentro de Europa existen claras diferencias geográficas en cuanto a mortalidad por cardiopatía isquémica. Se aprecia una clara diferenciación entre los

países del norte y Este con altas tasas de mortalidad, y en frente los países Mediterráneos, con las tasas más bajas (Figura 2).<sup>12</sup> Este hecho probablemente tenga una causa multifactorial, pero clásicamente se ha atribuido a la diferencia en los factores de riesgo corregibles y al efecto protector de la dieta Mediterránea.<sup>10</sup>

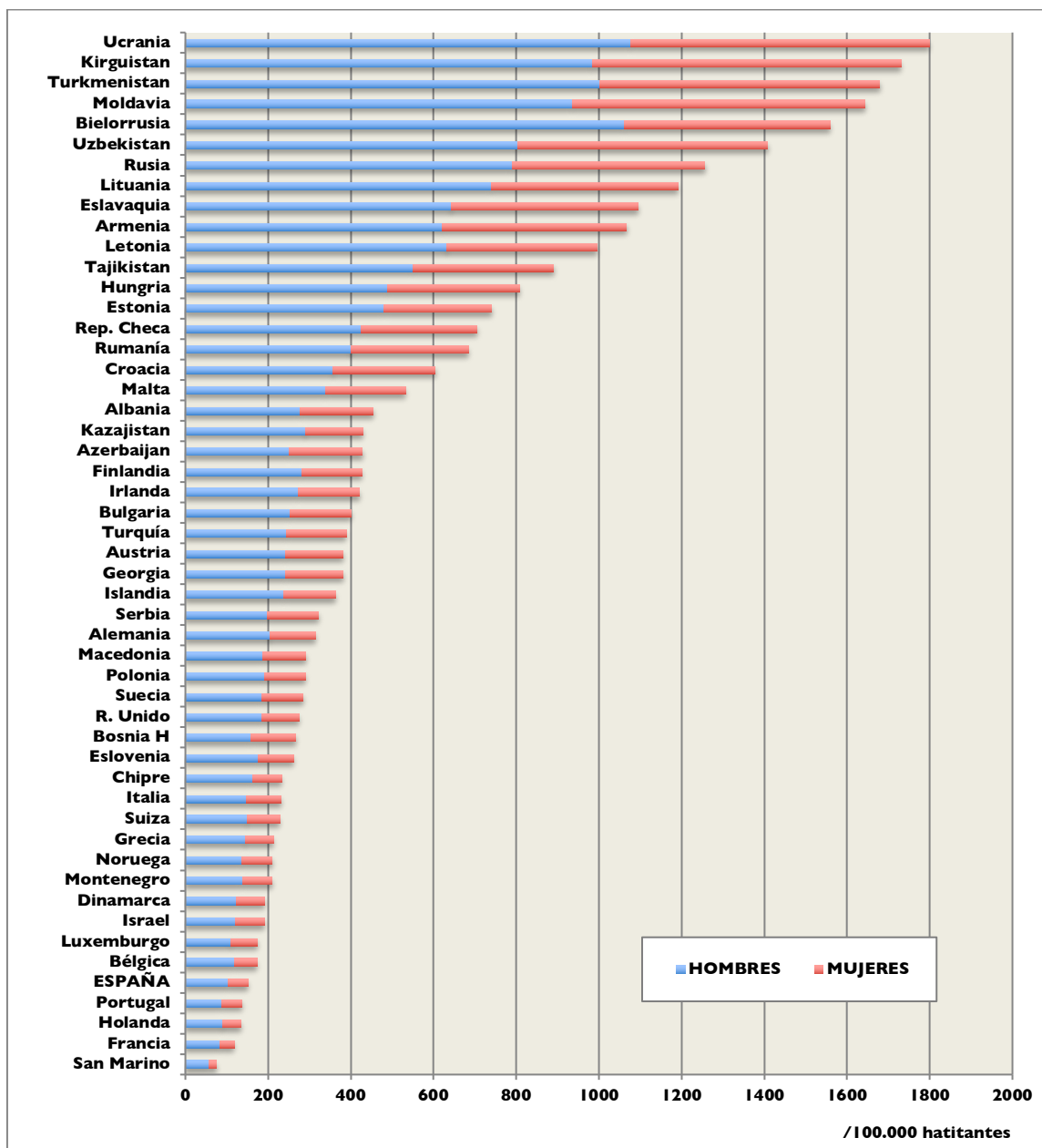


Figura 2: Tasas de mortalidad ajustada por edad atribuibles a cardiopatía isquémica en Europa.

Datos más recientes disponibles según países (2011, 2012 y 2013). Fuente: Elaboración propia a partir de referencia <sup>12</sup>

España es uno de los países de Europa con menor tasa de mortalidad por enfermedad coronaria. A pesar de ello, en nuestro país sigue representando la causa

individual más frecuente de muerte (8,6% del total de muertes). En hombres es la causa más frecuente, y en mujeres la segunda por detrás de la enfermedad cerebrovascular, que en España se sitúa como primera causa en mujeres <sup>13</sup> (Figura 3). Cabe destacar que en el INE se desglosan las muertes por cáncer según los tipos, al igual que se desglosan las diferentes enfermedades cardiovasculares. En global, las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en ambos sexos, seguidas por el cáncer.

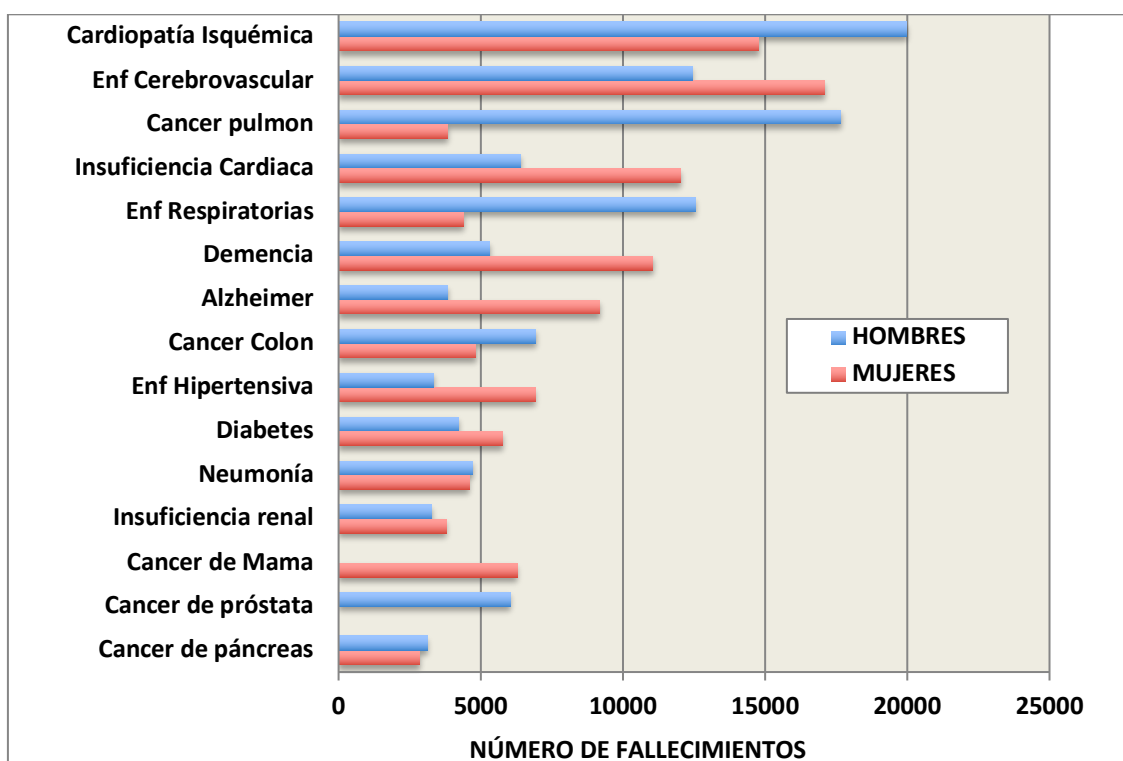
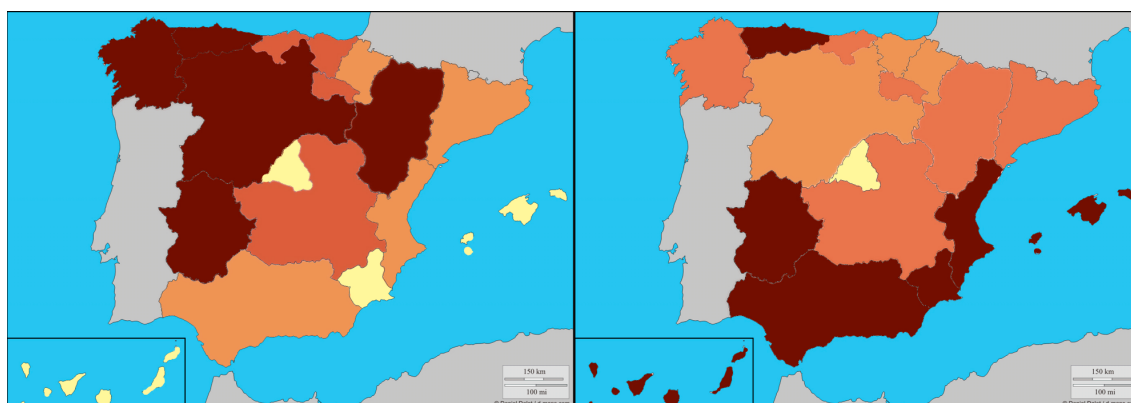


Figura 3: Número de defunciones según la causa de muerte en España. Año 2012 (se incluyen las causas con peso relativo > 1,5%). Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Consultado en enero de 2019.<sup>14</sup>

Dentro de España también existen diferencias geográficas en la mortalidad por cardiopatía isquémica. En Madrid, la comunidad con menor tasa de mortalidad bruta hay la mitad de las muertes que en Asturias, la comunidad con mayor tasa. Como podemos ver en la Figura 4, las comunidades con mayor tasa de mortalidad bruta son Asturias, Galicia, Castilla y León, Extremadura y Aragón, y las de menor tasa son Madrid, Baleares y Canarias.

Las tasas brutas de mortalidad son más elevadas en los territorios más envejecidos, ya que la mortalidad por cardiopatía isquémica se concentra en mayor

medida en los grupos de mayor edad. Al tener en cuenta las tasas estandarizadas, que representan la mortalidad en las comunidades autónomas como si todas tuvieran la misma composición de edades, vemos como el mapa cambia, con una clara diferenciación norte/sur. Las tasas más altas (en el mapa en rojo las comunidades que superan los 200 fallecimientos por 100.000 habitantes), se concentran principalmente en la zona sur de España, a excepción de Asturias, con Andalucía, Murcia, Valencia y Extremadura a la cabeza, y las tasas más bajas se encuentran en Madrid, País vasco, Navarra y Castilla y León.



*Figura 4: Tasas de mortalidad atribuibles a enfermedad cardiovascular por comunidades autónomas.*

*Izquierda datos brutos, derecha ajustados por edad. Año 2012. Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE. referencia <sup>13</sup>*

Galicia es la tercera comunidad con mayor tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica, debido principalmente a que se trata de una comunidad más envejecida que la media española. Al ajustar por edad se sitúa en el puesto once, con 198 muertes por 100.000 habitantes. La cardiopatía isquémica según datos del INE representó en 2012 el 6,7% de las muertes, siendo la segunda causa de mortalidad específica por detrás de la enfermedad cerebrovascular (9,4%).

### 1.3.2 Incidencia

Existen diferentes indicadores para medir la morbilidad de una enfermedad: prevalencia, tasas de incidencia, tasas de incidencia ajustadas por edad, incidencia acumulada o tasa de ataque, altas hospitalarias, etc. Los datos en los diferentes países europeos se presentan con diferentes indicadores, lo que hace difícil la comparación entre países.

El dato de altas hospitalarias quizás sea el más objetivo por su facilidad de medida. En Europa, en el año 2008 la tasa anual de altas con diagnóstico de cardiopatía isquémica en sus diferentes formas rondó las 800 por 100.000 habitantes. Existe una importante variación entre los diferentes países, que va desde las 2.700 altas de Bielorrusia o las 1.800 de Ucrania, a las 500 de Francia y Reino Unido, o las 300 de España.<sup>10</sup>

Los datos más recientes de los que disponemos en España son del año 2017. Como se puede observar en Figura 5, la media española está en 261 altas por 100.000 habitantes, con una importante variación entre comunidades, que va desde



*Figura 5: Altas por enfermedad coronaria por comunidades autónomas. Datos por 100.000 habitantes. Año 2017. Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE.*

comunidades como Madrid, Castilla la Mancha, Navarra, La Rioja o País Vasco con menos de 250 altas, hasta comunidades como Asturias o Castilla y León que superan las 330. Galicia, con 262 altas, se sitúa en la media nacional.

### 1.3.3 Letalidad

La cardiopatía isquémica es una enfermedad con una alta letalidad. Se estima que la mitad de los pacientes que sufren un evento coronario fallecen como consecuencia directa del mismo.<sup>4</sup> En España el 35% lo hacen antes de la llegada al hospital en forma de muerte súbita según datos del registro REGICOR. La mortalidad hospitalaria del SCA fue del 5,7% en el registro MÁSCARA en los años 2004-2005.<sup>15</sup> En el registro DIOCLES más reciente la mortalidad hospitalaria del SCA fue del 4,1%<sup>16</sup>. La tasa de letalidad a los 30 días, que refleja el porcentaje de pacientes que ingresan con diagnóstico de cardiopatía isquémica y que fallecen como consecuencia de esta en los 30 días posteriores, fue del 8,4% en el año 2009.<sup>10</sup>

Si tenemos en cuenta éste último indicador ajustando por edad, una tasa que puede reflejar tanto la gravedad del episodio como la efectividad de los sistemas de salud en su tratamiento, vemos que nuevamente existen notables diferencias entre países europeos. Las tasas de Bélgica cuadruplican las de Dinamarca, país con menor tasa de Letalidad. España se sitúa en la media europea con una tasa de mortalidad a los 30 días ajustada por edad de 5,8%. (Figura 6)

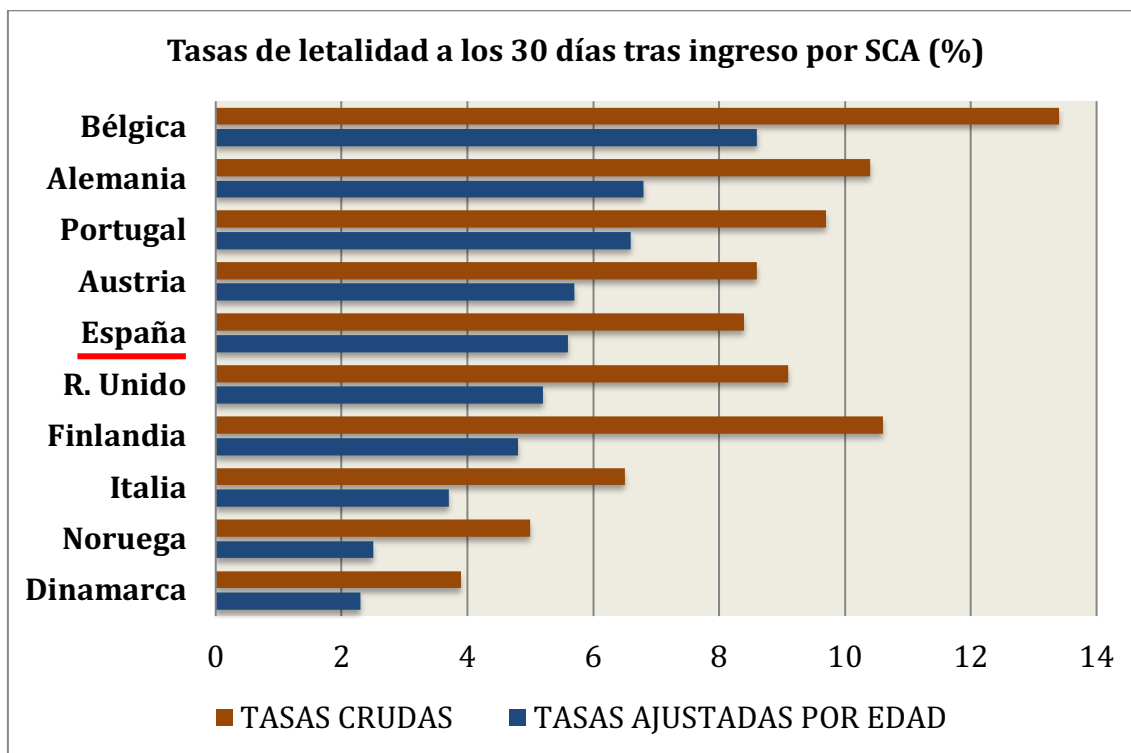


Figura 6: Tasas de letalidad a los 30 días en diferentes países europeos. Datos brutos y ajustados por edad. Año 2009. Fuente: Elaboración propia a partir de <sup>10</sup>

### 1.3.4 Tendencias

La diferencia en la incidencia de cardiopatía isquémica entre diferentes países europeos también es patente cuando nos fijamos en la tendencia en la última década. Como podemos apreciar en la Figura 7, hay una Europa de dos velocidades: por una parte, los países del Este en los que la incidencia no para de crecer año tras año, y por otra los países Mediterráneos, Alemania y Reino Unido en los que la tendencia es a la baja en los últimos años.

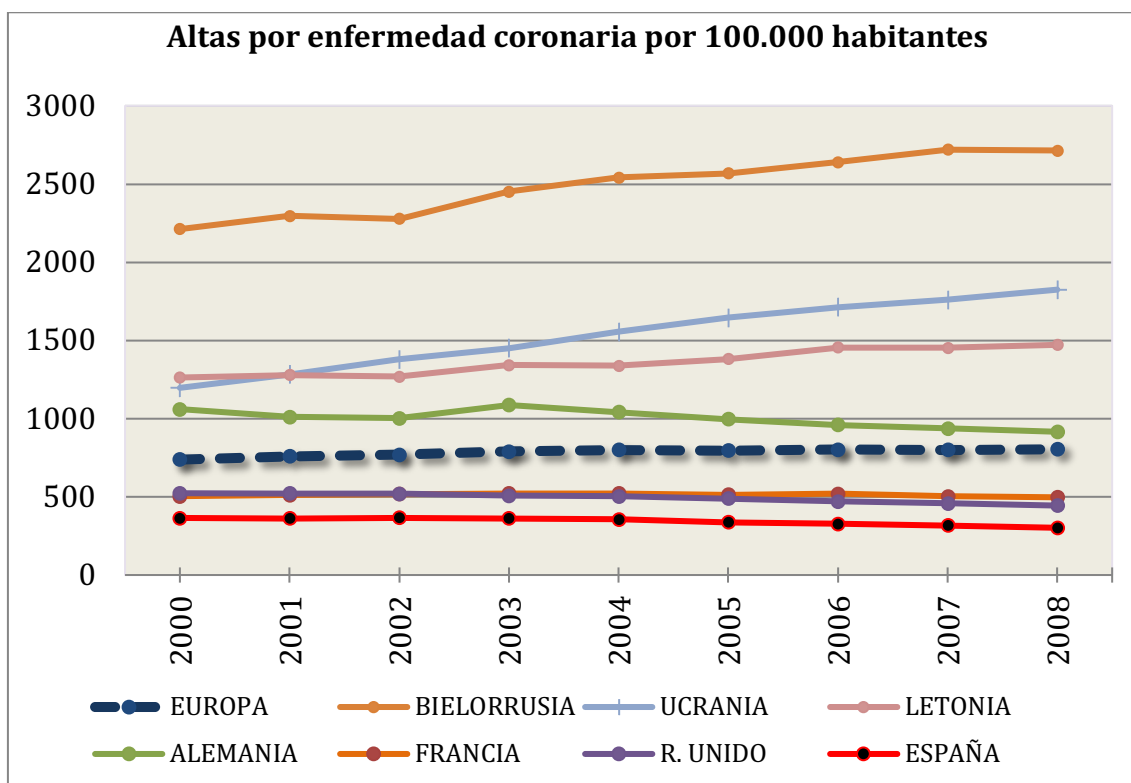
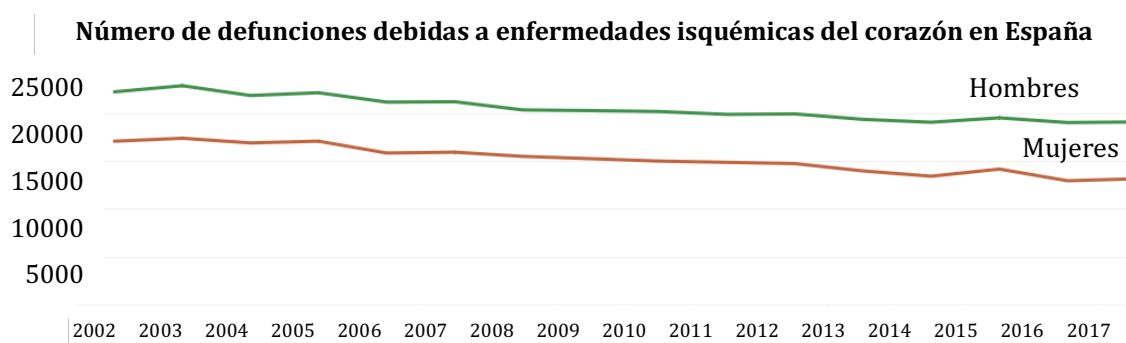


Figura 7: Altas por enfermedad coronaria en diferentes países europeos. Años 2000-2008. Fuente: Elaboración propia a partir de <sup>10</sup>

En España la incidencia de altas por enfermedad coronaria se ha mantenido relativamente estable con tendencia creciente hasta el año 2000, momento a partir del cual se observó un crecimiento importante como consecuencia fundamental de la nueva definición de IAM adoptada por la OMS en el año 2000 con la incorporación de la troponina al diagnóstico, a lo que pudo contribuir también el envejecimiento de la población. Desde el año 2004 la tendencia es a la baja.



Esto contrasta con el descenso continuado en los últimos 40 años de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad que tienen como causa la enfermedad coronaria (Figura 8). Los avances en el manejo de los pacientes con SCA han contribuido a la disminución de la mortalidad en la fase aguda, haciendo que en la última década se vea una tendencia a descender los casos letales y a aumentar los casos no letales.<sup>2,11</sup> Estos avances incluyen por ejemplo la incorporación de nuevos medicamentos antiagregantes, la optimización de las redes regionales de atención al infarto, mejoría de los tiempos de reperusión, la incorporación de marcadores de daño miocárdico más sensibles que mejoran el diagnóstico, o avances en las técnicas de revascularización que permite tratar lesiones coronarias más complejas.<sup>17</sup>



*Figura 8: Número de defunciones debidas a enfermedades isquémicas del corazón en España. Años 2002-2017. Fuente: INE.*

Por otra parte, el envejecimiento de la población y la mejoría en la supervivencia del SCA hacen que haya más casos prevalentes de cardiopatía isquémica crónica que pueden contribuir a un aumento en la incidencia de eventos isquémicos agudos. Degano et al<sup>3</sup> hacen una estimación de la incidencia de casos de SCA en España para el año 2049 utilizando los datos de tendencia en los últimos años y las proyecciones de población según grupos de edad y sexo. Teniendo en cuenta que en 2049 el grupo de pacientes mayores de 75 años supondrán el 24% de la población española, estiman un importante aumento de la incidencia de SCA concentrado fundamentalmente en este grupo de edad, que llegará a representar el 60% del total de los SCA, con un aumento en la incidencia entre un 69 y un 116%. (Figura 9).

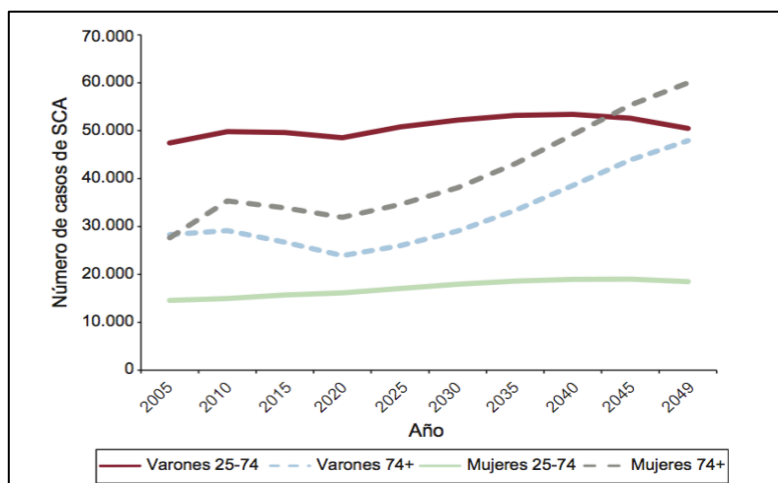


Figura 9: Número de casos de SCA, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española.

Reproducido de referencia <sup>3</sup>

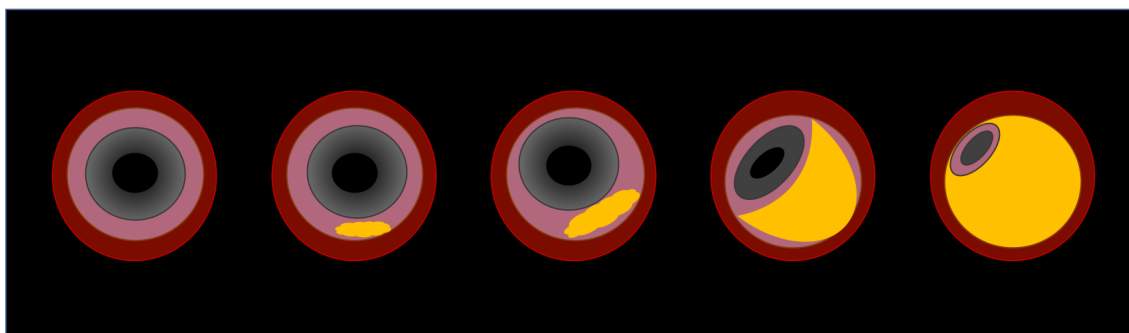
## 1.4 El espectro de la cardiopatía isquémica: De la angina estable a la muerte súbita.

### 1.4.1 La placa de ateroma evolucionada: Angina estable

La enfermedad coronaria aterosclerótica es la causante de la gran mayoría de los eventos coronarios. La palabra “ateroma” etimológicamente viene de la palabra griega “*athera*”, que significa “papilla”, y hace referencia al abultamiento de la pared arterial por depósito de un material amorfo que recuerda a la papilla.<sup>18</sup> Ese acúmulo se produce en la íntima de la pared arterial, y básicamente está compuesto de lípidos, principalmente colesterol, que se acumula en el espacio extracelular y se acompaña de una proliferación celular y de fibras de colágeno que según la teoría más aceptada descrita por Ross en 1986,<sup>19</sup> se produce como respuesta inflamatoria al daño endotelial.<sup>20</sup>

La formación de placas de ateroma en las paredes de las arterias coronarias va unido casi irremediamente al envejecimiento. Indudablemente hay otros factores de riesgo que facilitan su formación y evolución. Estos factores pueden ser modificables (tabaquismo, hipertensión arterial, perfil lipídico aterogénico, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, alimentación), o no modificables (género, alteraciones genéticas). Las placas de ateroma son la causa fundamental de las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. A medida que evolucionan, las placas de ateroma pueden provocar estrechez de la luz de las

arterias que comprometa el flujo de sangre al músculo cardíaco, lo que se conoce como isquemia miocárdica (del griego “*Ischein*”, detener y “*haima*”, sangre).



*Figura 10: Formación y progresión de placas de ateroma.  
Fuente: Elaboración propia*

La isquemia se produce por un desbalance entre la demanda y la oferta de oxígeno al miocardio. Esto puede suceder de forma paulatina y dar lugar a la manifestación menos grave de la enfermedad que se conoce como angina de pecho crónica o estable. Se produce isquemia cuando hay un aumento de necesidad miocárdica de oxígeno (en situaciones que requieran taquicardización o aumento de necesidad contráctil) que no es capaz de cubrir la arteria coronaria debido a la estrechez provocada por la placa o placas de ateroma. La clínica aparecerá típicamente al alcanzar un nivel o umbral de esfuerzo que sobrepase el equilibrio entre la oferta y la demanda y cederá al disminuir o cesar la actividad.

#### **1.4.2 Teoría de la placa vulnerable: El síndrome coronario agudo**

La manifestación más frecuente de la cardiopatía isquémica es el Síndrome coronario agudo. En función de los hallazgos electrocardiográficos en el momento de la presentación podemos diferenciar el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el SCA inclasificable (ECG no interpretable por BRI o marcapasos). La presencia o ausencia de necrosis miocárdica que detectamos con los marcadores bioquímicos en sangre (los más utilizados son las Troponinas) diferencia el infarto de miocardio de la angina inestable.

Las distintas manifestaciones del síndrome coronario agudo tienen una fisiopatología común, relacionada con la rotura de la placa de ateroma y la posterior

formación de trombo sobre ella. Lo que marca la diferencia en el tratamiento es el hecho de que el trombo produzca o no oclusión total de la luz arterial. Si esto sucede y se produce una isquemia de suficiente entidad dará lugar a elevación de ST en el electrocardiograma, en ausencia de marcapasos o BRI. Esta manifestación caracteriza al grupo de pacientes que se beneficia de una reperfusión urgente de la arteria, ya sea farmacológica o mediante angioplastia coronaria. El resto de las presentaciones electrocardiográficas tienen en común la oclusión parcial de la luz arterial, y su manejo no requiere en general de reperfusión urgente como se expondrá más adelante.

La composición de las placas de ateroma es muy heterogénea desde el punto de vista biológico y estructural. Según la teoría de la placa vulnerable, hay placas cuya composición les hace especialmente propensas a sufrir rotura y trombosis.<sup>21</sup> A grosso modo, las placas con tendencia a la rotura se caracterizan por presentar un adelgazamiento de la cubierta fibrosa,<sup>22</sup> y por la presencia de hemorragia en el interior de la placa. Es característica la pérdida de células musculares lisas, la presencia de inflamación, con acúmulo de macrófagos y el escaso número de células cebadas y de neutrófilos.<sup>21</sup> Un aspecto a tener en cuenta es que el tamaño de la placa o la severidad de la estenosis de la luz arterial no tienen que ver con su vulnerabilidad. De hecho, la gran mayoría de los síndromes coronarios agudos se dan por rotura de placas que no provocan estenosis significativas de la luz.<sup>23</sup> Otra característica de las placas vulnerables es que, en general, están menos calcificadas que las placas crónicas que producen angina estable, lo cual indica que el calcio confiere a las placas estabilidad. Muchos han sido los esfuerzos en caracterizar las placas de ateroma en vivo. Hay técnicas invasivas que se realizan durante la coronariografía, como los ultrasonidos intravasculares (IVUS), o la OCT (Tomografía por coherencia óptica) que son capaces de detectar características en la placa que aumentan el riesgo de rotura.<sup>24</sup> En el caso del IVUS, con el uso de la histología virtual, la presencia de alta carga de placa con una capa fibrosa fina ha demostrado tener una fuerte asociación con los eventos cardiovasculares al año (HR ajustada 2,9).<sup>25</sup> La OCT tiene una gran resolución espacial y es capaz de identificar la presencia de capa fibrosa fina, el alto contenido lipídico, la presencia de trombosis o erosión de la placa e incluso la presencia de infiltración de macrófagos, todas características asociadas a alto riesgo de rotura.

Un aspecto relevante es que se ha visto en diferentes estudios un cambio en la composición de las placas conforme avanza la edad.<sup>26,27</sup> En los pacientes ancianos, es característica la presencia de placas con capa fibrosa gruesa, menor contenido lipídico y menos células inflamatorias, que sufren erosión y no rotura.<sup>28</sup> La erosión de la placa como causa de trombosis ocasiona menos cantidad de trombo y por tanto ocluye la luz con menos frecuencia, lo que da lugar a que la presentación sea más frecuentemente como SCASEST.<sup>29</sup> Se postula que las medidas preventivas implementadas en las últimas décadas como el descenso del tabaquismo o el gran aumento del uso de estatinas ha podido contribuir al cambio en la composición de las placas de ateroma, afectando al cambio en la presentación clínica.<sup>26,30</sup>

En los últimos años han surgido técnicas no invasivas capaces de caracterizar las placas de ateroma, como el TAC, la resonancia magnética o el PET (*Positron Emission Tomography*), que podrían jugar un papel en el futuro en el manejo de los pacientes con enfermedad coronaria. De todos ellos el más prometedor es el TAC, capaz de identificar la densidad de la placa en función de las unidades Hounsfield (UH) y de evaluar la morfología, el remodelado y la cantidad de placa. Específicamente, la baja densidad de la placa, el remodelado positivo, la presencia de calcificación irregular y el signo del servilletero (un anillo de mayor atenuación que la placa adyacente pero menor de 130 UH) han demostrado ser marcadores de vulnerabilidad de placa y ser predictores de eventos en diferentes estudios.<sup>31,32</sup> La capacidad de analizar simultáneamente y de forma no invasiva todas las placas del árbol coronario y de incorporar el automatismo y la tecnología del *machine learning* a la caracterización de las placas de ateroma,<sup>33</sup> hace pensar en el TAC como una técnica altamente prometedora para guiar el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria en el futuro próximo.

## **1.5 Síndrome coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)**

Como se ha comentado, llamamos SCASEST a todo SCA que se presenta con un electrocardiograma interpretable que no sea elevación persistente del segmento ST. El sustrato anatómico diferenciará la ocurrencia de un infarto de miocardio (IAM) en el caso de que haya daño miocárdico asociado, o la angina inestable (AI) si

se produce isquemia sin daño miocárdico. Con la introducción de la Troponina de alta sensibilidad al diagnóstico, capaz de detectar la presencia de daño miocárdico mínimo, el porcentaje de pacientes con angina inestable se ha reducido de forma considerable, con un aumento proporcional de diagnósticos de IAM.<sup>34</sup>

Desde el punto de vista porcentual, la presentación en forma de SCASEST es la forma más frecuente de presentación en los últimos años, en los que se ha producido un llamativo cambio de tendencia. En el registro nacional estadounidense se documentó un aumento de la proporción de SCASEST del 19% en 1994 al 59% en 2006.<sup>35</sup> Se atribuye este aumento al descenso absoluto de la tasa de SCACEST y al aumento de los casos de SCASEST diagnosticados desde la introducción de marcadores bioquímicos más sensibles. En nuestro país, un análisis a partir de estadísticas oficiales y registros previos publicados,<sup>3</sup> estimó que en el año 2013, de 115.752 episodios de SCA, el 38,7% fallecieron antes de su llegada al hospital (30.426 muertes). De los 85.326 pacientes hospitalizados, el 55,8% (47.579 pacientes) se presentó en forma de SCASEST, el 38,2% en forma de SCACEST y el 6% con ECG no interpretable.

Desde el punto de vista pronóstico, la presentación en forma de SCASEST es inicialmente la más favorable, con una mortalidad intrahospitalaria tres veces menor que en los SCACEST o en los SCA inclasificables por ECG no interpretable. (Mortalidad del 2,4%, frente al 6,6% y 7,8% respectivamente en el registro español DIOCLES)<sup>16</sup>. Sin embargo, a largo plazo el pronóstico del SCASEST es peor. En un seguimiento a largo plazo de los pacientes mayores de 65 años de la cohorte del registro CRUSADE que sobrevivió a un primer evento coronario, la mortalidad a 8 años ascendió al 66,5%, frente al 53,4% en el caso del SCACEST (Figura 11). Esto se debe a que los pacientes que tienen un SCASEST tienen un perfil de riesgo más elevado. Tienen más edad, más comorbilidad, más factores de riesgo y enfermedad coronaria más severa.<sup>36</sup>

El espectro clínico del SCASEST en la presentación es muy variable, abarcando desde pacientes asintomáticos, hasta pacientes con inestabilidad hemodinámica o parada cardíaca. También es muy variable el pronóstico, ya que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de complicaciones isquémicas, hemorrágicas o arrítmicas. En función de dicho riesgo, se ha establecido una estrategia terapéutica diferente en cuanto a tratamiento farmacológico o

intervencionista.<sup>37</sup> Cuanto mayor es el riesgo, mayor es el beneficio potencial que podemos obtener con el tratamiento adecuado, y es por tanto fundamental individualizar la estrategia terapéutica.

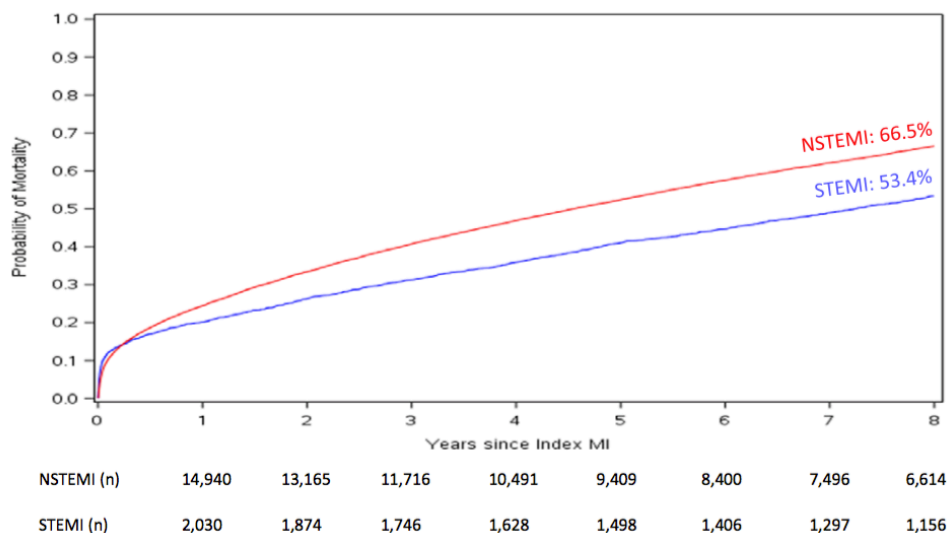


Figura 11: Pronóstico a largo plazo del SCA en función de la presentación NSTEMI= SCASEST, STEMI= SCACEST. Fuente: Reproducido de referencia <sup>36</sup>

### 1.5.1 Estratificación de riesgo al ingreso

Se han identificado múltiples características clínicas que se asocian a alto riesgo de muerte o complicaciones isquémicas a corto plazo en el SCASEST. Hay marcadores universales de riesgo como la edad avanzada, la presencia de insuficiencia renal o diabetes mellitus entre otros, y características en el momento de la presentación, como la presencia de dolor en reposo, angina recurrente o inestabilidad hemodinámica.<sup>38</sup>

El electrocardiograma también es un elemento fundamental a la hora de evaluar el riesgo. La presencia de descenso de ST es la alteración que se ha asociado de forma sistemática a mayor riesgo respecto al ECG normal en la presentación.<sup>39</sup> La inversión de onda T asociada al descenso, o de forma aislada no asocia un peor pronóstico respecto al ECG normal.<sup>40</sup> Aspectos relacionados con la extensión de la isquemia, como la magnitud del descenso de ST, el número de derivaciones afectadas o la elevación de ST transitoria asociada confieren un particular peor pronóstico.<sup>39</sup>

La elevación de biomarcadores en el momento de la presentación es otro de los factores pronósticos más importantes. Cuanto más altos se encuentren en la presentación, peor pronóstico.<sup>41</sup> De todos los biomarcadores, los niveles de Troponina T ultrasensible han demostrado tener el mejor valor pronóstico.<sup>42</sup> Sin embargo, no siempre la información aislada de un factor de riesgo individual tiene capacidad de discriminar el riesgo de los pacientes. Por ejemplo, la ausencia de elevación de Troponina no equivale a bajo riesgo, ya que una proporción importante de estos pacientes tendrá eventos en el seguimiento.<sup>43</sup>

La estrategia que ha demostrado ser superior en la evaluación del riesgo al ingreso es el uso de escalas o scores que incorporen no solo la presencia sino también la ponderación individual del riesgo de diferentes características clínicas, analíticas y del ECG.<sup>37</sup> Se han propuesto diversas escalas, muchas de ellas generadas a partir de poblaciones incluidas en estudios aleatorizados y por tanto altamente seleccionadas (PURSUIT risk score<sup>44</sup>, TIMI risk score<sup>45</sup>, Simple Risk Index<sup>46</sup>). En la Figura 12 se exponen las variables incluidas en las diferentes escalas.

PURSUIT	SRI	GRACE	TIMI
Edad	Edad	Edad	Edad > 65 años
Género masculino			
FC	FC	Elevación de MDM FC	Elevación de MDM
Alteración ST		Alteración ST	Alteración ST
TAS	TAS	TAS	
Angina CCS en las 6 sem previas			>2 episodios angina/24 horas
Crepitantes		Clase Killip	
		Creatinina	
		Parada cardíaca	
			Uso AAS en la semana previa
			Enfermedad coronaria previa
			>3 de los siguientes:
			- Hª familiar
			- HTA
			- Hipercolesterolemia
			- Diabetes
			- Tabaquismo activo

Figura 12: Variables incluidas en las diferentes escalas de riesgo al ingreso.

MDM: Marcadores de daño miocárdico. TAS: Tensión arterial sistólica. FC: Frecuencia Cardíaca. CCS: Canadian cardiovascular Society. Sem: semanas. AAS: Acido acetilsalicílico. Fuente: Elaboración propia.

De todas la escala GRACE, generada a partir de un registro observacional en 14 países, es la más ampliamente estudiada y es, de hecho, la recomendada por las guías tanto de las sociedades americanas<sup>47</sup> como europeas<sup>37</sup>, por haber demostrado tener la mayor precisión a la hora de discriminar el riesgo de los



pacientes tanto al ingreso como al alta.<sup>48,49</sup> Se compone de ocho variables: edad, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, clase Killip al ingreso (I: ausencia de ICC, II: presencia de crepitantes en bases o taquicardia, III: edema agudo de pulmón, IV: shock cardiogénico), valor de creatinina sérica, cambios en el ST, elevación de troponina y parada cardiaca. Se ha puesto a disposición una calculadora online (Figura 13) que introduciendo las variables ofrece información sobre el riesgo de muerte intrahospitalaria, a 6 meses, a 1 año y a los 3 años.<sup>50</sup> Se ha establecido el punto de corte de más de 140 puntos para identificar a los pacientes con riesgo elevado de eventos durante la hospitalización.<sup>37,51</sup>

GRACE ACS RISK SCORE 2.0	
Age	years
Heart rate	bpm
Systolic blood pressure	mmHg
CHF	Killip class
Diuretic usage	No
Creatinine	mg dL <sup>-1</sup> / μmol L <sup>-1</sup>
Renal failure	No
ST-segment deviation	No
Elevated troponin*	No
Cardiac arrest at admission	No

\* Or other necrosis cardiac biomarkers

Figura 13: Versión de calculadora online GRACE 2.0.

Disponibile en [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html)

Otro aspecto importante es la estratificación de riesgo de sangrado, ya que el tratamiento antitrombótico utilizado comporta un riesgo no despreciable de hemorragias mayores tanto durante la hospitalización como en el seguimiento. El riesgo de hemorragias mayores durante la hospitalización por SCA se ha cuantificado de entre el 2 y el 10% en función de la definición de hemorragia utilizada.<sup>52</sup> Se han descrito diversos factores de riesgo de sangrado dependientes del paciente como la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo peso corporal, la anemia, el antecedente de sangrado, la insuficiencia renal o la diabetes mellitus.<sup>37,52</sup> Un aspecto importante es que hay factores que tienen que ver con el tratamiento empleado y que por tanto son potencialmente evitables, que se relacionan estrechamente con el riesgo de sangrado, como la vía de acceso femoral en el cateterismo, o el número, el tipo y la duración del tratamiento antitrombótico y anticoagulante empleados.

CRUSADE	ACTION	MEHRAN
	Edad	Edad
Género femenino	Género femenino	Género femenino
FC	FC	
	Cambios ST	Cambios ST
TAS	TAS	
ICC	ICC	
Diabetes	Diabetes	
Enfermedad vascular previa	Enfermedad vascular previa	
	Uso de anticoagulación oral	Uso de antiagregantes
		Elevación troponina
Aclaramiento Creatinina	Creatinina al ingreso	Creatinina al ingreso
	Peso (bajo)	
Hematocrito al ingreso	Hemoglobina al ingreso	Anemia
		Leucocitos

Figura 14: Variables incluidas en las diferentes escalas de riesgo de sangrado

También se han descrito escalas de riesgo de sangrado que incorporan diferentes factores con distinta carga ponderal en función de su predicción del riesgo, como las escalas REPLACE, CRUSADE, MEHRAN y ACTION (Figura 14). La escala REPLACE<sup>53</sup> fue diseñada para predecir sangrado postcateterismo por vía de acceso femoral, por lo que no sería realista utilizarla actualmente. La escala MEHRAN fue creada a partir de pacientes de los ensayos ACUITY y HORIZONS-AMI, que incluían a pacientes altamente seleccionados y con perfil de riesgo menor que en la vida real.<sup>54</sup> Abu-Assi et al<sup>55</sup> comparan la capacidad predictiva de las escalas MEHRAN, ACTION y CRUSADE, siendo la escala CRUSADE la que mostró la mejor discriminación en esta cohorte (*estadístico C* 0,81). La escala CRUSADE<sup>56</sup> incorpora variables clínicas y analíticas al ingreso (hematocrito, aclaramiento de creatinina, frecuencia cardíaca, sexo, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular previa, diabetes mellitus o presión arterial sistólica) y trata de predecir el riesgo de padecer un sangrado mayor durante la hospitalización. Sin embargo, la validación en otras cohortes no ha demostrado tener tan buena capacidad discriminativa, especialmente para los pacientes que no reciben coronariografía (*estadístico C* 0,73 en pacientes que reciben estrategia invasiva y 0,68 para estrategia conservadora)<sup>56</sup> y faltan estudios que demuestren la utilidad pronóstica de su uso rutinario.

### **1.5.2 Tratamiento**

Como se ha expuesto, el SCASEST se produce por la rotura o erosión de una placa de ateroma que se sigue del desarrollo de un trombo que estrecha la luz de la arteria de forma brusca. El tratamiento inicial va dirigido frente al trombo en forma de fármacos antiagregantes y anticoagulantes, y a revascularizar mecánicamente la arteria realizando un cateterismo cardiaco. Sin embargo, el espectro de riesgo de los pacientes varía de forma considerable. En general, cuanto más agresivo y temprano es el uso de procedimientos invasivos y medicación antitrombótica más se reduce el riesgo de complicaciones isquémicas, pero más se aumenta el de complicaciones hemorrágicas. Por este motivo hay pacientes de bajo riesgo que no se beneficiarán de un manejo invasivo, y pacientes que se beneficiarán del intervencionismo ya en las primeras horas del SCA por el alto riesgo de complicaciones. El manejo inicial de los pacientes se basa en la evaluación inicial del riesgo individual para decidir el tratamiento más conveniente en cada caso.

#### **1.5.2.1 Tratamiento médico**

El tratamiento médico en la fase aguda del SCASEST se compone de tres pilares: la inhibición plaquetaria, la anticoagulación y el tratamiento de la isquemia. Se recomienda iniciar tratamiento con dos antiagregantes plaquetarios y mantenerla durante 12 meses desde el SCA. El AAS es el fármaco de elección en todos los pacientes no alérgicos.<sup>57</sup> En cuanto al segundo antiagregante se recomienda un fármaco inhibidor de P2Y12: Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor. Las últimas guías dan prioridad éste último en virtud del estudio PLATO que demostró disminuir el objetivo primario de muerte cardiovascular, ictus o IAM respecto a Clopidogrel.<sup>58</sup>

Los fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa han demostrado disminuir el objetivo de muerte e IAM combinados con Heparina en una época anterior al uso sistemático de los inhibidores de P2Y12, con beneficio sobre todo en los pacientes que recibían coronariografía.<sup>59</sup> No se ha estudiado el beneficio de estos fármacos añadidos a la doble antiagregación en el contexto del SCASEST, por lo que su uso se reserva para pacientes con complicaciones trombóticas en el cateterismo.

La inhibición de la actividad de la trombina mediante anticoagulantes en fase aguda unida a la antiagregación ha demostrado disminuir la muerte y el IAM.<sup>60</sup> Se han estudiado diferentes anticoagulantes con distinto mecanismo de acción. Las actuales guías dan prioridad en su indicación al inhibidor del factor Xa Fondaparinux independientemente de la estrategia de manejo, en virtud del estudio OASIS-5 en el que demostró tener un mejor perfil de seguridad que la Enoxaparina por la reducción de las hemorragias.<sup>61</sup> En este estudio se vio un aumento de la trombosis del catéter con Fondaparinux en los pacientes que recibían cateterismo (0,3 vs 0,9%). La administración de un bolo de heparina sódica en el cateterismo demostró posteriormente solucionar esta complicación.<sup>62</sup> La alternativa al Fondaparinux es la Enoxaparina. Para los pacientes que van a ser sometidos inmediatamente a ICP el fármaco indicado es la Heparina no fraccionada. Una alternativa a la anterior es la Bivalirudina en pacientes tratados con antiagregantes antiIIb/IIIa. (Figura 15)

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Tratamiento antiagregante intravenoso		
<b>Tratamiento antiagregante oral</b>					
Se debe administrar AAS a todo paciente sin contraindicaciones, con una dosis oral de carga <sup>d</sup> de 150-300 mg (para pacientes no pretratados con AAS) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	Se debe considerar el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa durante la ICP en situaciones de rescate o complicaciones trombóticas	IIa	C
Se debe añadir al AAS un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como excesivo riesgo de sangrado	I	A	Se puede considerar la administración de cangrelor a pacientes no pretratados con un inhibidor de P2Y <sub>12</sub> que van a someterse a ICP	IIb	A
• Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día), si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	No se recomienda administrar inhibidores de la GPIIb/IIIa a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	A
• Se recomienda prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg/día) para pacientes que vayan a someterse a ICP si no hay contraindicaciones <sup>e</sup>	I	B	<b>Recomendaciones</b>		
• Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg/día) para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B	Se recomienda anticoagulación al momento del diagnóstico acorde con los riesgos tanto isquémico como hemorrágico	I	B
Se puede considerar un régimen de inhibición de P2Y <sub>12</sub> acortado a 3-6 meses tras el implante de SLF en pacientes con alto riesgo hemorrágico	IIb	A	Se recomienda fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) por tener el perfil más favorable de eficacia-seguridad independientemente de la estrategia de manejo	I	B
No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B	La bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg i.v., seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) está recomendada como alternativa a la HNF más un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP	I	A
			Se recomienda la HNF (70-100 UI/kg i.v. o 50-70 UI/kg si se combina con inhibidores de la GPIIb/IIIa) para pacientes que van a someterse a ICP y no han recibido anticoagulación previamente	I	B
			Para pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) que van a someterse a ICP, está recomendado un único bolo i.v. de HNF (70-85 UI/kg o 50-60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) durante el procedimiento	I	B
			Se recomienda administrar enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día, s.c.) o HNF cuando no se disponga de fondaparinux	I	B

Figura 15: Recomendaciones de antiagregación y anticoagulación en las guías europeas de SCASEST.

Fuente<sup>37</sup>

Los fármacos antiisquémicos tienen el objetivo de disminuir la demanda miocárdica de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, la precarga al venodilatar y la postcarga al disminuir la tensión arterial), o de aumentar el aporte (dilatando las coronarias). Los fármacos con indicación clase I son los betabloqueantes, que tienen el efecto de disminuir la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, y de antagonizar el efecto de las catecolaminas circulantes. Estos fármacos son los únicos antiisquémicos que han demostrado disminuir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con SCASEST.<sup>63</sup> Los nitratos orales o intravenosos se recomiendan para alivio sintomático, pero no han demostrado tener beneficio pronóstico.<sup>37</sup>

Además, hay fármacos que han demostrado prevenir eventos a largo plazo tras un SCASEST y que están indicados en prevención secundaria:

Las Estatinas a altas dosis deberán ser introducidas lo más precozmente posible por haber demostrado disminuir los eventos a 30 días.<sup>64</sup> Recientemente el IMPROVE-IT demostró beneficio de la terapia combinada de Estatina con Ezetimiba en aquellos pacientes con colesterol LDL entre 50 y 125 mg/dl.<sup>65</sup>

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o su alternativa en caso de intolerancia los antagonistas de receptor de angiotensina 2 (ARA2) están indicados en aquellos pacientes que tienen disfunción ventricular izquierda, ICC, HTA o DM.<sup>66</sup> No hay evidencia del beneficio en otros escenarios.

Los betabloqueantes están indicados en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda. En un estudio observacional con análisis de *propensity score* no se observó beneficio del uso de betabloqueantes en pacientes sin disfunción ventricular ni IAM previo.<sup>67</sup>

El antagonista del receptor de mineralocorticoides Eplerenona en el estudio EPHEBUS demostró beneficio pronóstico tras un IAM (con y sin elevación de ST) en presencia de ICC o disfunción VI.<sup>68</sup>

### **1.5.2.2 Coronariografía**

El beneficio de la coronariografía se fundamenta en confirmar el diagnóstico, en identificar aquellos pacientes de alto riesgo que se benefician de un tratamiento antitrombótico más intensivo y de una revascularización temprana, en establecer

cuál es la modalidad de revascularización más adecuada y, en la mayor parte de los casos, en revascularizar la lesión culpable.

Se han propuesto tres estrategias de manejo en función del uso y el momento del intervencionismo:

- Estrategia conservadora o manejo no invasivo, que consiste en el uso de tratamiento médico intensivo sin realizar coronariografía ni test de isquemia. En general reservada para pacientes de bajo riesgo o con expectativa de vida limitada.
- Estrategia invasiva rutinaria, que consiste en el uso de tratamiento médico intensivo y coronariografía rutinaria con intención de revascularizar las estenosis significativas. El momento en el que realizar la coronariografía también ha sido objeto de estudio y debate. En dos metaanálisis su realización dentro de las 24 primeras horas (estrategia invasiva temprana) sólo ha demostrado mejorar la isquemia refractaria, pero no la mortalidad ni el IAM, frente a su realización dentro de las primeras 72 horas.<sup>69,70</sup>
- Estrategia invasiva selectiva, que consiste en el uso de tratamiento médico intensivo y coronariografía sólo en aquellos pacientes que presentan isquemia recurrente bajo tratamiento médico, o demostrable en pruebas no invasivas.

La diferencia entre la estrategia invasiva selectiva y la estrategia conservadora es confusa en muchos estudios. No es lo mismo tomar la decisión de no realizar coronariografía desde el primer momento, a realizarla únicamente si presenta isquemia recurrente durante la hospitalización, o realizada guiada por una prueba de estratificación pronóstica. De hecho, la definición de isquemia demostrable ha sido variable en los diferentes estudios. Hay estudios en los que la realización de prueba de isquemia no era mandatoria por protocolo antes del alta si el enfermo quedaba asintomático (MATE, RITA 3). En otros se precisaba de una prueba de isquemia con resultado patológico de suficiente entidad para indicar la coronariografía (descenso de ST de al menos 3 mm en ergometría convencional, isquemia en al menos dos territorios diferentes en SPECT en el estudio FRISCII). El resultado de esto es que el porcentaje de coronariografías en el grupo que se

enfrentaba a la estrategia invasiva rutinaria en los diferentes estudios es muy variable. (Desde el 64% en el TIMI IIIB al 16% en el RITA 3) Este hecho, junto con la heterogeneidad de tratamiento utilizado, puede explicar en parte los resultados discrepantes encontrados inicialmente. Después de unos primeros estudios<sup>71,72,73</sup> en la era previa a la aparición de las Tienopiridinas y los stents farmacoactivos, en los que la estrategia invasiva selectiva parecía ser tan segura en términos pronósticos como la estrategia invasiva rutinaria, se vio un cambio de tendencia con beneficio pronóstico consistente de la estrategia invasiva rutinaria, especialmente en aquellos pacientes con riesgo alto de complicaciones isquémicas.

Bavri et al. realizaron un metaanálisis que incluyó 7 estudios aleatorizados que comparaban la estrategia invasiva rutinaria frente a la estrategia invasiva selectiva, concluyendo el beneficio de la estrategia invasiva rutinaria en términos de reducción de mortalidad, infarto de miocardio y angina inestable a dos años de seguimiento.<sup>74</sup>

Sin embargo, O'Donoghue et al presentaron otro metaanálisis posterior de 8 estudios aleatorizados en el que se mostró que el beneficio pronóstico en términos de reducción de mortalidad e infarto de miocardio se daba exclusivamente en los pacientes varones y en las mujeres que tenían la troponina positiva. Por el contrario, en las mujeres con troponina negativa la estrategia intervencionista rutinaria mostró una tendencia no significativa a aumentar el evento combinado de muerte e infarto de miocardio.<sup>75</sup> Ambos metaanálisis compartían 5 estudios (FRISC II, TIMI 18, VINO, RITA 3, ICTUS).

Posteriormente, Fox et al realizaron un metaanálisis de tres estudios con disponibilidad de seguimiento de al menos 5 años (FRISC II, RITA3 y ICTUS)<sup>76</sup>, que mostró el beneficio de la estrategia invasiva rutinaria mantenido en el tiempo. Además, los autores estratificaron a los pacientes en función del riesgo, y encontraron un mayor beneficio de la estrategia invasiva rutinaria en los pacientes de mayor riesgo (reducción del objetivo primario de muerte cardiovascular e IAM con la estrategia invasiva rutinaria de 2%, 3,8% y 11,1% en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente).

Comparar las estrategias en los registros de forma retrospectiva también es confuso, ya que no es fácil identificar a posteriori si se ha optado por una estrategia invasiva desde el inicio, o ha sido guiado por síntomas o isquemia recurrente, o si la

decisión de no realizar coronariografía se tomaba desde el inicio del cuadro. En otras palabras, se vuelven a solapar las estrategias. Lo que sí es útil de forma retrospectiva es comparar aquellos pacientes que finalmente han recibido una estrategia invasiva frente a los que no lo han hecho.

En el registro GRACE el manejo con coronariografía y revascularización se asoció con una mejoría pronóstica a 6 meses en todos los grupos de edad.<sup>77</sup>

En el registro de SCA francés la estrategia intervencionista disminuyó la mortalidad a un seguimiento de 3 años, tras ajustar por posibles factores confusores con análisis de *propensity score*.<sup>78</sup>

En un registro de SCA del Reino Unido y Gales entre 2003 y 2010 se observó una disminución de la mortalidad en todos los grupos de edad asociada al mayor uso de estrategia intervencionista con el paso de los años.<sup>79</sup>

En España, en el registro DESCARTES del año 2002, el no hacer uso del manejo invasivo y de fármacos recomendados por las guías fue un factor independiente de mortalidad en los pacientes de alto riesgo (definido con elevación de marcadores o alteración en el ECG).<sup>80, 81</sup>

También en nuestro país, una comparación de dos registros de pacientes con SCASEST separados en el tiempo muestra que cada vez se utiliza más frecuentemente la estrategia invasiva. En el registro MÁSCARA (2004-2005) <sup>15</sup> se practicó coronariografía al 63,2% y en el DIOCLES (2012) <sup>16</sup> al 80,6% a pesar de tener características similares de riesgo. Esto redundó en una menor mortalidad intrahospitalaria (del 3,9% en el MASCARA al 2,2% en el DIOCLES).

En virtud de los estudios, las guías de práctica clínica tanto europeas <sup>37</sup> como americanas <sup>47</sup> recomiendan la estratificación de riesgo al ingreso de los pacientes, y el manejo individualizado en función del mismo. Así, se recomienda la estrategia invasiva rutinaria preferiblemente dentro de las primeras 24 horas a los pacientes de riesgo alto, definido como una puntuación en la escala GRACE mayor de 140 puntos, aquellos que tienen elevación de marcadores de daño miocárdico (Troponina) típica de isquemia (ascenso y descenso característicos) y aquellos que presentan cambios dinámicos en la repolarización del ECG característicos (segmento ST u onda T), independientemente de los síntomas. Y a aquellos que tienen riesgo intermedio, definido como una puntuación GRACE de 109-140, la presencia de DM, insuficiencia renal o el antecedente de revascularización,



recomiendan una estrategia invasiva rutinaria con coronariografía dentro de las primeras 72 horas.

## **1.6 Cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano**

### **1.6.1 Pacientes muy ancianos. ¿De quién hablamos?**

La palabra anciano viene del latín “*antianus*”, que significa “es de antes”. La Real academia de la lengua española lo define como “persona de mucha edad”.<sup>82</sup> Aunque no hay un umbral de edad universalmente aceptado para definir a las personas como ancianas, la mayoría de los países desarrollados han aceptado la edad cronológica de 65 años. Se trata sin embargo de un punto de corte arbitrario, que en general responde a la edad a la que se empieza a recibir los beneficios de una pensión. La OMS propone rebajar esa edad a los 60 años, una edad más realista en países con bajos ingresos.<sup>83</sup>

En el ámbito de la cardiología, la AHA propone dos puntos de corte para dividir la ancianidad en tres grupos: 65-74 años, 75-84 y más de 85 años, éste último grupo caracterizado como los pacientes muy ancianos.<sup>17</sup> Aunque no hay un criterio uniforme en la literatura, gran parte de los estudios en cardiología asumen este punto de corte de 85 años para referirse a la ancianidad tardía.

### **1.6.2 Epidemiología de la cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano**

#### **1.6.2.1 Evolución demográfica: La epidemia de la ancianidad**

La mejoría en la esperanza de vida en los países desarrollados está haciendo que cada vez haya más pacientes muy ancianos. Este hecho cobra especial relevancia en nuestro país, que se sitúa en los primeros puestos de la esperanza de vida a nivel mundial con una media de 83,1 años, siendo de 85,7 años para las mujeres y de 80,4 años para los hombres. Hay regiones como Madrid, La Rioja, Castilla y León, País Vasco y Navarra, que se encuentran a la cabeza de las regiones de la OCDE, con cerca de 87 años de media en el caso de las mujeres.<sup>84</sup> (Figura 16)

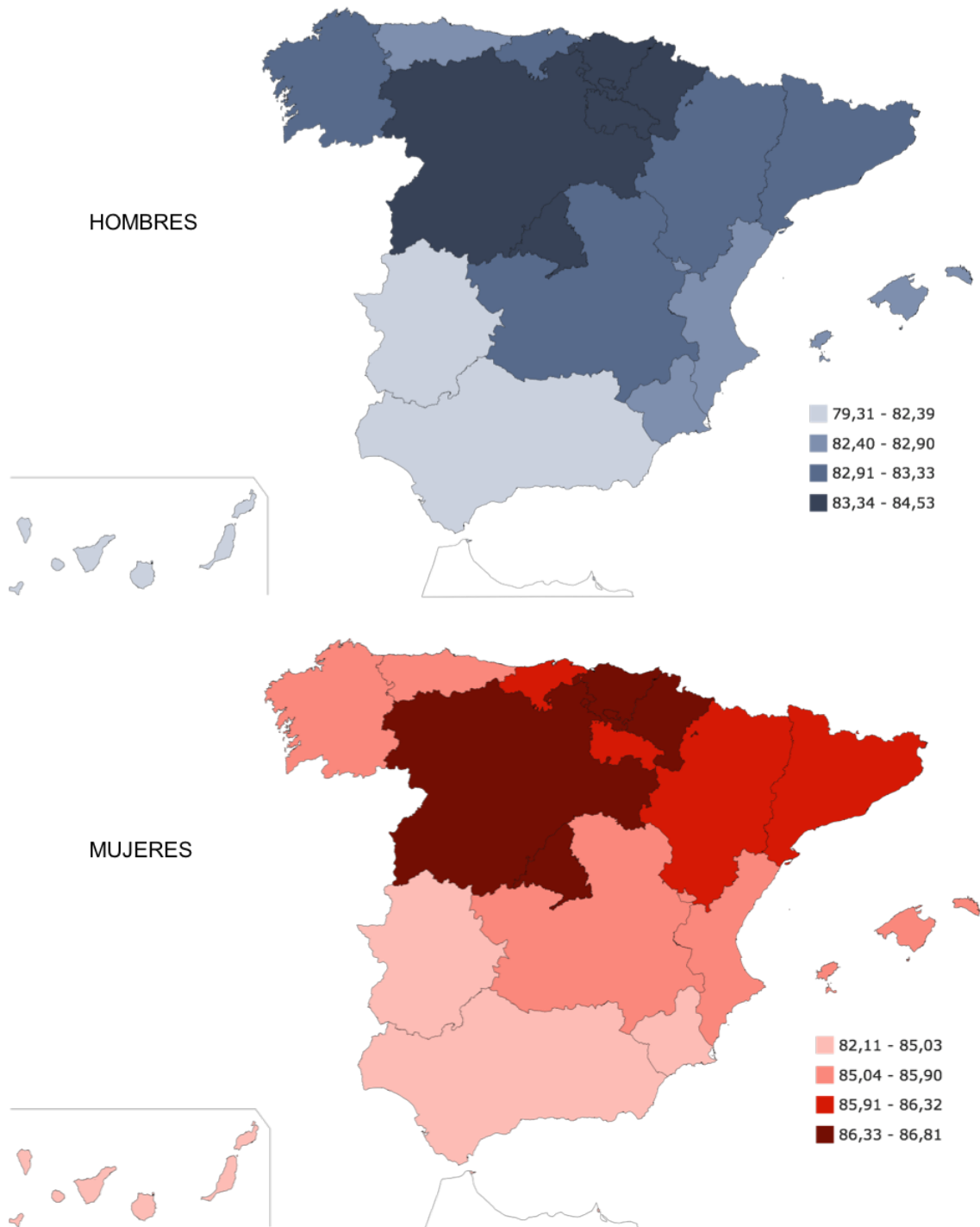


Figura 16: Esperanza de vida al nacer en las diferentes comunidades autónomas.  
Fuente INE.

Además, un estudio reciente prevé que nuestro país alcance el primer puesto en esperanza de vida a nivel mundial en el año 2040.<sup>85</sup> La mejoría en la esperanza de vida en las últimas décadas en España tiene su explicación en el descenso que se ha producido en la mortalidad cardiovascular, que es responsable de hasta el 63% de esta mejoría en las mujeres y el 53% en los hombres. Y esto se da

fundamentalmente en edades avanzadas: la mejoría en la mortalidad cardiovascular por encima de los 80 años explica el 66% de la contribución total en las mujeres y el 51% en los hombres.<sup>86</sup>

Las razones de este descenso en la mortalidad cardiovascular y de la mejoría en la esperanza de vida en nuestro país se achacan fundamentalmente al estilo de vida y a la dieta mediterránea, que con la contribución fundamental del estudio PREDIMED ha demostrado disminuir el riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca, discapacidad y deterioro cognitivo.<sup>87</sup>

Además, si al aumento de la longevidad le unimos el descenso marcado en los nacimientos que se está viviendo en nuestro país, hace que la previsión demográfica para los próximos años contemple que el grueso de la población en 2050 estará compuesto por personas de entre 75 y 90 años, que corresponden a la generación del “baby boom” de los años 60 y 70 (Figura 17).

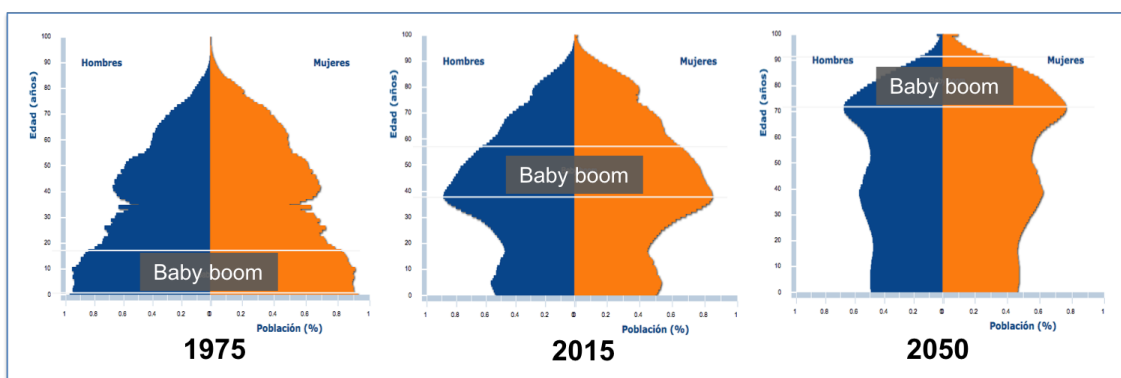
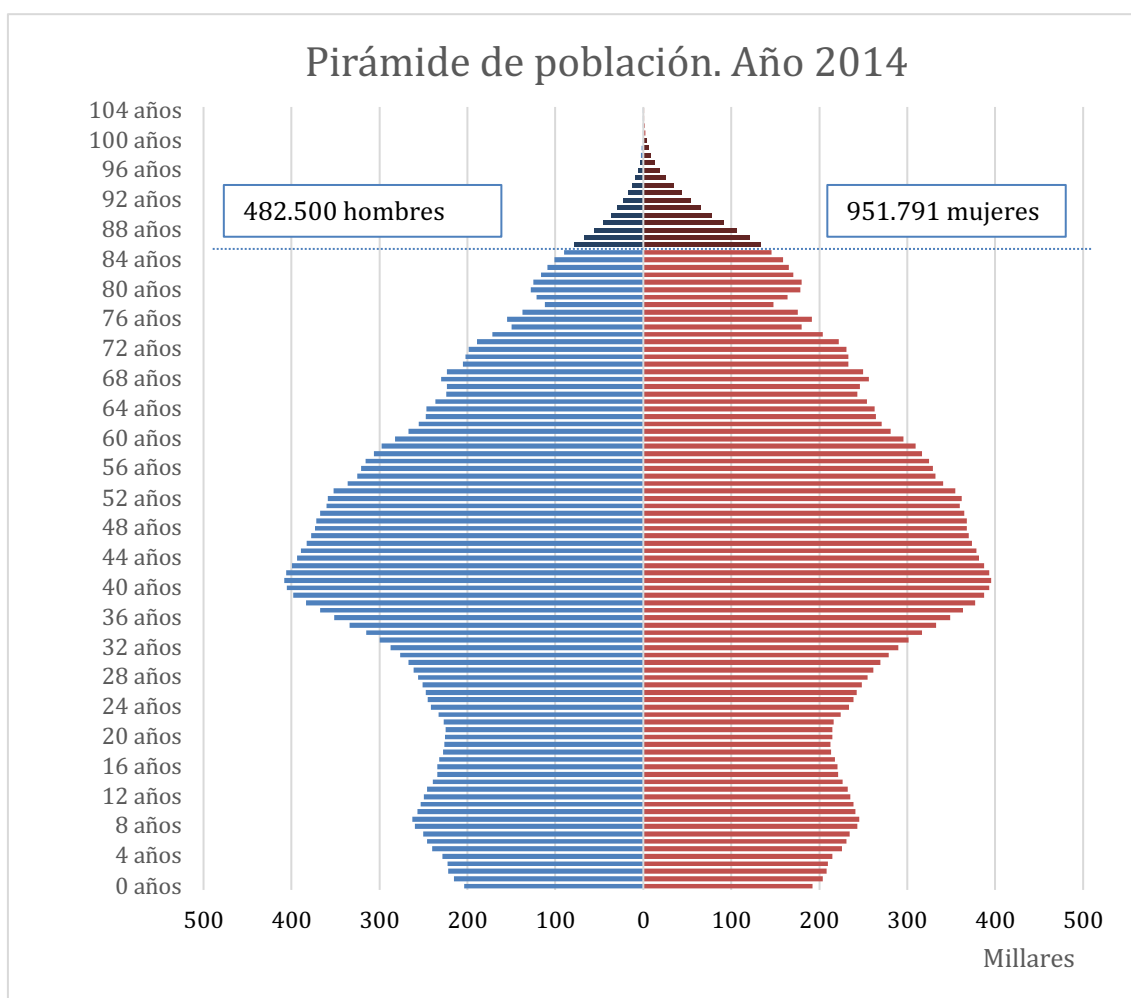


Figura 17: Previsión de la evolución demográfica en España.  
Fuente INE

La repercusión que va a tener este hecho en la sociedad y en la economía de nuestro país es tan relevante que sin duda afectará a la forma en que vivimos. La previsible transición demográfica hacia una población de mayor edad hace que haya que replantearse alternativas al modelo actual de financiación y redistribución económica para mantener el llamado estado de bienestar. Y una parte fundamental de esta adaptación necesaria le corresponde a nuestro sistema sanitario, que en la actualidad está bien diseñado para dar respuesta a problemas agudos de salud, pero que deberá adecuarse a las necesidades de una población con problemas de salud crónicos que son tan prevalentes en la vejez.<sup>7,88</sup> De hecho, la población muy anciana es precisamente la más vulnerable a problemas de salud que les hace susceptibles

de recibir atención sanitaria, de sufrir ingresos hospitalarios y, en definitiva, de consumir recursos sanitarios. En nuestro país en el año 2014 había algo más de 1.400.000 personas mayores de 85 años censadas, que corresponde al 3% de la población española. (Figura 18) En el último informe del Instituto Nacional de Estadística sobre el registro de las altas hospitalarias (año 2014), los pacientes por encima de los 85 años concentran la mayor proporción de los ingresos, con más del 10% del total (Figura 19).<sup>89</sup> Los cambios demográficos descritos hacen previsible un gran aumento en el número de ingresos de pacientes muy ancianos en los próximos años, que deberá ser tenido en cuenta en los planes estratégicos de nuestro sistema sanitario.



*Figura 18: Pirámide de población residente en España. Año 2014. Fuente: INE.<sup>90</sup>*

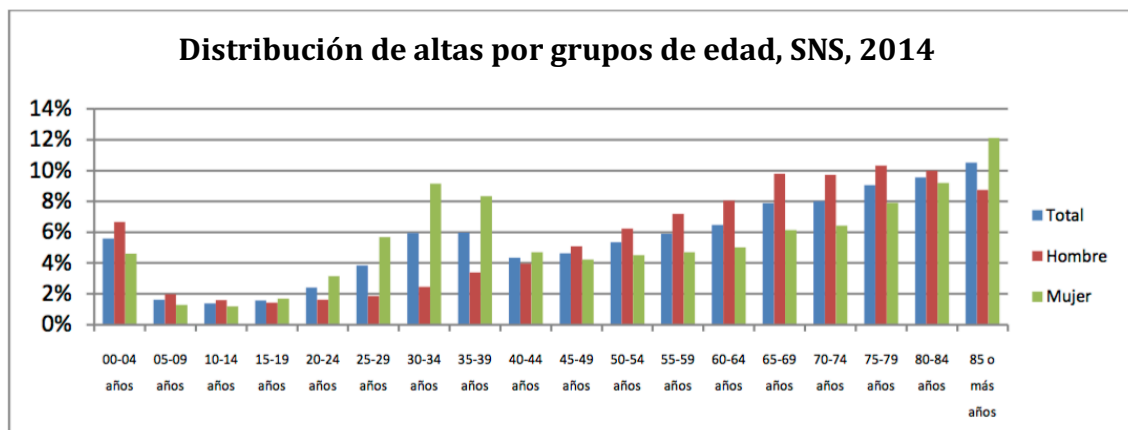
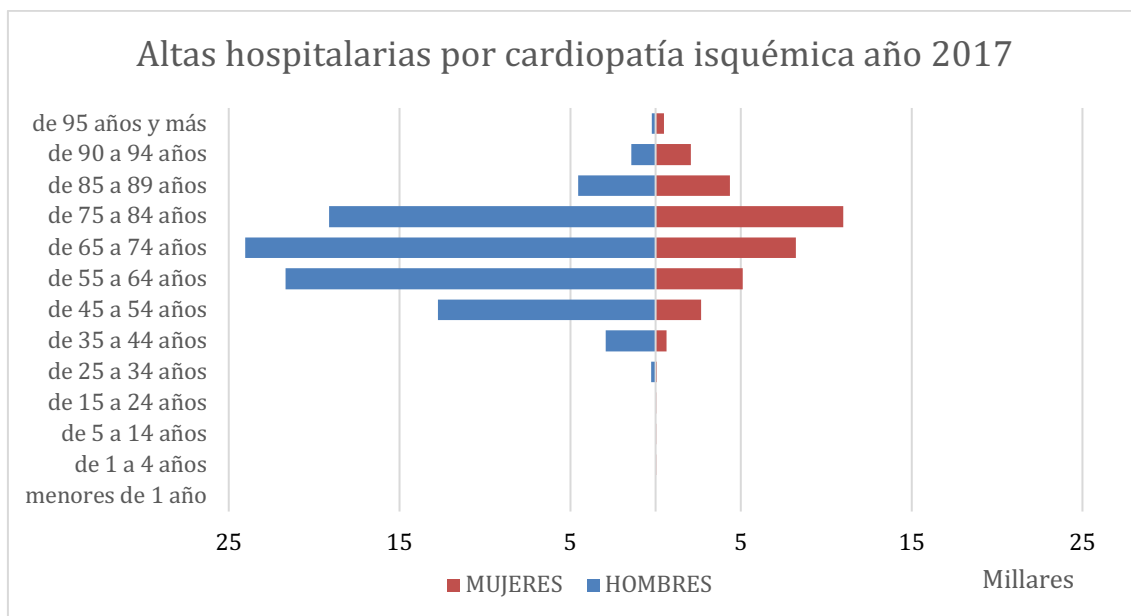


Figura 19: Distribución de altas por grupos de edad y sexo. Sistema nacional de Salud. Año 2014. Fuente INE<sup>89</sup>

### 1.6.2.2 Magnitud de la cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano

La edad se puede considerar el principal factor de riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica. Su relación con la incidencia de eventos coronarios es prácticamente lineal a partir de los 35 años tanto en hombres como en mujeres<sup>91</sup>, y es máxima en los pacientes muy ancianos. Un análisis del estudio REGICOR, un exhaustivo registro de cardiopatía isquémica de la provincia de Girona entre los años 1996 y 2008, pone de manifiesto que la incidencia en varones aumenta de 169 casos por 100.000 habitantes en el grupo de 35-64 años, a 2306 casos por 100.000 habitantes en el grupo de 85 a 94 años (se multiplica por 13 veces). En mujeres este aumento todavía es mayor, pasando de 28 a 1384 casos por 100.000 habitantes (50 veces más).<sup>92</sup> En las mujeres se da un retraso de unos 10 años en las tasas de incidencia de cardiopatía isquémica respecto a los varones. Según datos del INE del año 2017, en términos absolutos la mayor proporción de ingresos por SCA corresponde al grupo de edad de 65 a 74 años en los varones, y de 75 a 84 años en las mujeres (Figura 20). Sin embargo, los cambios demográficos en los próximos años hacen previsible que el grueso de ingresos por cardiopatía isquémica se traslade a los pacientes más ancianos. Además, es precisamente en edades avanzadas cuando alcanza su máxima letalidad. En España en el año 2013, más del 70% de los casos de cardiopatía isquémica mortales se dieron en pacientes mayores de 75 años.<sup>3</sup> La tasa de mortalidad por IAM es tres veces mayor a partir de los 85 años que en el grupo de entre 65 y 74 años.<sup>93</sup> En el registro REGICOR, la tasa de

mortalidad del IAM (definido como elevación de CPK), pasó del 19% en el grupo de 35 a 64 años, al 84% en el grupo de 85 a 94 años.<sup>92</sup>



*Figura 20: Altas hospitalarias por cardiopatía isquémica según edad y sexo. Infarto de miocardio y otras enfermedades isquémicas del corazón (códigos 055 y 056 de la lista reducida del CIE 10). Año 2017. Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE*

Si nos fijamos en las muertes atribuibles a la cardiopatía isquémica (datos del INE, año 2017, Figura 21), vemos que el grupo más numeroso de fallecidos son precisamente los pacientes mayores de 85 años, y esto ocurre tanto en hombres como en mujeres. De hecho, es a partir de los 85 años cuando se da la mayor contribución porcentual de las enfermedades cardiovasculares a la mortalidad. (Figura 22).

A lo anterior hay que añadir que los pacientes muy ancianos son especialmente susceptibles de sufrir complicaciones durante la hospitalización y de tener estancias medias más prolongadas. Los avances en la gestión de los procesos y en el tratamiento de las enfermedades han conseguido afianzar una tendencia a la baja en las estancias medias de los pacientes ingresados en nuestro país. Sin embargo, este descenso se ha dado en menor medida en los pacientes muy ancianos, de tal forma que desde el año 2005 las estancias son más prolongadas que en los pacientes más jóvenes, y la diferencia aumenta año tras año (Figura 23).

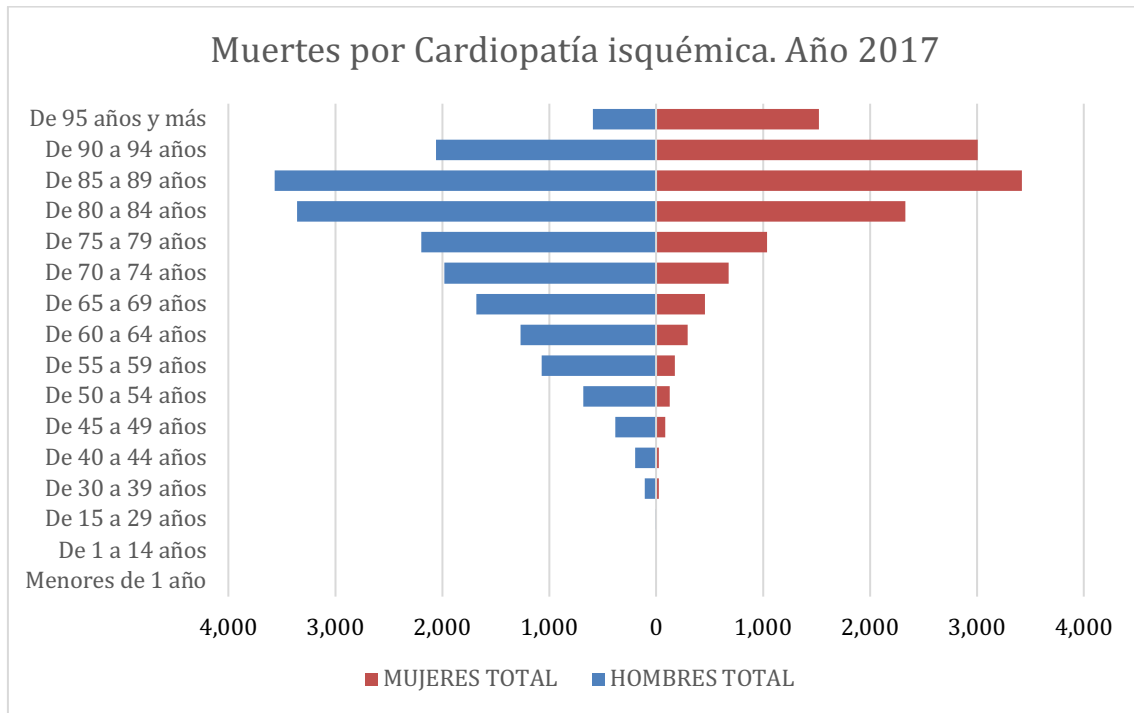


Figura 21: Número de muertes por cardiopatía isquémica según edad y sexo. Infarto de miocardio y otras enfermedades isquémicas del corazón (códigos 055 y 056 de la lista reducida del CIE 10). Año 2017. Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE.

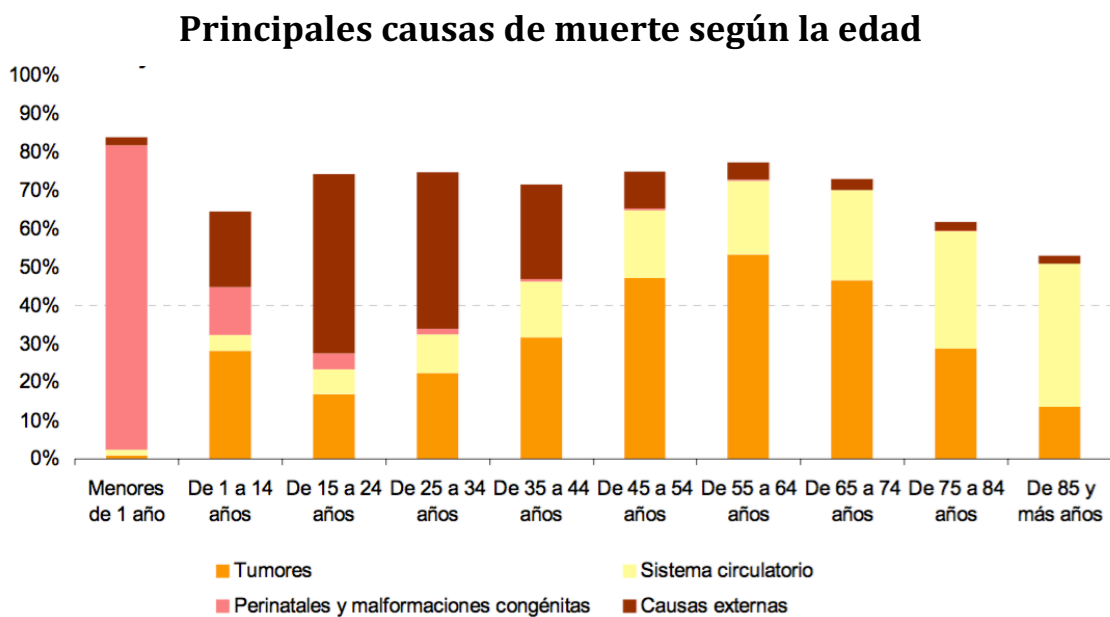


Figura 22: Principales causas de muerte según la edad. Porcentaje sobre el total de fallecidos. Fuente: Reproducido de referencia<sup>13</sup>

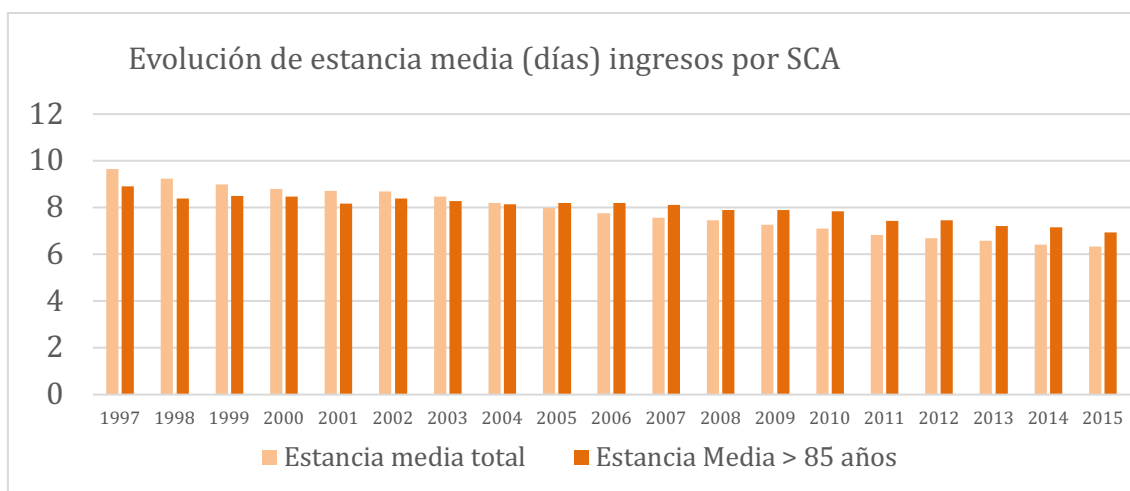


Figura 23: Evolución de la estancia media de los ingresos por SCA.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE.

En definitiva, todo indica que en los próximos años la cardiopatía isquémica en el paciente muy anciano va a representar una auténtica epidemia en términos numéricos en nuestro país. Un grupo heterogéneo de pacientes que comparten la característica común de tener un mayor riesgo de mortalidad y de sufrir complicaciones durante la hospitalización derivadas de la propia cardiopatía isquémica y de los procedimientos terapéuticos empleados.

### 1.6.3 Características diferenciales de los pacientes muy ancianos

A medida que avanza la edad aumenta porcentualmente el SCASEST como forma de presentación, siendo la más frecuente por encima de los 85 años. En el registro GRACE que incluyó a más de 100.000 pacientes de 30 países, el porcentaje de pacientes que se presentaban con SCASEST pasó de 53,5% en los menores de 45 años, al 68,3% en los mayores de 85 años.<sup>94</sup> En nuestro país, en el registro REGICOR, pasó del 33% en los menores de 65 años al 45,1% en los mayores de 85 años.<sup>92</sup> Este hecho puede ser explicado por varios aspectos. Como se ha expuesto anteriormente, se ha puesto en relación con el cambio en la composición de las placas de ateroma que se produce con la edad, que dan lugar a la existencia de mecanismos patogénicos diferentes en los ancianos, con la erosión de la placa como mecanismo más frecuente.<sup>26</sup> Otra razón puede ser la presencia de enfermedad coronaria multivaso más severa en los ancianos, que puede dar lugar a preacondicionamiento isquémico del miocardio y al desarrollo de circulación colateral.<sup>95</sup>



El diagnóstico de SCA en el paciente anciano se convierte en ocasiones en un reto, que obliga a aumentar el nivel de sospecha. Hay varios factores que contribuye a ello: con la edad es más frecuente la presentación con un ECG no diagnóstico (23% en los <65 años frente a 43% en los >85 años en el registro CRUSADE)<sup>96</sup> algo que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico.<sup>97</sup> También es más frecuente la presentación en forma de bloqueo de rama izquierda. En el registro nacional de IAM americano NRMI que incluyó a más de un millón de pacientes con SCA, el 33,8% de los pacientes mayores de 85 años se presentaron con BRI.<sup>95</sup> Asimismo, los ancianos suelen presentar de forma más frecuente síntomas atípicos diferentes al dolor torácico característico de angina, como disnea, síncope o síntomas vegetativos. En el registro NRMI sólo un 40% de los mayores de 85 años se presentó con dolor torácico, frente al 77% de los menores de 65 años.<sup>98</sup> Esto también ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico.<sup>99</sup> También es más frecuente que presenten IAM silentes. En un análisis de los IAM ocurridos en la cohorte Framingham, los IAM silentes descubiertos en revisiones periódicas bianuales representaron el 25% de todos los IAM. En los mayores de 85 años este porcentaje ascendió al 60%.<sup>100</sup> Esto pone de manifiesto que a los propios pacientes ancianos les cuesta reconocer los síntomas como potencialmente cardíacos por su atipicidad. Además, y posiblemente como consecuencia de lo anterior, los ancianos tardan más en contactar con el sistema sanitario y, una vez que lo hacen, tardan más en ser diagnosticados.<sup>101</sup>

Un hecho diferencial en los pacientes ancianos que se presentan con SCASEST es que se trata de una cohorte con mayoría de mujeres. Así, en el registro CRUSADE que incluyó a más de 50.000 pacientes con SCASEST de Estados Unidos, sólo el 30% de los < 65 años eran mujeres, frente al 62% en los > 85 años.<sup>96</sup> En España, en la segunda cohorte del registro REGICOR sólo el 14% de los <65 años eran mujeres, frente al 53% en los mayores de 85 años.<sup>92</sup> Es probable que esto contribuya al retraso diagnóstico descrito en los pacientes ancianos, ya que se ha descrito en múltiples cohortes que las mujeres se presentan más frecuentemente con síntomas atípicos y se tarda más en llegar al diagnóstico,<sup>102</sup> y esto se da de forma más acusada en las mujeres ancianas.<sup>6,103</sup>

La edad es un factor estrechamente asociado al estado de salud. Conforme avanza la edad, aumenta la prevalencia y la concentración de problemas de salud

crónicos, que pueden modificar el curso de un síndrome coronario agudo, favoreciendo complicaciones o interactuando con el tratamiento. Además, el envejecimiento de la población está haciendo que la comorbilidad de los pacientes que ingresan sea mayor y más compleja. En un estudio reciente de los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardíaca en el Reino Unido, el número de pacientes que presentaban 3 o más enfermedades crónicas asociadas aumentó del 68% en 2002 al 87% en 2014.<sup>104</sup> Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular, la osteoartritis, la anemia, el cáncer y la insuficiencia renal crónica. A medida que avanza la edad es más probable encontrar determinados problemas de salud. Entre los pacientes que ingresaron por SCASEST en el registro CRUSADE <sup>96</sup>, el antecedente de ICC pasó de 9,8% en menores de 65 años a 36,2% en mayores de 85. El IAM previo del 26,7% al 35,2% y el ictus del 5,9 al 17,7%. En el registro GRACE <sup>77</sup> el antecedente de FA pasó del 4,4 al 19%, aspecto especialmente relevante por la necesidad de anticoagulación crónica añadida a la terapia antiagregante que aumenta el riesgo de sangrado. Así mismo la insuficiencia renal crónica severa se triplicó, pasando del 4 al 11%.

La anemia también es mucho más frecuente en los pacientes ancianos. En un estudio poblacional, la prevalencia de anemia presentó una relación lineal con la edad, pasando del 15,1% en los menores de 65 años al 37% en los mayores de 90.<sup>105</sup> Por el contrario, factores como la diabetes, la obesidad, el tabaquismo activo o la dislipemia son menos frecuentes que en los pacientes jóvenes.<sup>96</sup>

La consecuencia de lo descrito anteriormente es que los factores que favorecen las complicaciones tanto isquémicas como hemorrágicas se concentran en los pacientes ancianos. En el registro GRACE <sup>77</sup>, la prevalencia de comorbilidades y factores en la presentación asociados a complicaciones isquémicas y a mortalidad aumentó en los ancianos: Se encontró más frecuentemente la troponina positiva, se presentaron con clase Killip peor, y tuvieron una puntuación en la escala GRACE más elevada (Media 166 en los >80 años frente a 145 en el grupo de 70-80 años y 113 en los menores de 70). De hecho, los pacientes más ancianos presentan una enfermedad coronaria más extensa y anatomía de más riesgo, con mayor prevalencia de enfermedad de tronco coronario o trivaso,<sup>106</sup> y una isquemia más extensa en los test de provocación.<sup>107</sup>

Además, como se ha comentado, los pacientes mayores tienen más prevalencia de características y comorbilidades asociadas a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, como hipertensión arterial, insuficiencia renal severa, fibrilación auricular, anemia, o insuficiencia cardíaca.

Se han evaluado las diferentes escalas de estratificación de riesgo en los pacientes ancianos. El uso de la escala GRACE ha demostrado tener una buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores de 80 años (Área bajo la curva de 0,75)<sup>108</sup>. Sin embargo, ninguna escala de riesgo de sangrado ha demostrado capacidad de predicción de complicaciones hemorrágicas en este grupo de pacientes. Es llamativo que la escala CRUSADE que parece ser la que mejor se ha comportado a la hora de discriminar el riesgo en diferentes poblaciones no incorpore la edad entre sus factores de riesgo hemorrágico.<sup>56</sup>

Ariza-Sole et al comparan la capacidad predictiva de hemorragias de las escalas CRUSADE, MEHRAN Y ACTION, entre pacientes mayores y menores de 75 años, con una notable pérdida de capacidad discriminativa para pacientes ancianos en las tres escalas.<sup>109</sup>

Una manera de valorar la comorbilidad de forma global es con el índice de Charlson, que aúna en un score numérico 17 comorbilidades codificadas en la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 y posteriormente adaptada al CIE-10) con la ponderación individual del riesgo de cada una. En su creación se asignó una puntuación extra a cada década de edad.<sup>110</sup> Posteriormente se modificó ajustando el peso de cada comorbilidad a la edad.<sup>111</sup> Este índice ha sido ampliamente validado en diferentes escenarios,<sup>112,113</sup> incluido tras un SCA,<sup>114,115</sup> demostrando tener un importante valor pronóstico independiente. En la serie de Nuñez et al <sup>114</sup> tener más de tres puntos multiplicó por dos el riesgo de mortalidad al año de haber sufrido un IAM. Los pacientes ancianos son los que presentan valores más elevados del índice.<sup>114,115</sup>

Otra característica íntimamente relacionada con la edad avanzada es la frecuente presencia de fragilidad, que se define como “un estado de susceptibilidad en el cual un individuo presenta una reducción de su reserva física, que hace que tenga una mayor probabilidad de presentar un resultado adverso cuando se encuentra en una situación de estrés”.<sup>116</sup> El término fragilidad engloba factores como una pérdida de peso involuntaria, una baja velocidad de la marcha, fatiga y

pérdida de fuerza física, comorbilidad médica, la pérdida de la independencia en la realización de las actividades de la vida diaria, el valor bajo de albúmina y el deterioro cognitivo.<sup>117</sup>

La presencia de fragilidad evaluada como un deterioro en la movilidad, se ha asociado a la mortalidad por enfermedad coronaria.<sup>118</sup> En el contexto del SCASEST la presencia de fragilidad evaluada con una escala sencilla de 7 ítems (escala CSHA), se asoció de manera independiente al desarrollo de eventos cardíacos mayores tanto durante la hospitalización como al mes del alta.<sup>119</sup>

Una consecuencia relevante de la concentración de problemas crónicos de salud en los pacientes muy ancianos es la polifarmacia que aumenta el riesgo de efectos secundarios y de interacciones o incompatibilidades entre fármacos. Se ha descrito que el riesgo de efectos secundarios aumenta del 13% con el uso de dos fármacos, al 82% cuando se toman más de siete fármacos de forma simultánea.<sup>120</sup> Esto es especialmente relevante en el caso de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes. También se ha asociado la polifarmacia con un mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo y caídas accidentales, así como al incumplimiento terapéutico.<sup>121</sup> La falta de adherencia a la medicación es un problema importante entre los pacientes ancianos polimedcados, que impide la consecución de los objetivos terapéuticos. De hecho, tras un síndrome coronario agudo la falta de adherencia a la medicación antiagregante es el principal predictor de trombosis de stent farmacoadactivos durante el primer año,<sup>122</sup> y se ha relacionado con un peor pronóstico.<sup>123</sup>

En general, si tuviésemos que quedarnos con una característica para describir a la cohorte de pacientes muy ancianos, ésta sería la heterogeneidad.<sup>124</sup> Podemos encontrarnos con un amplio abanico de pacientes que a va desde la ausencia de comorbilidad y un excelente estado cognitivo y funcional, hasta pacientes con un alto grado de fragilidad, dependencia y deterioro, por lo que se hace especialmente necesaria la individualización en el manejo en este grupo de pacientes.

#### 1.6.4 Pronóstico del SCASEST en el paciente muy anciano

La mortalidad después de un SCASEST está directamente relacionada con la edad, y es especialmente elevada en los pacientes muy ancianos. En el registro GRACE, la mortalidad intrahospitalaria aumentó cada década de edad de forma exponencial, pasando del 2% en <55 años al 18,4% en los mayores de 85 años. Lo mismo ocurre con el resto de las complicaciones durante la hospitalización. Los mayores de 85 años son los que presentan mayor proporción de insuficiencia cardíaca, ictus, recurrencia de IAM o hemorragia.<sup>94</sup>

En el registro CRUSADE, que incluyó a pacientes de menor riesgo (sólo el 40% de pacientes presentaba marcadores de daño miocárdico positivos frente a más del 80% en el registro GRACE), se observó igualmente un aumento de la mortalidad y de las complicaciones hospitalarias a medida que avanza la edad, siendo máximos en los mayores de 85 años <sup>96</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1: Complicaciones intrahospitalarias en los registros CRUSADE y GRACE en función de la edad.**

		<65	65-74	75-84	>85
<b>MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA</b>	GRACE	2	5,5	9,3	18,4
	CRUSADE	1,9	4,6	7,3	11,5
<b>ICC</b>	GRACE	7,5	16	22,9	29,5
	CRUSADE	5,1	9,4	13,5	16,7
<b>ICTUS</b>	GRACE	0,7	1,3	1,5	1,6
	CRUSADE	0,5	1	1,3	1,3
<b>RECURRENCIA IAM</b>	GRACE	-	-	-	-
	CRUSADE	2,5	3,5	4	4,1
<b>SANGRADO MAYOR</b>	GRACE	2,8	4,1	5,3	6,6
	CRUSADE*	10,1	17,9	19,6	15,7

Los números expresan %. \* Trasfusión de concentrado de hematíes. Fuente: Elaboración propia a partir de referencias <sup>94</sup> y <sup>96</sup>

Igualmente, el pronóstico a largo plazo tras un SCASEST es peor conforme avanza la edad. Uno de cada tres enfermos mayores de 85 años fallece dentro del primer año tras el ingreso por SCASEST. En un análisis del registro americano CRUSADE entre los años 2003 y 2006 la mortalidad al año del primer ingreso por un SCASEST fue del 13,3% para los pacientes de entre 65 y 79 años, del 23,6% entre los 80 y 84 años, del 33,6% entre 85-90 y del 45,5% para los mayores de 90 años.<sup>125</sup>

### 1.6.5 Riesgo hemorrágico en el paciente muy anciano

Las complicaciones hemorrágicas merecen una mención especial. Como se ha comentado, el uso de las terapias intervencionistas y fármacos antiagregantes potentes lleva asociado un riesgo no despreciable de hemorragias, que aumenta en la población anciana.

En el registro GRACE el riesgo de sufrir una hemorragia mayor durante la hospitalización aumentó un 30% cada década de edad. (2,6% en < 60 años, 3,5% en 60-69 años, 4,4% en 70-79 años y 6,8% en los >80 años). Es destacable que en el grupo de pacientes mayores de 80 años, la estrategia invasiva asoció un riesgo aumentado de hemorragia mayor (7% Vs 3,4%), algo que no ocurrió en los pacientes más jóvenes.<sup>126</sup> En el registro CRUSADE, 1 de cada 5 pacientes >85 años que se manejó de forma invasiva precisó una transfusión durante la hospitalización, frente a 1 de cada 7 de aquellos que se manejaron de forma conservadora.<sup>97</sup>

Igualmente, en un subanálisis del estudio aleatorizado TACTIC-TIMI18 que estratificaba los resultados en función de la edad, se observó que la estrategia invasiva rutinaria aumentaba el riesgo de sufrir hemorragia mayor, hemorragia menor o necesidad de transfusión únicamente en el grupo de > 75 años.<sup>127</sup>

Como se ha comentado, muchos factores que aumentan el riesgo de complicaciones isquémicas aumentan de igual manera el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La concentración de estos factores en los pacientes ancianos hace que muchos tengan un alto riesgo tanto isquémico como hemorrágico predicho por las escalas de riesgo, por lo que, en la práctica, estas escalas no son muy útiles para guiar el tratamiento en estos pacientes.

Uno de los aspectos que más influye en el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes manejados de forma invasiva es la vía de acceso en el cateterismo. Ferrante et al presentaron un metaanálisis con 22.843 pacientes de 23 ensayos que comparaban el acceso radial con el femoral en diferentes escenarios. El acceso radial demostró disminuir no sólo las hemorragias mayores y las complicaciones vasculares, sino también la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores.<sup>128</sup> En un subanálisis del estudio RIVAL<sup>129</sup> que comparó las dos vías de acceso en el contexto del SCA específicamente en los pacientes >75 años, la vía de acceso radial mostró reducción de las hemorragias mayores (HR 0,59;  $p < 0,04$ ) y de las complicaciones vasculares (HR 0,53;  $p < 0,03$ ).

Otro problema que aumenta el riesgo de sangrado es la presencia de insuficiencia renal y la disminución del aclaramiento de creatinina que se da con la edad. En el registro CRUSADE el aclaramiento de creatinina medio estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault en los mayores de 85 años fue de 27,5 ml/min.<sup>97</sup> Muchos fármacos cardiovasculares se eliminan por vía renal, lo que hace que estén contraindicados en estos pacientes, o que requieran ajuste de dosis. De hecho, el exceso de dosis de fármacos antiagregantes y anticoagulantes se produjo hasta en el 42% de los pacientes del registro CRUSADE. Además, fue más frecuente a medida que aumentaba la edad, y se asoció de forma independiente con el desarrollo de hemorragias.<sup>130</sup>

## **1.6.6 Evidencias de tratamiento en los pacientes muy ancianos**

### **1.6.6.1 Pacientes muy ancianos en los ensayos clínicos**

Como se ha descrito, cada vez atendemos a más pacientes ancianos con SCASEST, lo que contrasta con la escasa información que tenemos para tratarlos. La evidencia de los ensayos clínicos acerca de la eficacia y los riesgos de los tratamientos farmacológicos y del manejo invasivo en los pacientes ancianos es muy limitada. La falta de representación de los ancianos en los estudios aleatorizados realizados en la década de los 80 hizo que la FDA (Food and Drugs Administration) publicara en el año 1989 una guía para el estudio de fármacos que fueran a ser utilizados en pacientes ancianos, que básicamente trataba de que los pacientes estudiados representasen a los pacientes que recibían el tratamiento en la vida real.<sup>131</sup> A pesar de ello, un análisis posterior de 300 estudios aleatorizados sobre manejo del SCA entre los años 1991 y 2000 con casi 500.000 pacientes estudiados, mostró que sólo se incluyeron el 9% de pacientes mayores de 75 años, a pesar de que estos pacientes representaron el 37% de los ingresos por SCA en Estados Unidos.<sup>132</sup> La inclusión de pacientes > 85 años en los estudios aleatorizados que sustentan las indicaciones de manejo en el SCA es anecdótica. En los 10 estudios disponibles que han comparado la estrategia invasiva rutinaria frente a la estrategia invasiva selectiva en el SCASEST (Tabla 2), la edad media de los pacientes ronda los 60-62 años, y los pacientes mayores de 85 años, aunque no de manera formal, están presumiblemente excluidos. De todos ellos el único estudio que realiza un

subanálisis de los pacientes ancianos es el TACTICS-TIMI 18, en el que se observó que el mayor beneficio de la estrategia invasiva rutinaria lo obtenían los pacientes mayores de 75 años (reducción relativa de riesgo de Muerte o IAM a los 6 meses del 56%).<sup>127</sup> Posteriormente Damman et al hacen un análisis agrupando los datos individuales de los pacientes de los estudios FRISC II, ICTUS y RITA, y comparan los resultados en función de la edad, concluyendo que los pacientes que obtienen mayor beneficio pronóstico son los mayores de 75 años.<sup>133</sup> Es destacable que, en este análisis con datos de pronóstico a 5 años, los pacientes menores de 65 años no obtuvieran beneficio pronóstico con la estrategia invasiva rutinaria.

**Tabla 2: Pacientes ancianos incluidos en ensayos que evaluaron la estrategia invasiva en el SCASEST**

ESTUDIO (AÑO DE PUBLICACIÓN)	N	EDAD	>75 AÑOS	>85 AÑOS
TIMI IIIB (1994) <sup>68</sup>	1473	59 (21-76)	No consta	0
MATE (1998) <sup>70</sup>	201	57 años	No consta	No consta
VANQWISH (1998) <sup>69</sup>	920	62±10	8% (n 73)	No consta
FRISC II (1999) <sup>101</sup>	2457	64,6 (37-84)	18,8% (n 461)	0
TRUCS (2000) <sup>102</sup>	148	62±10	No consta	No consta
TACTISCS-TIMI 18 (2001) <sup>103</sup>	2220	62±11,9	12,5% (n 278)	No consta
VINO (2002) <sup>104</sup>	131	65,7±10,8	No consta	No consta
RITA 3 (2002) <sup>105</sup>	1810	62,4±10,3	12,5% (n 226)	No consta
ISAAR-COOL (2003) <sup>106</sup>	410	70 (60-77)	No consta	0
ICTUS (2005) <sup>107</sup>	1200	61,9±10,6	12,7% (n 152)	No consta

Edad expresada en Media±SD (rango). Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias de cada estudio.

Los pacientes mayores de 85 años están también ausentes de la mayoría de los ensayos que han evaluado los fármacos con indicación actual en las guías:

No disponemos de análisis de subgrupos de pacientes ancianos en los ensayos que evaluaron el uso de AAS. En un metaanálisis que incluyó 144 estudios, el uso de aspirina se asoció a mayor beneficio pronóstico en los pacientes mayores de 65 años en diferentes escenarios, incluyendo tras un SCA.<sup>134</sup>

La edad media en el estudio CURE, que evaluó el uso de Clopidogrel añadido a AAS tras un SCASEST, fue de 64 años. La mitad de los pacientes tenían más de 65



años, y el análisis de subgrupos mostró igual beneficio del uso de Clopidogrel en ellos. No se especifica la proporción de pacientes de mayor edad incluidos.<sup>135</sup>

En el estudio PLATO que evaluó el uso de Ticagrelor frente al Clopidogrel tras un SCA se incluyó un 15,5% de pacientes > 75 años.<sup>58</sup> Un subestudio que analizó a este subgrupo (el 52% de estos en contexto de SCASEST) demostró similares resultados tanto de eficacia como de seguridad que en los pacientes más jóvenes, con tendencia no significativa a aumentar los ictus y las hemorragias mayores con el uso de Ticagrelor.<sup>136</sup>

El uso del Prasugrel ha sido comparado frente al Clopidogrel tras un SCA en el estudio TRITON TIMI 38, en el que se incluyeron un 13% de pacientes mayores de 75 años (el 74% de ellos tras un SCASEST). El análisis de subgrupos *post hoc* mostró que estos pacientes carecían de un beneficio clínico neto con el uso de Prasugrel, por presentar más hemorragias mayores (1% Vs 0,1%), por lo que este fármaco está contraindicado en pacientes mayores de 75 años.<sup>137</sup>

De los 9 estudios aleatorizados que han comparado la heparina no fraccionada con las heparinas de bajo peso molecular, sólo disponemos de análisis del subgrupo de ancianos en el SYNERGY<sup>60</sup> Este estudio, que evaluó el uso de la Enoxaparina tras un SCA, incluyó un 25% de pacientes mayores de 75 años. En un subanálisis posterior en el contexto específico del SCASEST los mayores de 75 años mostraron una tendencia no significativa a presentar más hemorragias con el uso de Enoxaparina.<sup>138</sup>

En el estudio OASIS-5, que mostró beneficio del Fondaparinux frente a la Enoxaparina en el manejo inicial del SCA, se incluyó un 61% de pacientes > 65 años, con mayor beneficio en ellos en el análisis de subgrupos. No hay información con puntos de corte de mayor edad.

De la cohorte VIGOUR que integra a más de 34.000 pacientes incluidos en 5 ensayos sobre fármacos anti2b3a en la década de los 90 (GUSTO IIb, Paragon A, Paragon B, PURSUIT y GUSTO IV-ACS), sólo el 2% tenía más de 85 años. La proporción de estos pacientes en los grandes registros sobre SCASEST de los mismos años (NRMI 2-4, GRACE y CRUSADE) ascendió al 11%.<sup>97</sup> El único estudio con anti2b3a del que disponemos de análisis del subgrupo de pacientes muy ancianos es el PURSUIT (506 pacientes), en el que se observó un aumento en la mortalidad con el uso de Eptifibatide en el grupo de más de 80 años.<sup>139</sup>

En el estudio COMMIT, que evaluó el uso del Betabloqueante Metoprolol en fase aguda de un IAM (tan sólo un 7% con IAMSEST), y que demostró reducción en los objetivos re-infarto y parada cardiaca, se incluyeron un 26% de pacientes con más de 70 años. En este subgrupo el Metoprolol no solo no mostró beneficio, sino que además se observó un aumento del 23% de shock cardiogénico.<sup>140</sup>

El estudio GISSI-3 evaluó el uso del IECA Lisinopril tras un SCA, encontrando beneficio pronóstico a 6 meses. El 27% de los pacientes tenía más de 70 años, y el beneficio fue consistente en este subgrupo. No hay análisis de puntos de corte con edad más avanzada.<sup>141</sup>

En el estudio OPTIMAAL que comparó el uso del ARA2 Losartan con el IECA Captopril tras un IAM con disfunción ventricular izquierda y en el que no se encontraron diferencias entre ambos, se incluyó un 26% de pacientes mayores de 75 años, con resultados similares que en los pacientes más jóvenes.<sup>71</sup>

En el estudio EPHESUS el antagonista de la aldosterona Eplerenona demostró mejorar el pronóstico tras un IAM con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca. El beneficio fue menor en el grupo de >65 años (no se especifica el número de pacientes), que además presentaron más efectos secundarios como insuficiencia renal o hiperpotasemia.<sup>68</sup>

En el estudio PROVE-IT que comparó el uso de Estatina a alta dosis frente a baja (Atorvastatina 80 vs Pravastatina 40) en el SCA (60% de SCASEST), y que mostró beneficio pronóstico de la dosis alta, sólo se incluyó a un 30% de pacientes mayores de 65 años, y no se observó beneficio en este subgrupo.<sup>64</sup> Por el contrario, en el IMPROVE-IT que evaluó el uso de Ezetimiba añadida a la Simvastatina tras un SCA, en el subgrupo de SCASEST (71%), el 50% tenía más de 65 años, y en estos pacientes se observó un mayor beneficio de la terapia combinada que en los más jóvenes.<sup>65</sup> Sin embargo cabe suponer un número muy bajo o inexistente de pacientes mayores de 85 años incluidos (rango intercuartílico reportado 57-72 años).

Aparte de la edad, los pacientes incluidos en los ensayos difieren marcadamente de los pacientes de la vida real en otras características que confieren mayor riesgo a los pacientes de forma independiente, y que están presentes más frecuentemente en pacientes ancianos. Kandzari et al hicieron un análisis incluyendo a más de 55000 pacientes ingresados con SCASEST, en los que comparaban las características de cerca de 1400 pacientes incluidos en ensayos

clínicos frente al resto. Los factores predictores de inclusión en ensayos clínicos fueron la edad, el sexo masculino, el no tener insuficiencia renal y el no tener insuficiencia cardíaca al ingreso.<sup>142</sup>

Esto también ocurre en los mal llamados registros de vida real. Ferreira et al hicieron un análisis de los pacientes incluidos en registros de SCA frente a los no incluidos, detectando hasta 21 factores asociados a la no inclusión, entre los que destacaban la edad avanzada, el sexo femenino, el antecedente de cardiopatía isquémica o insuficiencia renal y la presencia de insuficiencia cardíaca o troponina positiva al ingreso, todas ellas características que confieren mayor riesgo a los pacientes. Pero además, estos pacientes se manejaban de forma más conservadora, ingresaban menos en unidades coronarias y recibían menos frecuentemente tratamientos recomendados por las guías, como antiagregantes, betabloqueantes, estatinas o IECAS, y se les realizaba coronariografía menos frecuentemente. Es de destacar, que todo ello redundaba en una mayor mortalidad hospitalaria, que en el caso del SCASEST pasaba 2,7% en los pacientes incluidos en registros al 6,6% en los no incluidos.<sup>143</sup>

#### **1.6.6.2 Pacientes muy ancianos en los registros**

Aunque no representan de forma totalmente fiel a los pacientes de la vida real, los registros permiten hacernos una idea de las diferencias que existen entre los pacientes muy ancianos que tienen un SCA y sus homólogos más jóvenes en cuanto al manejo y al efecto que éste tiene en el pronóstico. Centrándonos en el manejo, un hecho que se repite en todos los registros es que los pacientes muy ancianos son manejados de forma más conservadora. Hay muchos factores que influyen en este hecho. Las contraindicaciones formales para los fármacos recomendados son más frecuentes en los pacientes ancianos. Un análisis de más de 5.500 pacientes nonagenarios de la cohorte CRUSADE <sup>144</sup> puso de manifiesto que un 10% tenían contraindicaciones para uso de AAS, un 23,3% para uso de Clopidogrel, un 15% heparinas y hasta un 40,7% para uso de fármacos anti IIb/IIIa. Es llamativo que la razón más frecuentemente reportada como contraindicación fue la “edad avanzada”. Además, incluso en aquellos pacientes en los que no se consideraba que había contraindicación, el uso de estos tratamientos fue menor en los nonagenarios.

Los factores que pueden explicar este hecho son la falta de evidencias en este subgrupo de pacientes, y la creencia extendida de que el mayor riesgo de complicaciones en esta población puede disminuir el beneficio de las terapias que han demostrado mejorar el pronóstico en pacientes más jóvenes.

Sea como fuere, los pacientes ancianos que ingresan con un SCASEST reciben menos frecuentemente tratamientos recomendados por las guías. Un análisis de pacientes del registro GRACE llevado a cabo en 14 países entre los años 1999 y 2002, mostró que la utilización de coronariografía pasó del 60% en menores de 65 años al 20,1% en los mayores de 85, y el intervencionismo coronario del 37% al 13,9% respectivamente.<sup>94</sup> En un análisis de los pacientes > 80 años, aquellos que recibieron revascularización presentaron una reducción del evento combinado de muerte, IAM o ictus a los 6 meses (17% Vs 25%,  $p<0,001$ ).<sup>77</sup>

En un análisis del registro CRUSADE americano entre los años 2001 y 2003, de 56900 pacientes incluidos, el 11% tenían más de 85 años. A medida que avanzamos en los grupos de edad los pacientes recibieron menos tratamientos indicados, siendo los mayores de 85 años los menos tratados, a pesar de ser los de mayor riesgo (Figura 24). Pese a tener el mayor porcentaje de troponina positiva e insuficiencia cardiaca al ingreso, se les practicó menos frecuentemente coronariografía (32,2% Vs 83,1%) e intervencionismo (18,8% Vs 59,4%), pero además recibieron menos terapia anticoagulante y antiagregante en fase aguda, (AAS 88,5% en >85 años Vs 93,1% en menores de 65 años, Clopidogrel 29,9% Vs 45,2%, fármacos antiIIIbIIIa 12,8% vs. 44,6%, Heparinas 72,8% Vs 84,8%) y menos tratamiento con Clopidogrel y Estatinas al alta.<sup>96</sup>

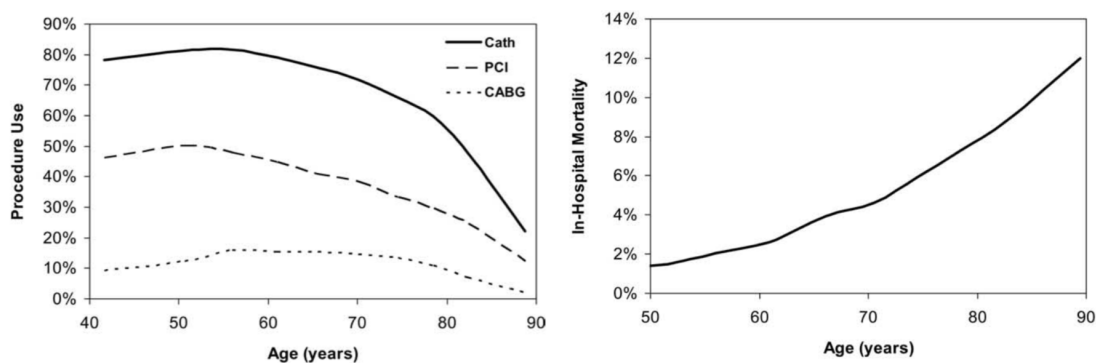


Figura 24: Manejo y mortalidad hospitalaria según la edad en el registro CRUSADE  
Fuente: Reproducido de referencia <sup>96</sup>

Así pues, el manejo del SCASEST en los pacientes ancianos representa una auténtica paradoja en la vida real. En general, como hemos visto anteriormente, los pacientes ancianos son los que se presentan con SCA de mayor riesgo y, por tanto, son los que potencialmente más podrían disminuir ese riesgo con el uso de terapia intervencionista, a pesar de lo cual son los que menos lo reciben.

No obstante, en los últimos años se ha observado un aumento en los tratamientos recomendados por las guías que lleva asociado una mejoría en la mortalidad.

Etienne et al realizan un análisis comparativo del manejo de los pacientes mayores de 75 años en 4 registros franceses entre 1995 y 2010, observando a medida que avanzan los años un aumento de realización de coronariografías y sobre todo de revascularizaciones (del 6,7% al 54,7%), y una mayor prescripción de AAS, tienopiridinas, Betabloqueantes, IECAS y estatinas. Esto iba asociado a una notable mejoría en la mortalidad tanto intrahospitalaria (del 25 al 8,4%), como al año de seguimiento (del 34,8 al 19,1%). Esta mejoría se mantuvo también en los pacientes mayores de 85 años, con una mortalidad anual que pasó del 46,2 al 31,4%.<sup>145</sup>

Igualmente, en un análisis comparativo de más de 600.000 pacientes con SCA en el Reino Unido y Gales entre los años 2003 y 2010, el aumento del uso de coronariografía y fármacos recomendados por las guías que se produjo con el tiempo se asoció a un descenso en la mortalidad intrahospitalaria del SCASEST también en los pacientes >85 años (del 31,5 a 20,4%)<sup>79</sup>

David et al hacen un análisis de una cohorte de 85000 pacientes comparando el pronóstico en función del uso de terapias recomendadas por las guías por grupos de edad. Concluyen que el riesgo basal de los pacientes por encima de los 75 años es tan alto, que ni siquiera un acusado descenso en el beneficio relativo ni un aumento importante de complicaciones serias es probable que anule el beneficio de las terapias en estos pacientes.<sup>146</sup>

Es interesante analizar lo ocurrido en el registro español REGICOR que se compone de dos cohortes, la primera de 1996-1997 y la segunda de 2007-2008. Al comparar las dos cohortes vemos que las tasas de coronariografía aumentaron de forma considerable con el tiempo en todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 85 años. Es llamativo que fuese precisamente este grupo el único que no experimentó una mejoría en la supervivencia.<sup>92</sup>

Bauer et al realizan un análisis detallado de los pacientes > 75 años del registro alemán ACOS (Acute COronary Syndrome registry) comparando los resultados en función de la realización o no de coronariografía. Tras ajustar por características basales de los pacientes mediante *propensity score*, el uso de coronariografía mantuvo el beneficio pronóstico en términos de mortalidad intrahospitalaria, recurrencia de IAM y mortalidad al año. Sin embargo, en este estudio no se incluyó ningún paciente >85 años en el grupo intervencionista, por lo que la generalización de los resultados a estos pacientes puede estar limitada.<sup>147</sup>

Por último, el análisis de bases de datos administrativas tiene el valor de incluir a todos los pacientes que ingresan con un diagnóstico concreto sin criterios de exclusión, por lo que es la población que más se aproxima a la vida real. Dhaval et al hacen un análisis de la gran base americana NIS (New York registry)<sup>148</sup> que incluyó a todos los pacientes ingresados por SCASEST de más de 80 años entre 2003 y 2010 con 968.542 pacientes analizados. De ellos 16.160 (16%) recibieron una estrategia invasiva rutinaria, lo que se asoció con una disminución en la mortalidad intrahospitalaria (OR 0,76, IC 0,74-0,78). También se observó una disminución en las complicaciones como ictus, hemorragias tanto intracraneal como gastrointestinal, y una menor estancia hospitalaria, a expensas de aumentar los costes del ingreso de 13278 USD a 23584 USD. Es importante destacar que estos pacientes eran más jóvenes y tenían menos comorbilidades como demencia, anemia, ICC, EPOC o insuficiencia renal.

## **1.7 Coste económico de la Cardiopatía isquémica**

Los datos de incidencia y mortalidad tan trascendentes expuestos anteriormente tienen también una gran repercusión económica. La enfermedad coronaria tiene un coste estimado en la economía de la Unión Europea de casi 60 billones de Euros anuales, que representa el 31% de la inversión total en salud. Del coste total, el 54% se debe a costes directos de asistencia sanitaria (del que la mayor parte corresponde al gasto hospitalario, el 62%, seguido del coste farmacéutico, que representa el 23%). El 29% del coste total es debido a pérdida de productividad de las personas enfermas, y el 38% debido a la atención informal o no estructurada de

las personas enfermas, en la que se tiene en cuenta básicamente la pérdida de productividad de los cuidadores.<sup>10,149</sup>

En España el coste anual total de la enfermedad coronaria se estima en 1955 millones de Euros, de los que 954 corresponden a costes directos de asistencia sanitaria, que representa el 1,7% del gasto sanitario nacional.<sup>149</sup>

Hay una gran variabilidad de los costes que genera la enfermedad coronaria entre los diferentes países de la unión europea. Los costes indirectos no son comparables, ya que hay grandes diferencias en pérdidas de productividad por las diferencias que hay en la renta per cápita entre países. Sin embargo, sí que es llamativo comparar los costes directos de la asistencia sanitaria entre países de nuestro entorno. Si dividimos el gasto total en asistencia sanitaria entre el número de habitantes, podemos comparar el gasto que supone por habitante la asistencia directa a la cardiopatía isquémica. Encontramos una gran diferencia entre países, con ejemplos como los Países Bajos, que gasta diez veces más que Polonia por habitante. España con un total de 42,5 Euros/habitante al año, gasta similar a países como Francia o Italia, pero la mitad que Alemania o Reino Unido. (Figura 25). Estas disparidades responden fundamentalmente a diferencias en la incidencia de cardiopatía isquémica entre los diferentes países, pero también a otros aspectos que influyen directamente en los costes, como a desigualdades en los costes farmacéuticos<sup>150</sup> a los costes de personal, o a la propia organización de los sistemas sanitarios.<sup>151</sup>

En nuestro país, Sicras Mainar et al en un análisis de costes de los ingresos por enfermedad cardiovascular en dos hospitales españoles entre los años 2003 y 2007, estimaron un coste medio por paciente que sufre un evento coronario de unos 14000 Euros.<sup>152</sup> El 87% se debía a costes directos y el 63% correspondía a gastos de hospitalización.

Y si nos fijamos en los costes medios de hospitalización en los últimos años (datos del INE), a pesar de que los pacientes muy ancianos tienen las estancias medias más prolongadas, los costes de su hospitalización son menores, hecho que refleja probablemente un menor uso de recursos en esta población. (Figura 26)

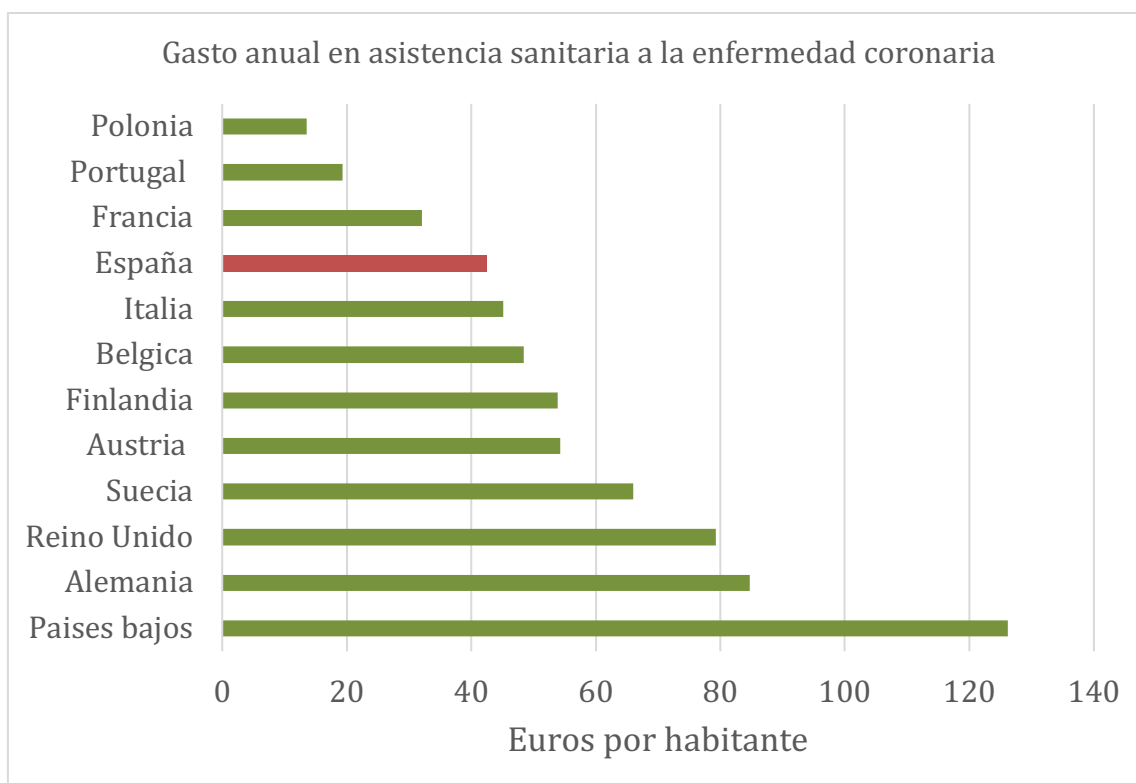


Figura 25: Comparación de gastos directos anuales por habitante destinados a asistencia sanitaria por enfermedad coronaria entre diferentes países.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de <sup>149</sup> y de datos demográficos oficiales en el año 2012.

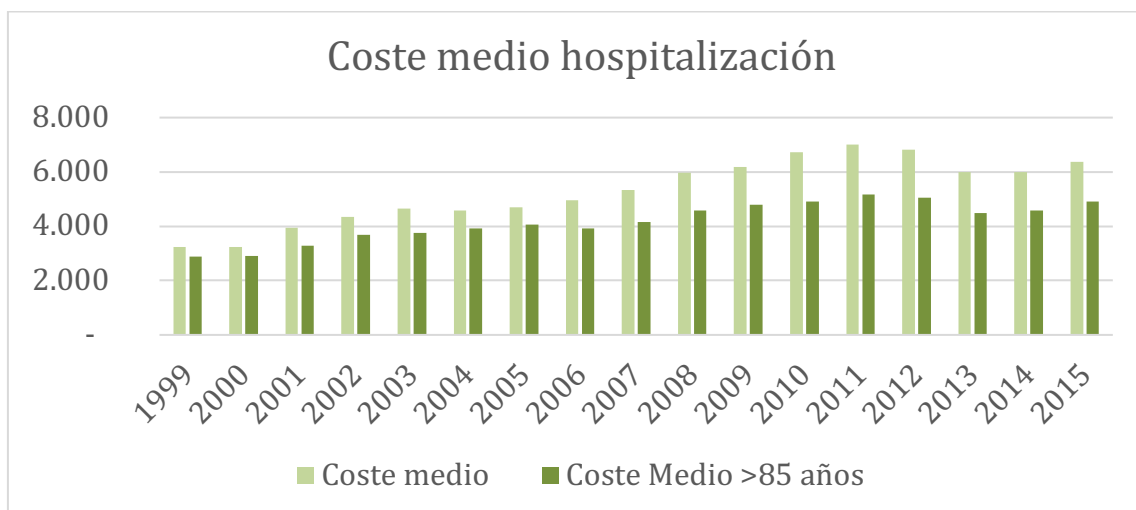


Figura 26: Evolución del coste medio de la hospitalización en la población y en mayores de 85 años.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del INE.



Es previsible que el creciente ritmo de desarrollo tecnológico en el ámbito de la cardiología vaya a suponer un aumento de los costes directos de la asistencia al síndrome coronario agudo en los próximos años.<sup>153</sup> Como se ha comentado anteriormente, se prevé también un aumento marcado de los casos de SCA en pacientes muy ancianos. Éste hecho, en un contexto de recursos limitados, hace que tengamos que ponderar cuidadosamente los beneficios esperables de las diferentes terapias en pacientes con esperanza de vida naturalmente limitada por la edad avanzada. En otras palabras, se corre el riesgo de concentrar grandes recursos económicos en poblaciones con un riesgo muy elevado y con expectativa de vida escasamente modificable. Evitar la futilidad de los procedimientos terapéuticos debería ser un objetivo fundamental en el futuro si queremos preservar la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.<sup>154</sup>



## **2 JUSTIFICACIÓN**



En resumen, el envejecimiento de la población hace previsible un importante aumento de casos de Síndrome coronario agudo en pacientes de edades avanzadas en los próximos años. A pesar de esto, la información que tenemos para tratar a estos pacientes es escasa, y con evidencia de baja calidad. Los pacientes ancianos se excluyen de forma sistemática de los estudios, por lo que la evidencia proviene de análisis de subgrupos y registros, que en general adolecen de problema de validez externa, ya que los pacientes incluidos en ellos son diferentes, de menos riesgo que los pacientes que tratamos en la vida real.

Las directrices de manejo en estos pacientes no varían por lo general de las indicaciones para los pacientes más jóvenes, a pesar de que son pacientes más complejos, en los que se concentran comorbilidades y deterioro físico que les hace más susceptibles de sufrir complicaciones relacionadas con los tratamientos o las intervenciones.

Los datos de que disponemos hacen suponer que de igual manera que aumenta el riesgo isquémico con la edad avanzada, el beneficio absoluto del tratamiento invasivo debería también aumentar. Sin embargo, el presumible mayor riesgo de complicaciones relacionadas con las terapias que existe en los pacientes de la vida real comparada con los incluidos en estudios y registros puede ser suficiente para alterar esta asunción al aplicar las terapias de forma generalizada.

El presente trabajo trata de dar respuesta precisamente a esto. Mediante el análisis de una cohorte no seleccionada de pacientes muy ancianos y comórbidos que ingresaron de forma consecutiva con el diagnóstico de SCASEST, se analizan las características clínicas y el pronóstico en función del manejo. Se compara concretamente el pronóstico entre los pacientes manejados de forma conservadora y los que reciben cateterismo y, mediante un análisis de *propensity score*, se ajusta por las características basales para establecer el valor pronóstico del manejo intervencionista. También se evalúa el uso de las diferentes escalas de estratificación de riesgo analizando su capacidad de predicción de eventos, aspecto de especial relevancia por la ausencia de datos en la literatura sobre su utilidad en la población muy anciana.

Los resultados obtenidos deberían aportar información muy relevante sobre el tema, que pueden contribuir al manejo de una patología grave en una población que

crece año tras año, y que va a representar una importante proporción de ingresos en nuestros hospitales en el futuro próximo.

### **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





### 3.1 Hipótesis

1. Los pacientes muy ancianos que ingresan con diagnóstico de SCASEST tendrían un perfil de riesgo alto, por lo que en una proporción elevada podrían cumplir los criterios de las guías para un manejo invasivo.
2. Los pacientes muy ancianos que se manejan de forma invasiva tendrían un perfil de riesgo más elevado que los que se manejan de forma conservadora, por lo que en la vida real se cumplirían las directrices de las guías de reservar el manejo invasivo a los pacientes de más riesgo.
3. Los pacientes que se manejan de forma invasiva tendrían mejor pronóstico, tanto durante la hospitalización como a medio plazo, que los que se manejan de forma conservadora.
4. El beneficio del tratamiento invasivo podría persistir después de ajustar por características basales asociadas al pronóstico en el SCASEST.
5. Los pacientes manejados de forma invasiva podrían tener más complicaciones hemorrágicas intrahospitalarias y a largo plazo que los manejados de forma conservadora.
6. Las escalas de riesgo GRACE y TIMI podrían ser de utilidad para la predicción de mortalidad y ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores tanto durante la hospitalización como a largo plazo en la población muy anciana.
7. La escala CRUSADE podría ser de utilidad en la predicción de complicaciones hemorrágicas durante el ingreso y en el seguimiento en la población muy anciana.

## **3.2 Objetivos**

### **3.2.1 Objetivo general**

Analizar las características clínicas, el pronóstico y las complicaciones durante el ingreso y a medio plazo de los pacientes muy ancianos que ingresan por un SCASEST en función de si reciben o no estrategia intervencionista, que definimos como la realización de coronariografía con intención de revascularizar.

### **3.2.2 Objetivos específicos**

1. Analizar el perfil de riesgo de los pacientes muy ancianos que ingresan con SCASEST mediante la evaluación de sus características clínicas y el uso de escalas de riesgo.
2. Comparar las características basales y el perfil de riesgo de los pacientes muy ancianos que ingresan con SCASEST que reciben cateterismo con los que no lo reciben.
3. Comparar el pronóstico intrahospitalario y a 3 años de los pacientes muy ancianos que ingresan por SCASEST en función de si reciben cateterismo o no.
4. Ver en qué medida afecta el ajuste por las variables de riesgo y comorbilidades en la diferencia pronóstica en función del uso del cateterismo en los pacientes muy ancianos que ingresan por SCASEST.
5. Comparar las complicaciones durante la hospitalización y a largo plazo de los pacientes muy ancianos que ingresan por SCASEST entre los que se manejan de forma invasiva y los que no.
6. Validar las escalas de riesgo GRACE al ingreso, TIMI y GRACE a largo plazo en la población muy anciana.

7. Validar la escala de riesgo de sangrado CRUSADE en la población muy anciana.



## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4.1 Diseño**

Se llevó a cabo un estudio de cohortes observacional y retrospectivo, en el que se compararon las características basales y el pronóstico de los pacientes manejados de forma invasiva, definida como realización de coronariografía durante el ingreso con intención de revascularizar, y los manejados de forma conservadora.

## **4.2 Población y criterios de inclusión**

Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados de forma consecutiva en el Hospital Meixoeiro de Vigo con diagnóstico de SCASEST (Angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST) con una edad de 85 años o superior en el momento del ingreso, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2009. No se contemplaron criterios de exclusión para los pacientes que cumplían la condición de ser incluidos.

## **4.3 Ámbito**

El área de Vigo y su población de referencia es el área sanitaria más poblada de Galicia con cerca de 600.000 habitantes. En el periodo en el que se realizó el estudio la asistencia se distribuía en tres hospitales, los hospitales públicos Meixoeiro y Xeral, y el Hospital privado POVISA, que tenía concierto con la sanidad pública y era referencia para la atención de 140.000 habitantes. El resto de población se distribuía por igual entre los Hospitales Meixoeiro y Xeral. Además, había un pequeño hospital de convalecencia o larga estancia, el Hospital Nicolás Peña, que contaba con 80 camas.

El hospital Meixoeiro tenía 400 camas, y era el único hospital público que contaba con servicio de Hemodinámica, por lo que, en la práctica, los enfermos cardiológicos eran preferentemente dirigidos para ingreso en este hospital.

En el presente trabajo se incluyen únicamente los pacientes ingresados en el Hospital Meixoeiro.

El área sanitaria de Pontevedra cuenta con dos hospitales más, que dan servicio a cerca de 300.000 habitantes: El hospital Montecelo y el hospital comarcal

do Salnés. Una pequeña parte de la provincia de Pontevedra forma parte del área sanitaria de Santiago, con cerca de 70.000 habitantes.



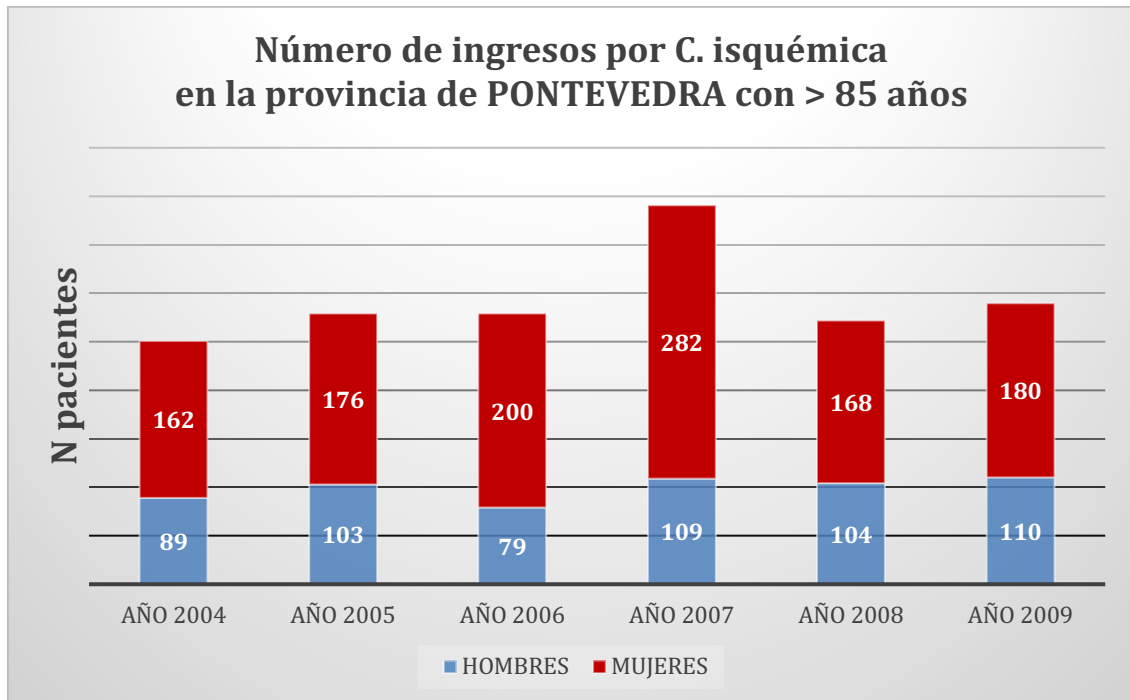
Figura 27: Hospitales en la provincia de Pontevedra

La asistencia urgente al infarto agudo de miocardio en Galicia en horario de 15:00 a 8:00h se distribuía de acuerdo con el plan PROGALIAM repartiendo los territorios de población en función de las isócronas de tiempo de traslado estimado entre los tres hospitales con disponibilidad de servicio de hemodinámica las 24 horas: Hospital Meixoeiro, Complejo hospitalario de Santiago y Hospital Juan Canalejo de La Coruña. El Hospital Meixoeiro tenía una población de referencia para angioplastia primaria del 36% del territorio de Galicia, cerca de 1 millón de habitantes.

En la Provincia de Pontevedra ingresaron, según el Instituto Nacional de Estadística, 1672 pacientes mayores de 85 años con los diagnósticos CIE 9: 410- Infarto agudo de miocardio, 411-Otra formas agudas o subagudas de cardiopatía isquémica y 413-Angina de pecho. En estas estadísticas no se contemplan como



diagnósticos el SCACEST del SCASEST por ser formas de presentación y no diagnósticos finales. (Figura 28)



*Figura 28: Número de pacientes > 85 años ingresados en la provincia de Pontevedra por C. isquémica del 2004-2009.  
Elaboración propia. Fuente: INE.*

Asumiendo que aproximadamente el 60% de los SCA se presentan en forma de SCASEST (en el registro DIOCLES,<sup>16</sup> último registro español disponible, lo hicieron el 62%), en la provincia de Pontevedra ingresaron alrededor de 1000 pacientes con el criterio de inclusión propuesto.

Tras la selección por parte del servicio de documentación del hospital Meixoeiro y la revisión de las historias clínicas, se identificaron en el período de estudio un total de 228 pacientes ingresados con diagnóstico de IAMSEST o angina inestable: Dolor torácico de características isquémicas y carácter inestable (en reposo, de esfuerzo de nueva aparición en el último mes o disminución del umbral en el último mes), acompañado o no de elevación de marcadores de daño miocárdico y cambios en el electrocardiograma (ECG) diferentes de la elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

## 4.4 Variables

Se revisaron las historias clínicas y las bases de datos electrónicas hospitalarias. Se generó una base de datos en formato Excel con más de 200 variables. Se incluyeron:

- Datos sociodemográficos y antropométricos:
  - Fecha de nacimiento como variable en formato fecha.
  - Peso en Kg y talla en cm como variables cuantitativas continuas.
  - Sexo como variable cualitativa dicotómica (1: hombre, 2: mujer)
  - Lugar de residencia recogida como variable cualitativa dicotómica: núcleo urbano (1) o rural (2)
- Factores de riesgo cardiovascular:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, lesión de órgano diana (definida como nefropatía, arteriopatía periférica, retinopatía o cardiopatía). Tabaquismo pasado (> 3 meses de abstinencia) o activo, dislipemia, historia familiar de enfermedad coronaria prematura (<65 años en mujeres o <55 en varones)
- Antecedentes personales cardiovasculares:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Infarto agudo de miocardio, enfermedad coronaria, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, antecedente de FA o Flutter auricular, portador de marcapasos, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, ictus, toma de AAS crónica (al menos durante la semana previa al ingreso).
- Otros antecedentes personales o comorbilidades:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Demencia diagnosticada, enfermedad del tejido conectivo, úlcera previa, hepatopatía grado leve (afectación hepática sin hipertensión portal), hepatopatía moderada-grave: cirrosis o descompensación hídrica), insuficiencia renal crónica moderada-grave (Cr>2), hemiplejía, cáncer, leucemia o linfoma, presencia de metástasis, SIDA.

- Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson sin tener en cuenta la edad. Se definió comorbilidad severa con más de 3 puntos.
- Datos de la presentación:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: retraso hasta contacto médico > de 4 horas, presencia de 2 o más episodios de ángor la semana previa al ingreso, descenso de ST, presencia de QRS ancho, troponina I elevada.
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas: ritmo al ingreso (1 sinusal, 2 FA/flutter auricular),
  - Se recogió como variable cualitativa con cuatro categorías la Clase Killip al ingreso (1: I ausencia de ICC, 2: II presencia de crepitantes en bases o taquicardia, 3: III edema agudo de pulmón, 4: IV shock cardiogénico).
  - Se recogieron como variables cuantitativas: Tensión arterial sistólica y diastólica al ingreso, frecuencia cardiaca al ingreso.
- Datos analíticos:
  - Se recogieron como variables cuantitativas continuas: Creatinina al ingreso, Creatinina máxima durante la hospitalización, hemoglobina al ingreso, hemoglobina mínima durante la hospitalización.
- Pruebas y procedimientos durante la hospitalización:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Ecocardiograma realizado, presencia de insuficiencia mitral >2+, presencia de estenosis mitral >2+, presencia de insuficiencia aórtica >2+, presencia de estenosis aórtica >2+. Cateterismo realizado, afectación de TCI (>40%), afectación de DA (>70%), afectación de CX (>70%), afectación de CD (>70%), intervencionismo realizado, revascularización completa (revascularizadas todas las lesiones > 70%), ICP ostial o en bifurcación, implante de stent farmacoactivo, implante de stent metálico, uso de rotablación, uso de balón de corte,
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas: tipo de acceso (1 radial, 2 femoral).

- Se recogieron como variables cuantitativas continuas: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, dosis de contraste utilizada, número de stents implantados, longitud de cada stent.
- Tratamiento médico recibido durante la hospitalización:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) en función de si había recibido durante la hospitalización: AAS, Clopidogrel, betabloqueante, antagonista del calcio dihidropiridínico, antagonista del calcio no dihidropiridínico, IECA, ARA2, diurético de asa, antagonistas del receptor de aldosterona, nitratos, estatinas, sintrom, otro anticoagulante, hierro, broncodilatadores, antibióticos, Omeprazol, otro IBP, antidepresivo, antipsicótico, ansiolítico, antidiabético oral, antiarrítmico, digoxina.
- Complicaciones durante la hospitalización:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Recurrencia de IAM, ictus, síndrome confusional agudo, transfusión de concentrado de hematíes, hemorragia mayor, hemorragia menor, deterioro de función renal, fallecimiento durante la hospitalización.
- Variables recogidas al seguimiento:
  - Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas (presencia 1, ausencia 0) las siguientes variables: Fallecimiento durante el seguimiento, causa cardiaca del fallecimiento, reingreso por IAM, reingreso por angina, cateterismo durante el seguimiento, trombosis de stent confirmada angiográficamente, reingreso por hemorragia, reingreso por ictus,
  - Se recogieron como variable fecha: Fecha de fallecimiento. Fecha de final de seguimiento (día fallecimiento o del último contacto telefónico con el paciente), fecha reingreso IAM, fecha reingreso angina, fecha cateterismo, fecha reingreso hemorragia, fecha reingreso ictus.

Además, se calcularon las siguientes variables posteriormente con los datos recogidos:

- Índice de masa corporal calculada con el índice de Quetelet: peso en Kg/ (talla en metros)<sup>2</sup>, expresada como variable cuantitativa continua.
- Filtrado glomerular renal según la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>155</sup> como variable cuantitativa continua.
- Se calculó la longitud de arteria tratada con stent mediante la suma de las longitudes de los stents implantados como variable cuantitativa continua.
- Se calculó el score de riesgo GRACE tanto al ingreso como a largo plazo, asignando la puntuación correspondiente a cada una de las variables que lo componen. Se definieron tres categorías de riesgo en función de la puntuación obtenida en los dos scores según lo recomendado:
  - o GRACE al ingreso: Riesgo bajo < 109 punto, riesgo moderado 109-140 puntos, riesgo alto > 140 puntos
  - o GRACE a largo plazo: Riesgo bajo < 88 punto, riesgo moderado 88-118 puntos, riesgo alto > 118 puntos
- Se calculó la escala TIMI al ingreso asignando un punto a la presencia de cada una de las variables que lo componen. Se definió riesgo bajo a una puntuación de 0-2 puntos, riesgo moderado a 3-4 puntos y riesgo alto a 5-7 puntos.
- Se calculó el score de riesgo de sangrado CRUSADE asignando la puntuación correspondiente a cada una de las variables. Se definieron cinco categorías de riesgo: Muy bajo a < 10 puntos, bajo de 10-17 puntos, moderado de 18 a 24, alto 25-33 y muy alto a más de 33 puntos.

#### 4.5 Definiciones

- Se definió Obesidad a un IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>, peso normal entre 20 y 25 Kg/m<sup>2</sup> y caquexia a un IMC < 20 Kg/m<sup>2</sup>.
- Se definió hipotensión arterial en la presentación como TAS < 100 mmHg. Se definió hipertensión en la presentación como TAS > 140 mmHg.
- Se definió taquicardia en el momento de la presentación a una FC > 100 ppm.
- Se definió anemia al ingreso como un valor de hemoglobina < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres.

- Se definió éxito en el procedimiento de revascularización como un resultado final con la arteria tratada abierta, con estenosis residual < 50% y con flujo final TIMI III, en ausencia de complicaciones (disección o perforación coronaria).
- Se definió síndrome confusional agudo como la alteración cognitiva con compromiso de la atención, del nivel de conciencia o de la orientación, de inicio brusco y de curso fluctuante ocurrida durante el ingreso.
- Se definió deterioro de la función renal al alta como empeoramiento del valor de creatinina > 0,5 g/dl respecto al valor del ingreso.
- Se definió isquemia recurrente a la recurrencia del dolor anginoso durante la hospitalización, aunque no se demostraran cambios en el electrocardiograma o elevación de troponina.
- Se consideraron las hemorragias TIMI según lo definido previamente:
  - o Hemorragia mayor a cualquier hemorragia intracraneal o hemorragia clínica acompañada de un descenso del valor de Hemoglobina > 5 gr/dl.
  - o Hemorragia menor a cualquier hemorragia clínica acompañada de un descenso del valor de hemoglobina entre 3 y 5 gr/dl.
- Se definió como re-infarto de miocardio la nueva elevación de troponina asociada a un nuevo episodio clínico.
- Se definió ictus a la aparición de un déficit neurológico acompañado de prueba de imagen compatible (tomografía computarizada o resonancia magnética).
- Además de la supervivencia, se definió como evento combinado para el objetivo pronóstico, la combinación de muerte por cualquier causa o evento cardiovascular adverso mayor (ECAM): reingreso por nuevo SCA, necesidad de nueva revascularización o ictus durante el seguimiento.

#### 4.6 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar, y las cualitativas como porcentaje. Para la comparación de medias entre los dos grupos se utilizó la prueba de la *t de Student* y para la comparación de proporciones la prueba de la  $\chi^2$  o el *test exacto de Fisher* si el valor esperado en alguna casilla era menor de 5. La supervivencia fue analizada mediante el método de *Kaplan-Meier*, y para la comparación entre ambos grupos se utilizó el *log Rank test*. Se consideró un

resultado estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

#### **4.6.1 Comparación del pronóstico entre el manejo intervencionista y el manejo conservador**

Como era previsible, los pacientes que recibieron cateterismo se diferenciaron de los que no lo recibieron en características que afectan al pronóstico. Para hacer los grupos comparables se ajustó por estas variables con la metodología del *propensity score* (PS). El motivo por el que se utilizó este método y no un modelo de *regresión de Cox* es porque el número de variables por las que ajustamos es de 14 y el número de eventos en el objetivo “muerte” es de 110. Hay 7,8 eventos por cada covariable. Cuando esa relación es inferior a 10 es preferible usar el PS en lugar de introducir las 14 covariables en la regresión de *Cox*. Otro motivo es que la presentación de los datos con curvas de *Kaplan-Meier* en los grupos emparejados nos pareció más intuitiva y fácilmente interpretable que las *odds ratio* y sus intervalos de confianza de la regresión de *Cox*.

#### **4.6.2 Descripción del *Propensity Score***

Construimos un modelo de regresión logística no parsimonioso en el que la variable dependiente fue la realización de cateterismo cardiaco durante el ingreso. Como variables independientes se introdujeron las que presentaron diferencias significativas en el análisis univariable y varias comorbilidades que se relacionan con la mortalidad. Las covariables introducidas en el modelo fueron: edad, sexo, dislipemia, infarto previo, hemoglobina, valvulopatía significativa conocida, recurrencia de isquemia durante la hospitalización, ictus previo, arteriopatía periférica, demencia, insuficiencia renal, índice de comorbilidad de Charlson, troponina I positiva y el score GRACE. El modelo construido presentó buena discriminación entre ambos grupos, con un *estadístico C* de 0,854 (intervalo de confianza del 95% 0,804-0,903). La distribución del PS en cada grupo se muestra en la Figura 29.

Se utilizó la probabilidad estimada por el modelo de recibir cateterismo de la siguiente manera:

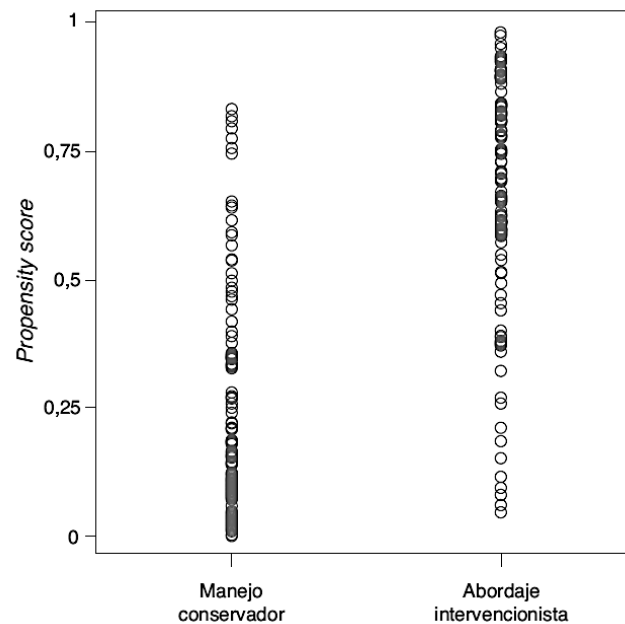


Figura 29: Distribución del propensity score según el grupo de tratamiento. Grupo manejo conservador: mediana, 0,18 [0,076-0,476]. Grupo abordaje intervencionista: mediana, 0,68 [0,51-0,84].

- En primer lugar, se emparejaron a los pacientes de ambos grupos 1:1 sin remplazamiento, en función de dicha probabilidad. La condición para cada pareja fue que la diferencia entre las probabilidades estimadas por el modelo fuese menor del 20% de la desviación estándar de las probabilidades. En nuestra serie la desviación estándar de las probabilidades fue 0,3 (20%=0,06). Para valorar si el emparejamiento equilibraba las características basales de los dos grupos se usó la *diferencia estandarizada*. Valores absolutos pequeños (<10%) respaldan el uso de equilibrio entre ambos grupos.
- Además, se clasificaron a todos los pacientes en quintiles en función de la probabilidad pronosticada por el modelo. Se calculó las *Hazard ratio* (HR) de los eventos en el seguimiento mediante la regresión de *Cox* ajustando por los quintiles del PS. De esta manera se muestra el pronóstico ajustado por el efecto de la probabilidad de recibir cateterismo en todos los pacientes de la serie, y no solo en los emparejados.



- Dado que se observó que la probabilidad de recibir cateterismo fue mayor conforme avanzaban los años del estudio, se comprobó también su efecto en el pronóstico. Se calculó las *HR* ajustando por los años de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009).

#### 4.6.3 Validación de las diferentes escalas de riesgo

Se realizó la validación de las diferentes escalas de riesgo analizando la capacidad discriminativa y la calibración de cada escala. La discriminación se analizó mediante la construcción de una curva *ROC* (*Receiver Operating Characteristic*) que es una función de la sensibilidad y la especificidad, y el cálculo del correspondiente *estadístico C* o área bajo la curva (*Area under curve, AUC*). Además, se estableció el punto de corte de cada escala que mostraba los mejores valores de sensibilidad y especificidad en cada caso. La capacidad predictiva del modelo se califica en función del *AUC* como mala si su valor es  $< 0,50$ , fallida si esta entre 0,50 y 0,60, pobre entre 0,60 y 0,70, aceptable entre 0,70 y 0,80, buena o muy buena entre 0,80 y 0,90 y excelente si es  $> 0,90$ . Para evaluar la calibración de cada modelo se utilizó el método de bondad de ajuste de *Hosmer Lemeshow*. Un valor de  $p > 0,05$  indica que el modelo ajusta bien los datos y, por lo tanto, predice bien la probabilidad de ocurrencia de eventos en los pacientes.

Concretamente, se evaluó la calibración del *score* GRACE y de la escala TIMI al ingreso en el conjunto de la población y por subgrupos según manejo invasivo o manejo conservador, tanto para mortalidad como para el evento combinado de muerte o ECAM durante el ingreso. Así mismo, se evaluó la calibración del *score* GRACE a largo plazo en el conjunto de la población, en el grupo de manejo invasivo y en el grupo de manejo conservador tanto para mortalidad como para el evento combinado de muerte o ECAM en el seguimiento. Por último, se evaluó la calibración de la escala CRUSADE en el conjunto de la población y en los dos grupos en función del manejo, para la predicción de sangrado TIMI durante el ingreso, para la predicción de la necesidad de transfusión durante el ingreso y para la predicción de la ocurrencia de reingresos por hemorragia en el seguimiento.



## **5 RESULTADOS**



## 5.2 Descripción de la serie

Un total de 228 pacientes cumplieron los criterios de inclusión: 182 (79,8%) con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, 10 pacientes (4,4%) con descenso de ST sin elevación de troponina y 36 (15,8%) con dolor torácico compatible con angina inestable sin infradesnivel del ST ni elevación de marcadores. 128 se manejaron de forma conservadora y 100 de forma intervencionista.

### 5.2.1 Características basales de la cohorte

La edad mediana de los pacientes fue de 87 años, rango 85-101. El 26,8% tenía más de 90 años. Se presenta la distribución de las edades en la Figura 30. En cuanto a la distribución por sexos, el 57,5% eran mujeres. El 57,5% vivían en un núcleo rural y el 42,5% en un núcleo urbano. (Figura 31)

El número de ingresos se distribuyeron de forma bastante uniforme a lo largo de los años, con un pico de ingresos el año 2007 que coincide con el observado en la provincia de Pontevedra según los datos del INE. (Figura 32)

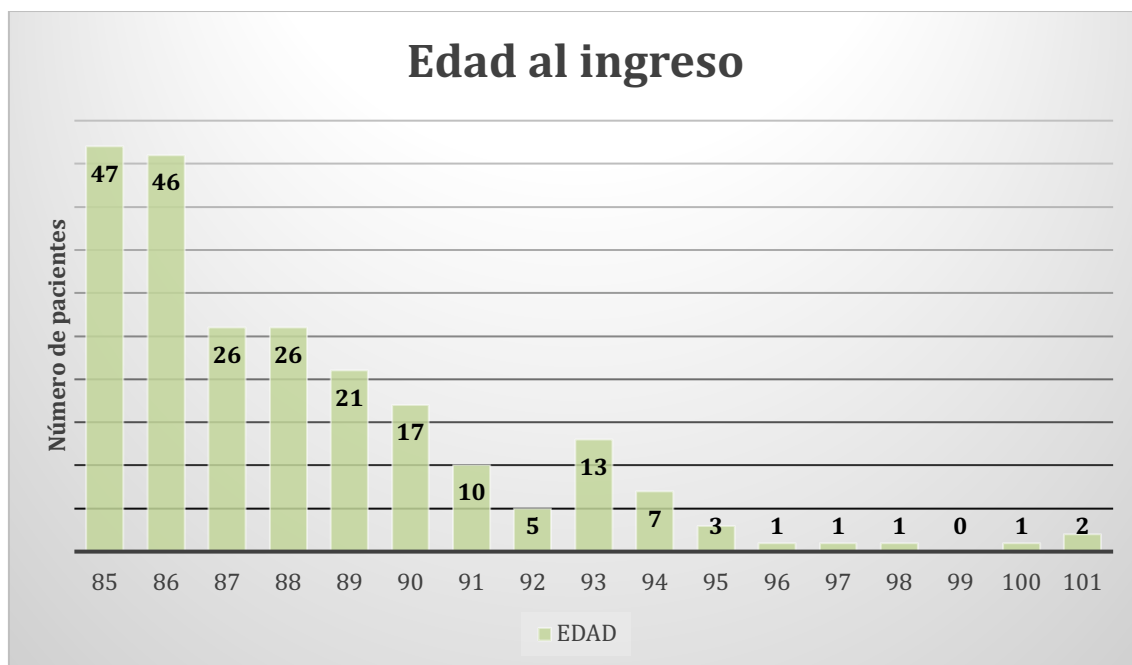


Figura 30: Distribución de las edades al ingreso

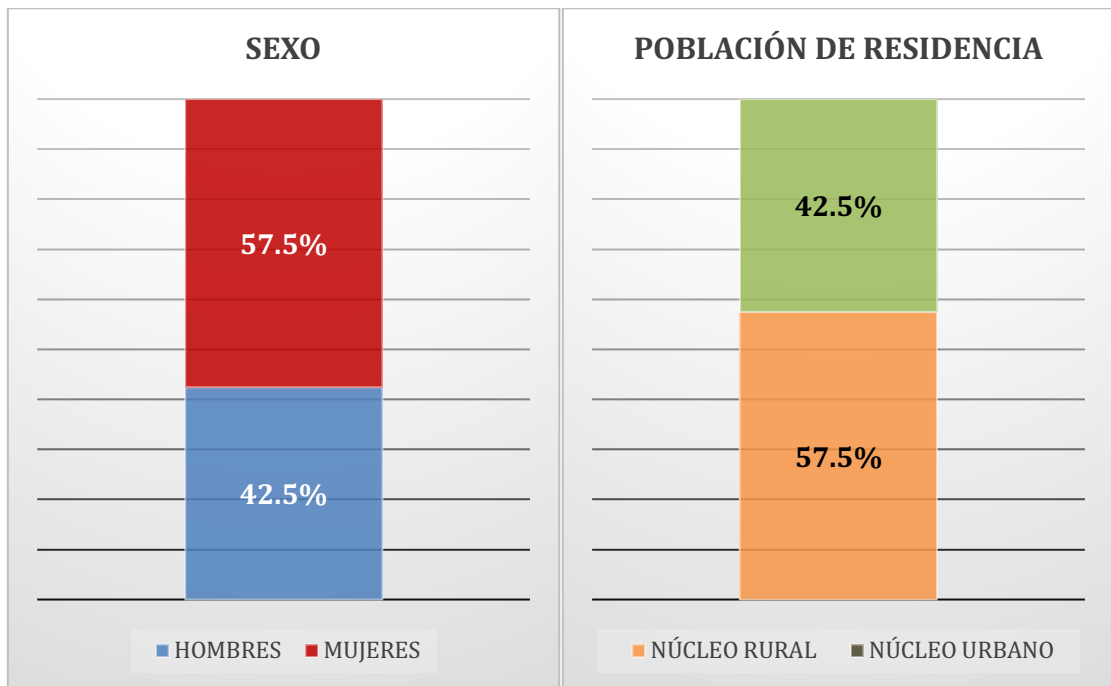


Figura 31: Distribución por sexos y por población de residencia

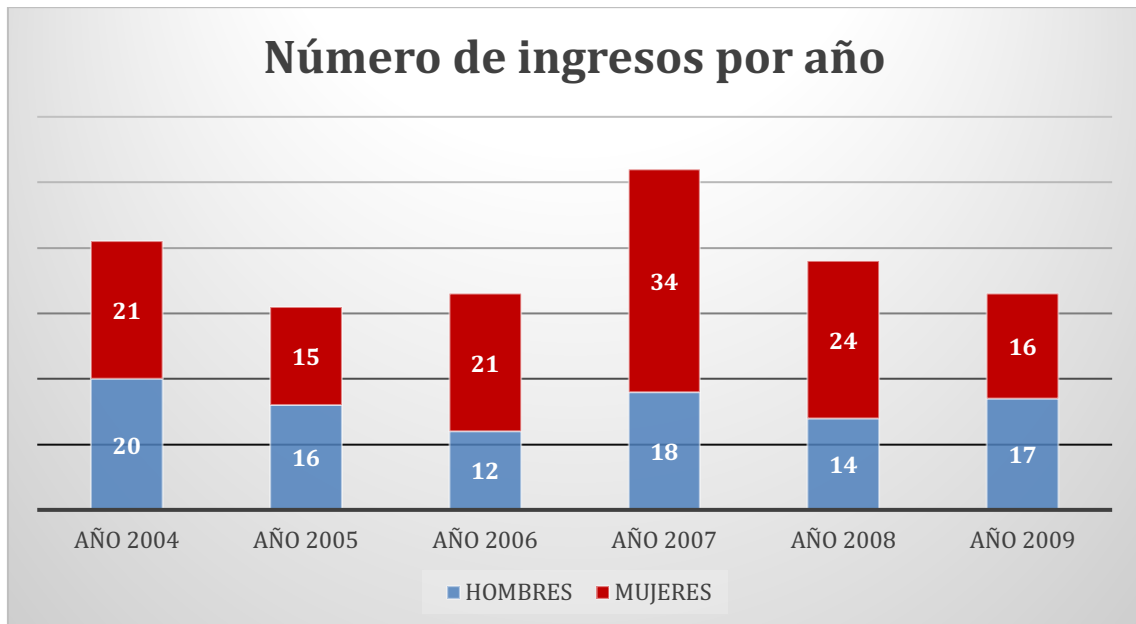


Figura 32: Número de ingresos por año

**Tabla 3: Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular**

<b>Datos demográficos y FRCV</b>	
Edad (años)	87 ± 3,4
Edad > 90 años	61/228 (26,8%)
Mujeres	131/228 (57,5%)
Núcleo rural	131/228 (57,5%)
Hipertensión arterial	174/228 (76,3%)
Dislipemia	88/228 (38,6%)
Diabetes mellitus	60/228 (26,3%)
Tabaquismo activo	3/228 (1,3%)
>2 FRCV	30/228 (12,5%)

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, destaca la alta prevalencia de hipertensión, presente en tres de cada cuatro pacientes. La concentración de dos factores de riesgo cardiovascular se dio en el 32% de los pacientes y la concentración de 3 en el 13,2% de los pacientes (Tabla 3).

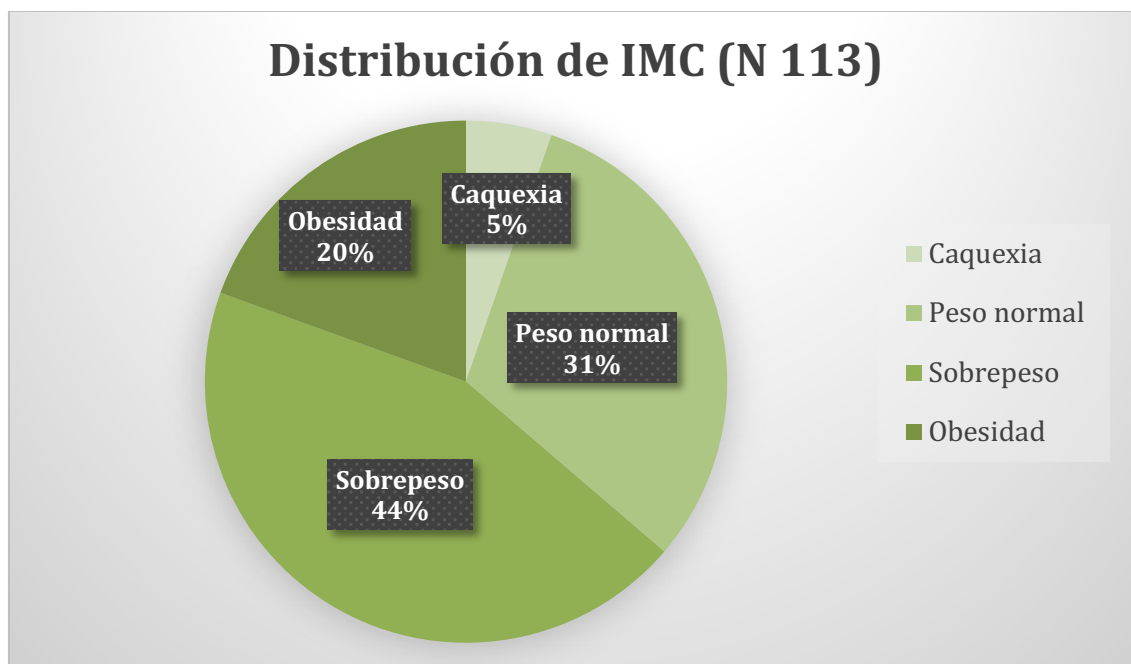


Figura 33: Distribución de IMC

Los valores de Talla y peso pudieron obtenerse únicamente de la mitad de los pacientes. La distribución del IMC se muestra en la Figura 33. El 20% presentaban obesidad y el 5% caquexia.

Entre los antecedentes destaca la alta presencia de patología cardiovascular y una alta comorbilidad, con un tercio de los pacientes con más de 3 puntos en el Índice de comorbilidad de Charlson. En la Figura 34 se muestra la distribución de las puntuaciones del índice. Además, uno de cada tres pacientes tenía antecedente de IAM y casi la mitad recibían AAS como tratamiento crónico. Uno de cada cinco tenía antecedente de FA, y la misma proporción insuficiencia renal crónica, o antecedente de cáncer. (Tabla 4).

**Tabla 4: Antecedentes cardiovasculares y comorbilidad**

<b>Antecedentes cardiovasculares</b>	
Infarto agudo de miocardio	69/228 (30,3%)
Intervencionismo percutáneo	19/228 (8,3%)
Cirugía de revascularización coronaria	8/228 (3,5%)
Insuficiencia cardiaca	41/228 (18%)
Fibrilación auricular / flutter auricular	59/228 (21,9%)
Ictus	34/228 (14,9%)
Arteriopatía periférica	25/228 (11%)
Toma de AAS crónica	100/217 (46,1%)
<b>Comorbilidad</b>	
EPOC	29/228 (12,7%)
Demencia	25/228 (11%)
Insuficiencia renal crónica	48/228 (21,1%)
Cáncer	42/228 (18,4%)
Hemiplejia	19/228 (4,4%)
Enfermedad del tejido conectivo	6/228 (2,6%)
Úlcus	21/228 (9,2%)
Diabetes con lesión de órgano diana	45/228 (19,7%)
Depresión tratada	18/209 (7,9%)
Índice de Charlson	3,09 ± 2
Índice de Charlson >3	86/228 (36,4%)

*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AAS: Ácido acetilsalicílico.*



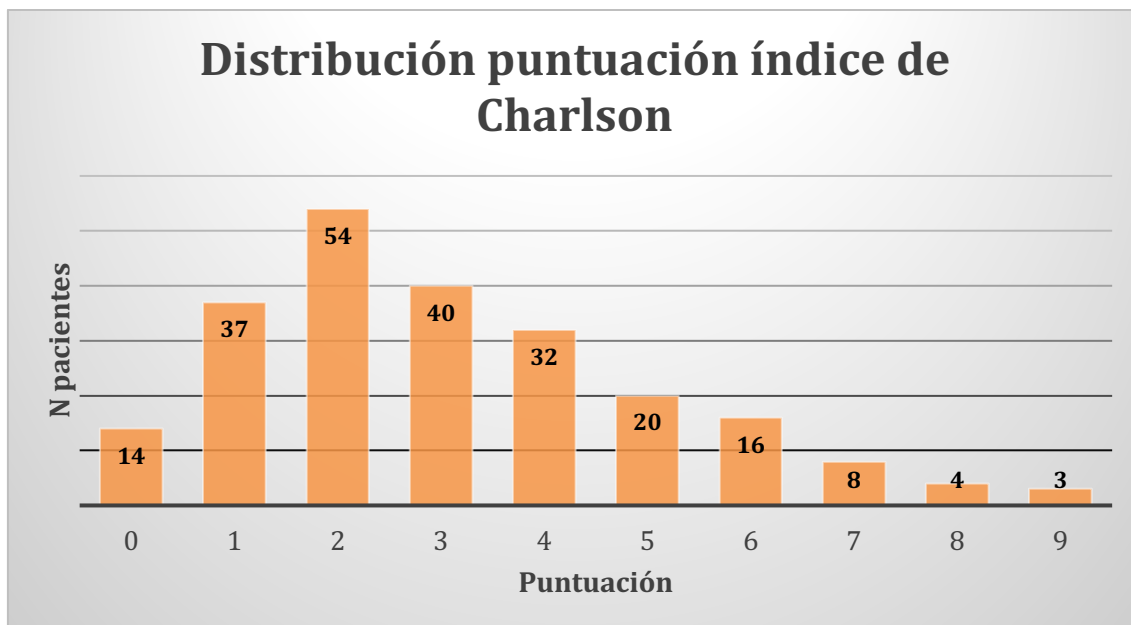


Figura 34: Distribución de la puntuación del índice de Charlson

### 5.2.2 Datos clínicos al ingreso

En la Tabla 5 se muestran los datos clínicos al ingreso. Destaca el alto porcentaje de troponina positiva (77,6%), descenso de ST en la presentación (38,7%) y de insuficiencia cardíaca (42%), todas ellas características de alto riesgo. También es llamativo el retraso en la asistencia, ya que el 79,6% de los pacientes tardó más de 4 horas desde el episodio del dolor hasta el contacto médico.

Tabla 5: Características al ingreso

<b>Características al ingreso</b>	
Troponina positiva	177/228 (77,6%)
Descenso de ST	84/217 (38,7%)
Killip >1	95/226 (42%)
>2 episodios de dolor las 48 horas previas	71/219 (32,4%)
Retraso contacto > 4 horas	164/206 (79,6%)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	134 ± 26
Hipotensión en la presentación	13/206 (6,3%)
Hipertensión en la presentación	69/206 (33,5%)
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	81 ± 23
Taquicardia	33/197 (16,8%)
Recurrencia de isquemia durante el ingreso	69/228 (30,3%)

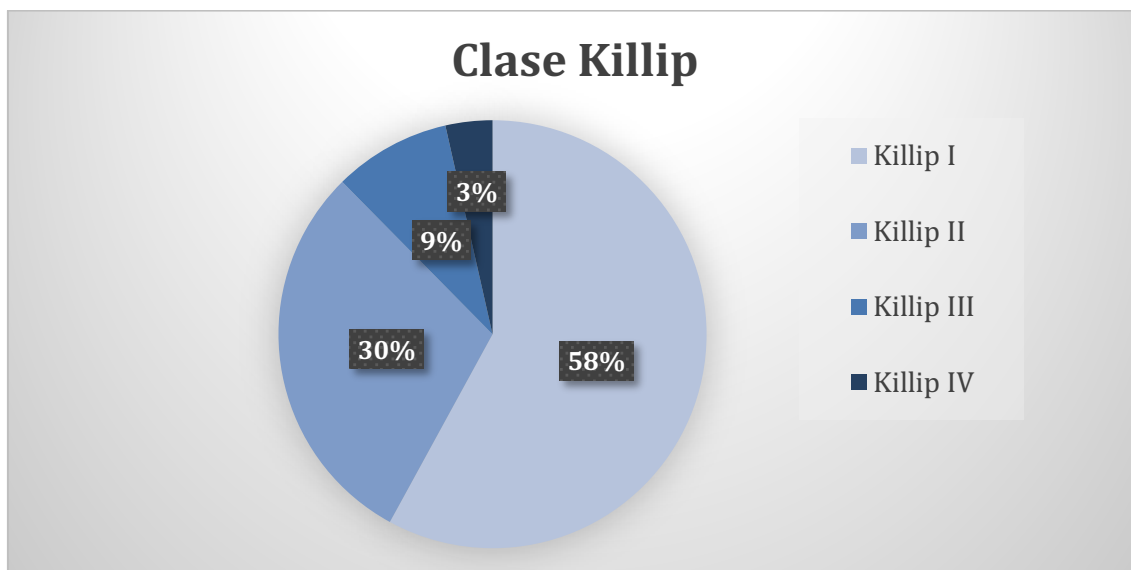


Figura 35: Distribución de la clase Killip

### 5.2.3 Escalas de evaluación del riesgo

Las escalas de riesgo TIMI y GRACE al ingreso arrojan diferente resultado. Mientras que la puntuación media de los pacientes en la escala GRACE era de alto riesgo (Tabla 6) y, de hecho, clasificaba al 83% de los pacientes en la categoría de riesgo alto de muerte o complicaciones isquémicas durante la hospitalización (Figura 36), la puntuación media de los pacientes en la escala TIMI correspondía a un riesgo moderado, y únicamente el 17% de los pacientes eran clasificados como de alto riesgo (Figura 37). La puntuación de la escala GRACE al alta clasificaba al 99% los pacientes como de alto riesgo de muerte a medio plazo (Figura 38).

Tabla 6: Puntuación en las escalas de riesgo

Escalas de riesgo	Puntuación media (rango)
GRACE al ingreso	178,3 (104-258)
GRACE a largo plazo	170,8 (109-227)
Escala TIMI	3,3 (0-7)
Escala CRUSADE	48,7 (18-85)

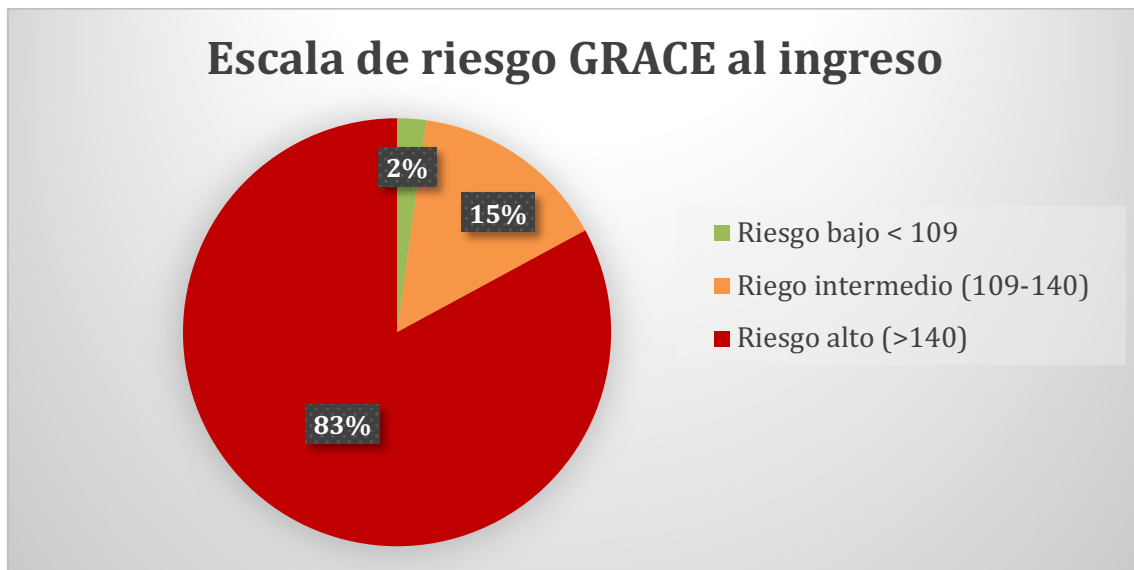


Figura 36: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala GRACE al ingreso

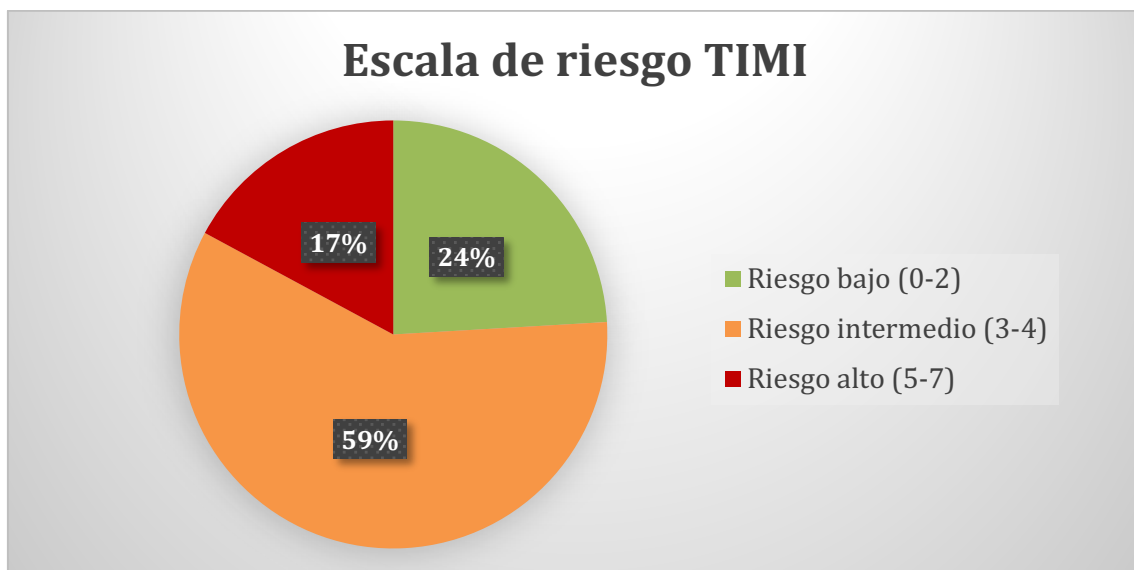


Figura 37: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala TIMI

En cuanto al riesgo de sangrado, la puntuación media en la escala CRUSADE correspondía a un riesgo muy alto, y se clasificaba al 70% de los pacientes como de riesgo alto o muy alto de sangrado mayor durante el ingreso (Figura 39).

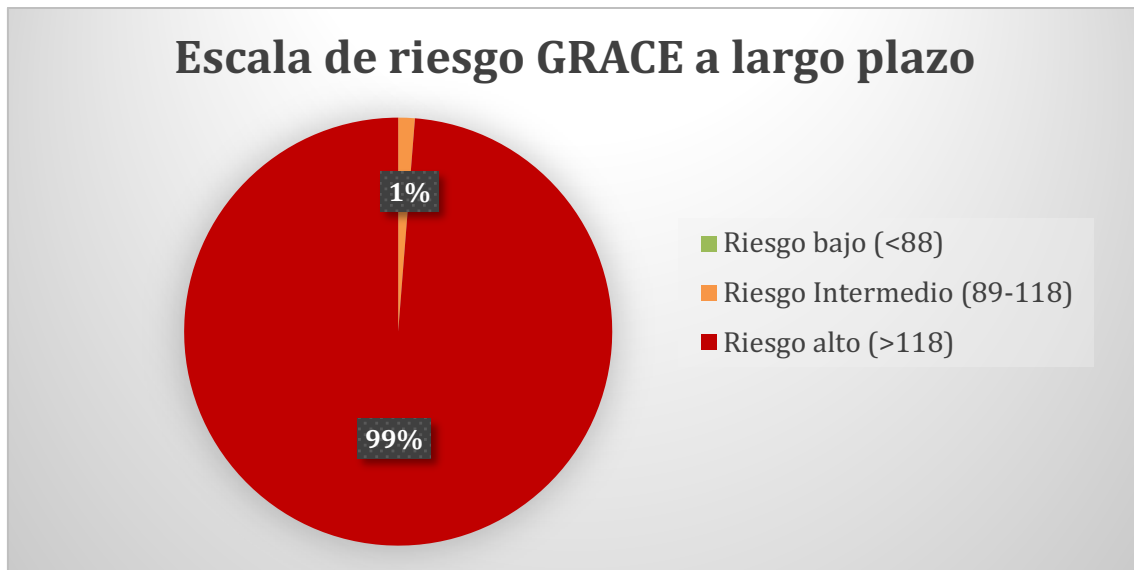


Figura 38: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala GRACE a largo plazo

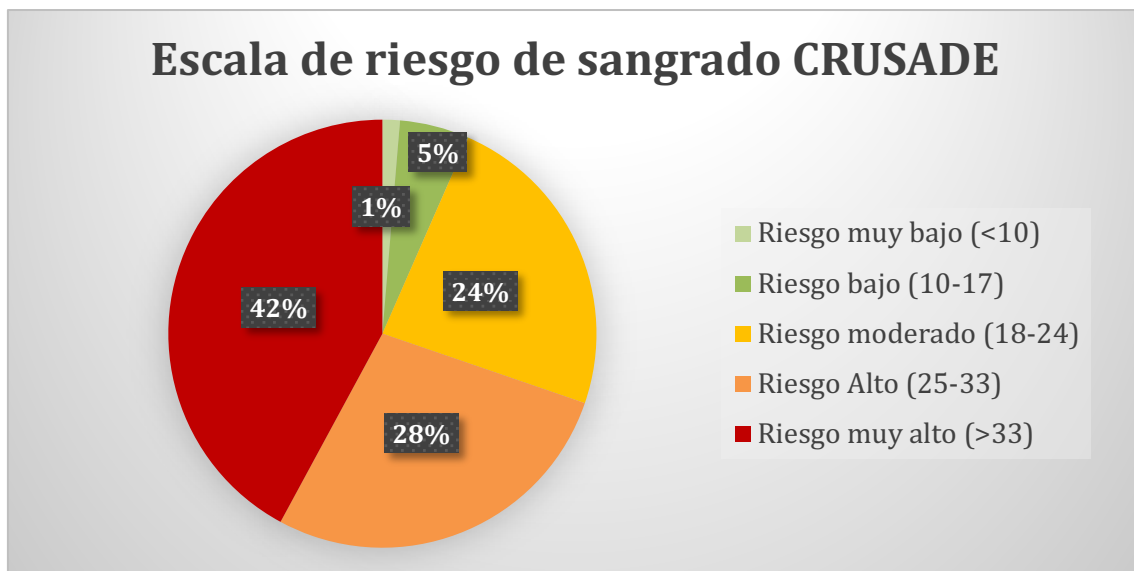


Figura 39: Distribución de la puntuación de los pacientes en la escala CRUSADE

#### 5.2.4 Datos de pruebas complementarias durante el ingreso

En la Tabla 7 se muestran los datos de las pruebas complementarias. Se observó un alto porcentaje de anemia e insuficiencia renal: la mitad de los pacientes presentaba anemia y el 73,6% algún grado de insuficiencia renal, que era severa en el 17,5%. En el 18% de los pacientes no se realizó ecocardiograma durante el ingreso. De los datos de los que si recibieron se desprende que el 40% tenía alguna valvulopatía al menos moderada y el 25% algún grado de disfunción ventricular izquierda, que era severa en el 8,9%.

**Tabla 7: Datos de las pruebas complementarias**

<b>Datos de pruebas complementarias</b>	
Hemoglobina al ingreso	12,08 ± 1,8
Hematocrito al ingreso	36,2 ± 5,5
Anemia al ingreso	116/228 (50,8%)
Creatinina al ingreso	1,44 ± 0,6
Aclaramiento de creatinina (MDRD)	48,6 ± 18,6
Insuficiencia renal (MDRD < 60)	168/228 (73,6%)
Insuficiencia renal severa (MDRD < 30)	40/228 (17,8%)
Realización de ecocardiograma	189/228 (82,9%)
Fracción de eyección	52,8 ± 10,8
FE < 50%	48/189 (25,4%)
FE < 35%	17/189 (8,9%)
Valvulopatía (> 2+)	76/189 (40,2%)
Estenosis aórtica (> 2+)	41/189 (21,7%)
Insuficiencia mitral (> 2+)	18/189 (9,5%)

FE: Fracción de eyección. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

### 5.3 Características basales y del manejo en función de la estrategia: análisis comparativo

#### 5.3.1 Comparación de factores de riesgo y comorbilidad

Como se puede observar en la Tabla 8 los pacientes a los que se manejó de forma invasiva tenían menor edad, eran más frecuentemente varones y tenían más antecedentes cardiovasculares, con mayor prevalencia de dislipemia, IAM y revascularización coronaria. Por el contrario, tenían menos antecedente de ICC, fibrilación auricular, menos prevalencia de demencia y menor comorbilidad. Como se puede ver en la Figura 40, en la que se muestra la comparación de la distribución de las puntuaciones del índice de Charlson entre los dos grupos, los pacientes con manejo invasivo tenían una puntuación baja (entre 0 y 3 puntos) en mayor proporción.

**Tabla 8: Comparación de factores de riesgo y comorbilidad**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	P
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Edad (años)	89 ± 3,4	87 ± 2,4	<0,001
Edad > 90 años	50/128 (39,1%)	11/100 (11%)	<0,001
Mujeres	85/128 (66,4%)	46/100 (46%)	0,002
Hipertensión arterial	95/128 (74,2%)	79/100 (79%)	0,69
Núcleo rural	79/128 (61,7%)	52/100 (52%)	0,14
Dislipemia	40/128 (31,2%)	48/100 (48%)	0,01
Diabetes mellitus	35/128 (27,3%)	25/100 (25%)	0,39
Tabaquismo activo	2/128 (1,6%)	1/100 (1%)	0,71
>2 FRCV	16/128 (12,5%)	14/100 (14%)	0,74
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>			
Infarto agudo de miocardio	31/128 (24,2%)	38/100 (38%)	0,02
Intervencionismo percutáneo	6/128 (4,7%)	13/100 (13%)	0,02
Cirugía de revascularización coronaria	3/128 (2,3%)	5/100 (5%)	0,27
Insuficiencia cardiaca	28/128 (21,9%)	13/100 (13%)	0,08
Fibrilación auricular / flutter auricular	34/128 (26,6%)	16/100 (16%)	0,05
Ictus	18/128 (14,1%)	16/100 (16%)	0,68
Arteriopatía periférica	12/128 (9,4%)	13/100 (13%)	0,38
Toma de AAS crónica	53/127 (41,7%)	50/96 (52,1%)	0,13
<b>Comorbilidad</b>			
EPOC	19/128 (14,8%)	10/100 (10%)	0,27
Demencia	21/128 (16,4%)	4/100 (4%)	0,003
Insuficiencia renal crónica	24/128 (18,8%)	24/100 (24%)	0,33
Cáncer	26/128 (20,3%)	16/100 (16%)	0,41
Hemiplejía	6/128 (4,7%)	4/100 (4%)	0,81
Enfermedad del tejido conectivo	5/128 (3,9%)	1/100 (1%)	0,17
Úlcus	13/128 (10,2%)	8/100 (8%)	0,58
Diabetes con lesión de órgano diana	26/128 (20,3%)	19/100 (19%)	0,81
Depresión tratada	10/114 (8,8%)	8/95 (8,4%)	0,92
Índice de Charlson	3,3 ± 2	2,8 ± 1,9	0,1
Índice de Charlson >3	56/128 (43,8%)	27/100 (27%)	0,009

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. AAS: Ácido acetil salicílico. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

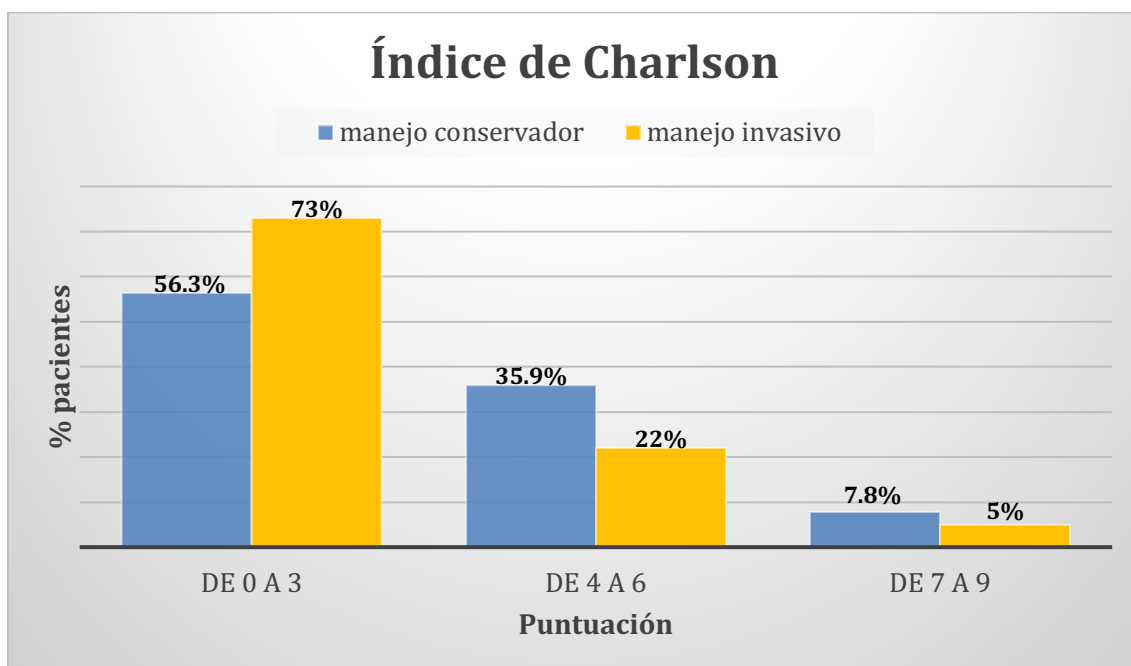


Figura 40: Comparación de la puntuación en el índice de Charlson

### 5.3.2 Comparación de las características de riesgo en la presentación

Como se puede ver en la Tabla 9, los pacientes que se manejaron de forma conservadora tenían más frecuentemente características de alto riesgo de complicaciones isquémicas, como troponina positiva, insuficiencia cardiaca, taquicardia, o retraso en la presentación. Los pacientes manejados de forma invasiva tuvieron más frecuentemente recurrencia del dolor tanto antes de la presentación como durante la hospitalización.

Tabla 9: Comparación de las características de riesgo al ingreso

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	p
<b>Características al ingreso</b>			
Troponina positiva	111/128 (86,7%)	71/100 (71%)	0,001
Descenso de ST	48/128 (37,5%)	40/94 (42,6%)	0,37
Killip >1	66/128 (51,6%)	29/98 (29,6%)	<0,001
>2 episodios de dolor en las 48 h previas	27/127 (21,3%)	44/92 (47,8%)	<0,001

Retraso contacto > 4 horas	98/117 (83,7%)	56/89 (62,9%)	<0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135 ± 26	134 ± 28	0,74
Hipotensión en la presentación	6/119 (5%)	7/87 (8%)	0,38
Hipertensión en la presentación	40/119 (33,6%)	29/87 (33,3%)	0,97
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	86 ± 24	77±21	0,006
Taquicardia	23/117 (19,7%)	10/80 (12,5%)	0,18
Recurrencia de isquemia en el ingreso	28/128 (21,9%)	41/100 (41%)	0,002

### 5.3.3 Comparación de las escalas de riesgo

Como se puede ver en la Tabla 10, los pacientes manejados de forma conservadora presentaron mayor puntuación en la escala GRACE tanto al ingreso como a largo plazo, aunque no hubo diferencia en la proporción de pacientes con riesgo intermedio o alto entre ambos grupos (Figura 41 y Figura 42). Por el contrario, los pacientes manejados de forma conservadora tuvieron menor puntuación en la escala TIMI, sin encontrar diferencias en la proporción de pacientes de bajo, intermedio o alto riesgo (Figura 43). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a riesgo de sangrado según la escala CRUSADE (Figura 44).

**Tabla 10: Comparación de la puntuación en las escalas de riesgo**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	p
<b>Escalas de riesgo</b>			
Escala Grace al ingreso	184±38	168±29	0,002
Escala TIMI	3,2±1,3	3,6±1,3	0,03
Escala GRACE a largo plazo	182±27	152±21	<0,001
Escala CRUSADE	48,9±12	48,8±12	0,97



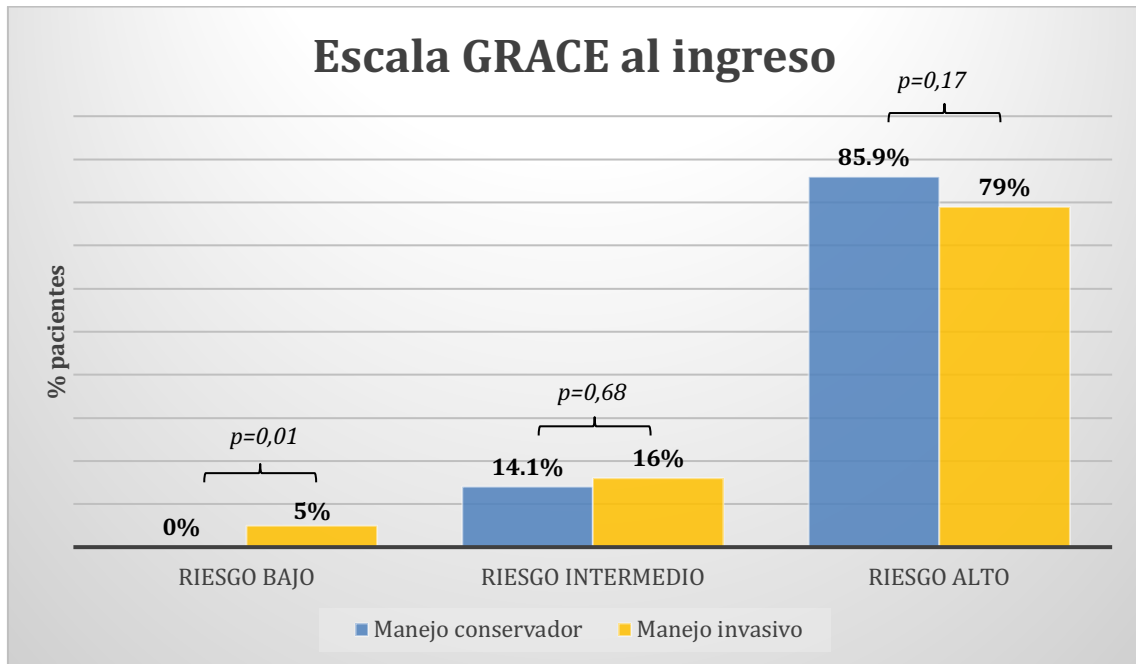


Figura 41: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala GRACE al ingreso.

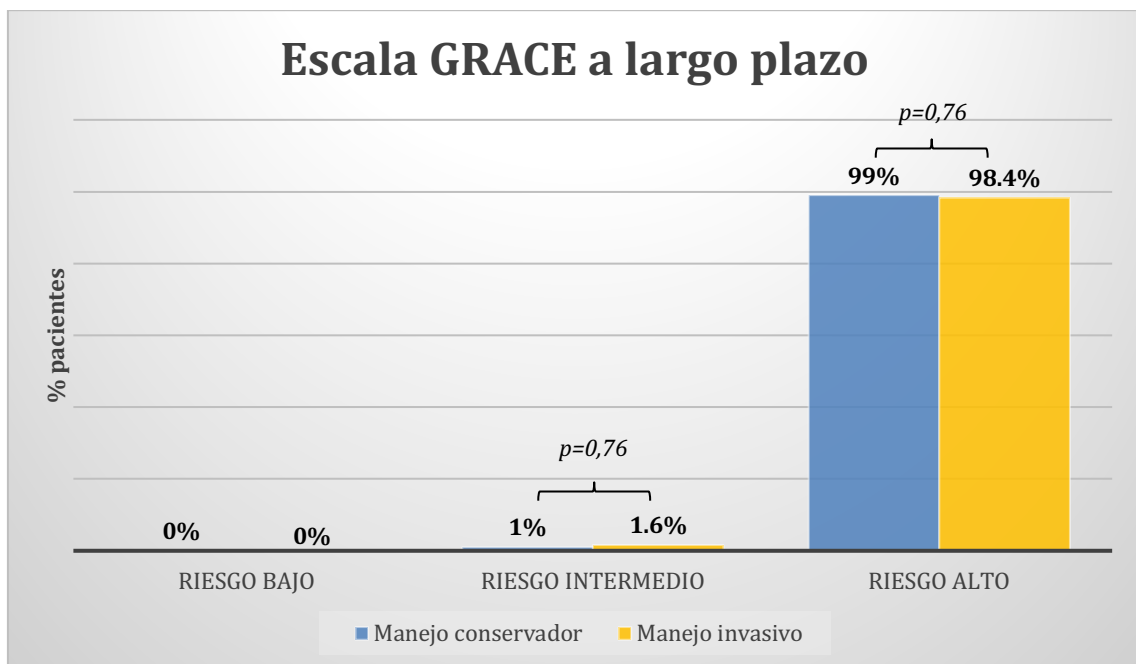


Figura 42: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala GRACE a largo plazo

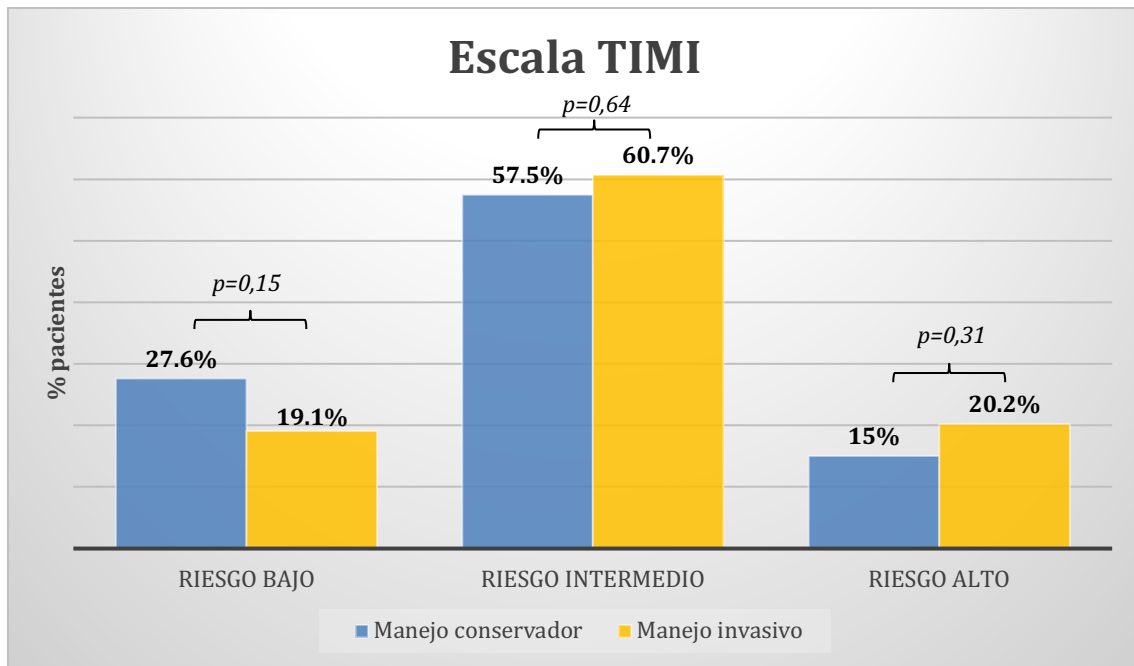


Figura 43: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala TIMI

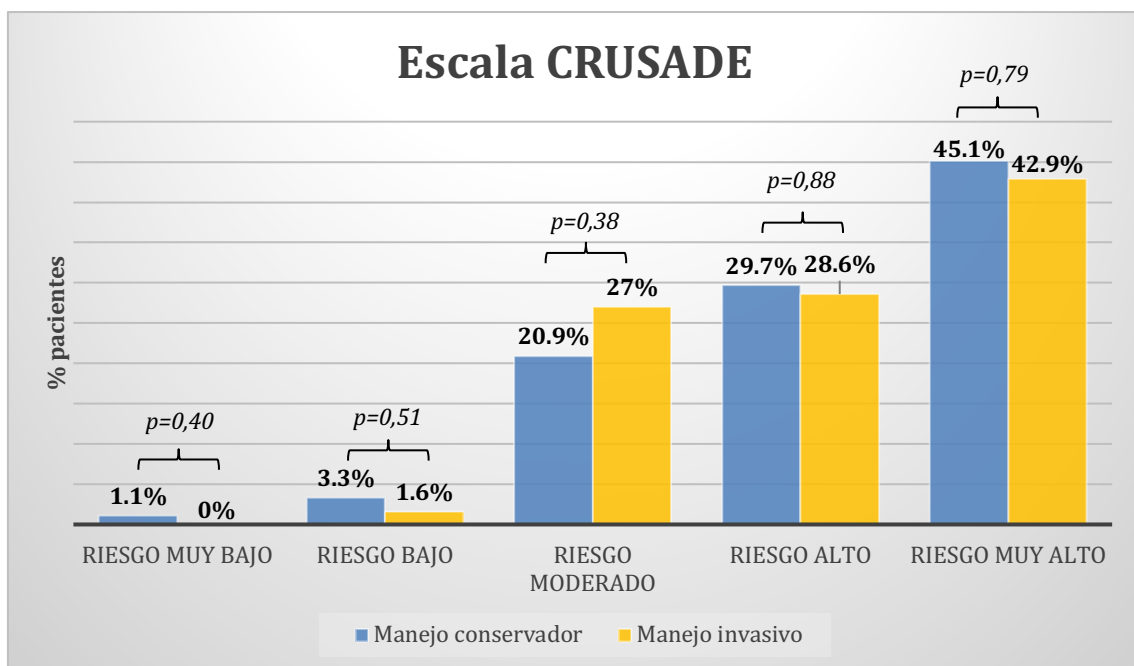


Figura 44: Comparación de la distribución de los pacientes en función del riesgo en la escala CRUSADE.

#### 5.3.4 Comparación de uso y resultados de pruebas complementarias durante el ingreso

Se realizó prueba de detección de isquemia únicamente en 9 pacientes (8 ergometría convencional y 1 ecocardiograma de estrés), que fue positiva en 3

pacientes. Estos 3 pacientes y 2 con ergometría negativa fueron remitidos a cateterismo.

Respecto a los datos analíticos, no hubo diferencias en los valores de hemoglobina ni en la proporción de pacientes con anemia al ingreso. Los pacientes manejados de forma conservadora tenían peor función renal, aunque no alcanzó la significación ni en valores absolutos de creatinina y filtrado, ni en proporción de pacientes con insuficiencia renal.

Se realizó ecocardiograma durante el ingreso más frecuentemente a los pacientes manejados de forma invasiva. Esto pacientes presentaban con menos frecuencia valvulopatía al menos moderada. No hubo diferencias en la fracción de eyección ni en el porcentaje de pacientes con disfunción ventricular izquierda.

**Tabla 11: Comparación de los datos de las pruebas complementarias**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	P
<b>Datos de pruebas complementarias</b>			
Hemoglobina al ingreso	12 ± 1,8	12,1 ± 1,9	0,48
Hematocrito al ingreso	36 ± 5,6	36,6 ± 5,3	0,48
Anemia al ingreso	64/128 (50%)	52/100 (52%)	0,80
Creatinina al ingreso	1,48 ± 0,6	1,37 ± 0,5	0,24
Aclaramiento de creatinina (MDRD)	46,7 ± 19	51,2 ± 17,7	0,12
Insuficiencia renal (MDRD<60)	99/128 (77,3%)	69/100 (69%)	0,25
Insuficiencia renal severa (MDRD<30)	27/128 (21%)	13/100 (13%)	0,14
Realización de ecocardiograma	100/128 (78,1%)	89/100 (89%)	0,04
Fracción de eyección	53 ± 11	52 ± 10,5	0,57
FE<50%	24/100 (24%)	24/89 (26,9%)	0,64
FE<35%	9/100 (8,9%)	8/89 (9%)	0,99
Valvulopatía (>2+)	47/100 (40,2%)	29/89 (32,6%)	0,04
Estenosis aórtica (>2+)	26/100 (26%)	15/89 (16,9%)	0,13
Insuficiencia mitral (>2+)	10/100 (10%)	8/89 (9%)	0,81

FE: Fracción de eyección. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

### 5.3.5 Comparación del tratamiento médico recibido durante el ingreso

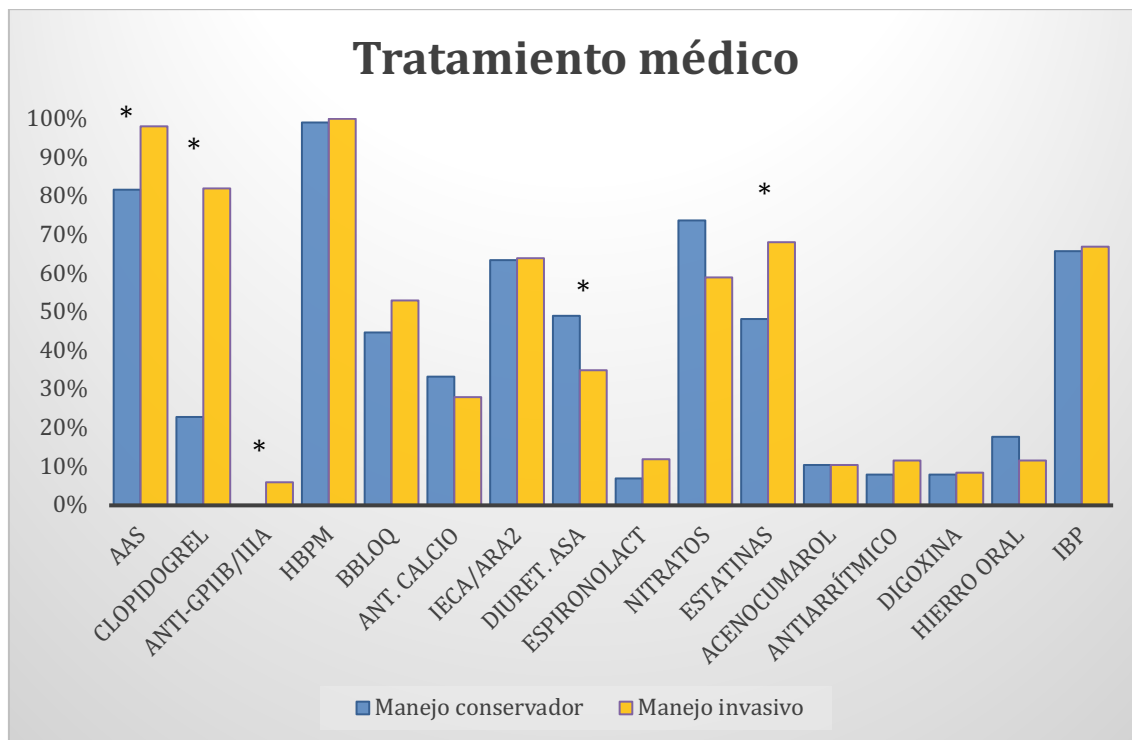
Como se puede observar en la Tabla 12 y en la Figura 45, los pacientes manejados de forma invasiva recibieron más antiagregantes orales, tanto aspirina como clopidogrel, y más estatinas. Únicamente el 14% de los pacientes del grupo de manejo conservador recibió doble antiagregación. Recibió anti-GPIIb/IIIa sólo el 6% de los pacientes del grupo manejado de forma invasiva y ninguno en el grupo de manejo conservador. Los pacientes del grupo de manejo conservador recibieron más diuréticos de asa. No hubo diferencias en el resto de los fármacos recomendados por las guías de práctica clínica. Casi la mitad de los pacientes recibieron bloqueadores beta y el 63,5% IECA o ARA2, sin diferencias entre ambos grupos.

**Tabla 12: Comparación del tratamiento médico recibido durante el ingreso**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	p
<b>Tratamiento médico</b>			
AAS	93/114 (81,6%)	98/100 (98%)	0,001
Clopidogrel	26/114 (22,8%)	82/100 (82%)	<0,001
AAS + Clopidogrel	16/114 (14%)	80/100 (80%)	<0,001
Anti-GPIIb/IIIa	0/114 (0%)	6/100 (6%)	0,004
HBPM	113/114 (99%)	100/100 (100%)	0,9
Bloqueadores beta	51/114 (44,7%)	53/100 (53%)	0,22
Antagonistas del calcio	38/114 (33,3%)	28/100 (28%)	0,52
IECA/ARA-II	72/114 (63,2%)	64/100 (64%)	0,91
Diuréticos de asa	56/114 (49,1%)	35/100 (35%)	0,03
Espironolactona	9/114 (7,9%)	12/100 (12%)	0,17
Nitratos	84/114 (73,7%)	59/100 (59%)	0,24
Estatinas	55/114 (48,2%)	68/100 (68%)	0,001
Acenocumarol	12/114 (10,5%)	19/100 (19%)	0,96
Antiarrítmico	9/114 (7,9%)	11/100 (11%)	0,36
Digoxina	9/114 (7,9%)	8/100 (8%)	0,95
Hierro	20/114 (17,5%)	12/100 (12%)	0,29
Inhibidor de bomba de protones	75/114 (65,8%)	67/100 (67%)	0,85

AAS: Ácido acetilsalicílico, anti-GPIIb/IIIa: Antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, HBPM: Heparinas de bajo peso molecular, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II,

**Figura 45: Diferencias en el tratamiento recibido durante la hospitalización**



\*=  $p < 0,05$

#### 5.4 Hallazgos en la coronariografía y datos del procedimiento en el grupo con abordaje invasivo.

En la Tabla 13 se presentan las características angiográficas en los 100 pacientes a los que se realizó coronariografía durante el ingreso. La vía de acceso fue la radial en el 74% y en el 26% la femoral. En el 97% de los pacientes se encontró una lesión significativa en al menos una arteria coronaria. La distribución de vasos enfermos se muestra en la figura. Se realizó revascularización percutánea en el 68% de los pacientes, con implantación de stent en todos ellos. El 94% de los procedimientos de revascularización fueron exitosos. 4 pacientes (6%) presentaron complicaciones intraprocedimiento (3 disecciones coronaria y una perforación coronaria), resueltas todas ellas con implantación de stent. Las características del procedimiento se muestran en la figura. Destaca la alta complejidad de la

enfermedad coronaria. El 78% de los pacientes tenían afectación del tronco coronario izquierdo o de la arteria descendente anterior. El 74% presentaba lesiones en más de un vaso. El 23% presentaban lesiones que afectaban a una bifurcación o a un ostium. No se realizó revascularización percutánea al 32% de los pacientes. La razón fue la presencia de enfermedad difusa, lechos finos o lesiones no aptas para revascularización en el 65,4% (17 pacientes) y la ausencia de lesiones graves en el 34,6% (9 pacientes). Sólo en un paciente se decidió revascularización quirúrgica, pero no llegó a realizarse porque falleció antes de la intervención.

**Tabla 13: Característica angiográficas y del procedimiento de revascularización en los pacientes manejados de forma invasiva**

<b>Características angiográficas</b>	
Ningún vaso	3/100 (3%)
1 vaso	23/100 (23%)
2 vasos	33/100 (33%)
3 vasos	41/100 (41%)
Tronco común izquierdo	10/100 (10%)
Arteria descendente anterior	73/100 (73%)
Arteria circunfleja	69/100 (69%)
Arteria coronaria derecha	63/100 (63%)
Afectación de TCI o DA	78/100 (78%)
<b>Características del procedimiento</b>	
Éxito procedimiento	64/68 (94,1%)
Acceso radial	74/100 (74%)
Dosis contraste (ml), media (rango)	193 (75-479)
ICP ostial o bifurcación	23/100 (23%)
Uso de rotablación o balón de corte	9/100 (9%)
Stents/paciente. Media (intervalo)	2 (1-7)
Uso de stents farmacoactivos	24/100 (24%)
Longitud stent/paciente (mm). Media (intervalo)	35 (9-102)
Stent en TCI.	8/100 (8%)

*ICP intervencionismo coronario percutáneo. TCI: Tronco coronario izquierdo. DA: Arteria descendente anterior. ml: mililitros. mm: Milímetros.*

## 5.5 Comparación de las complicaciones intrahospitalarias

En la Tabla 14 se comparan las complicaciones durante la hospitalización. Los pacientes del grupo invasivo presentaron más re-infarto no fatal. Dos pacientes presentaron trombosis subaguda de stent. No hubo ninguna hemorragia mayor y no hubo diferencias en la frecuencia de hemorragias menores ni en la necesidad de transfusión intrahospitalaria entre los dos grupos. Los pacientes manejados de forma conservadora presentaron más frecuentemente síndrome confusional agudo durante el ingreso, con una diferencia que roza la significación. Hubo en total 20 muertes durante la hospitalización, 15 (11,5%) en el grupo de manejo conservador y 5 (5%) en el grupo de manejo intervencionista, diferencias que rozan la significación estadística ( $p 0,08$ )

**Tabla 14: Comparación de las complicaciones intrahospitalarias**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	P
<b>Complicaciones intrahospitalarias</b>			
Hemorragia mayor TIMI	0/114 (0%)	0/89 (0%)	1
Hemorragia menor TIMI	8/114 (7%)	8/89 (9%)	0,62
Transfusión	10/126 (7,9%)	8/96 (8,3%)	0,91
Deterioro de la función renal	7/105 (6,7%)	11/95 (11,6%)	0,22
Síndrome confusional agudo	14/128 (10,9%)	4/98 (4,1%)	0,06
Ictus	4/128 (3,1%)	1/98 (1%)	0,39
Re-IAM	0/128 (0%)	4/98 (4,1%)	0,03
Muerte	15/128 (11,7%)	5/100 (5%)	0,08

*Re-IAM: Recurrencia de infarto agudo de miocardio durante la hospitalización*

Del grupo manejado de forma invasiva, 4 pacientes (4%) presentaron una complicación relacionada con el procedimiento: 3 disecciones coronarias y 1 rotura de arteria sin taponamiento. El 7% de los pacientes presentó una complicación vascular: 3 perforaciones radiales, 3 hematomas femorales y 1 pseudoaneurisma femoral. Ninguna de ellas requirió intervención quirúrgica

## 5.6 Comparación del pronóstico a medio plazo

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 98,2, el 90,8 y el 78,9% de los pacientes respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 152 semanas [intervalo intercuartílico: 110-200], sin diferencias entre ambos grupos (mediana,  $156 \pm 79$  frente a  $149 \pm 69$ ;  $p = 0,87$ ). En este periodo, los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia al año, a los 2 y a los 3 años. La probabilidad de supervivencia en el grupo de manejo conservador fue únicamente del 34,6% a los 3 años de seguimiento, frente al 64,1% del grupo de manejo invasivo (Figura 46). También presentaron mayor supervivencia libre del evento combinado muerte o evento cardiovascular adverso mayor (reingreso por nuevo SCA, necesidad de nueva revascularización o ictus) al año, a los dos y a los tres años. (Figura 47). No se encontraron diferencias significativas en los reingresos por hemorragia o insuficiencia cardiaca (Tabla 15).

**Tabla 15: Comparación de los eventos en el seguimiento**

	Manejo conservador (N 128)	Manejo invasivo (N 100)	p
<b>Eventos en el seguimiento a 3 años</b>			
Muerte	79/128 (61,7%)	31/98 (31,6%)	<0,001
Muerte o ECAM	92/128 (71,9%)	43/98 (43,99%)	<0,001
Reingreso por IAM	25/128 (19,5%)	11/98 (11,2%)	0,08
Reingreso por angina	9/128 (7%)	9/98 (9,2%)	0,58
Reingreso por ictus	8/128 (6,3%)	4/98 (4,1%)	0,45
Reingreso por hemorragia	10/128 (7,8%)	10/98 (10,2%)	0,56
Reingreso por ICC	30/128 (23,4%)	24/98 (24,5%)	0,92

*ECAM: Eventos cardiovasculares adversos mayores. IAM: Infarto agudo de miocárdio. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.*



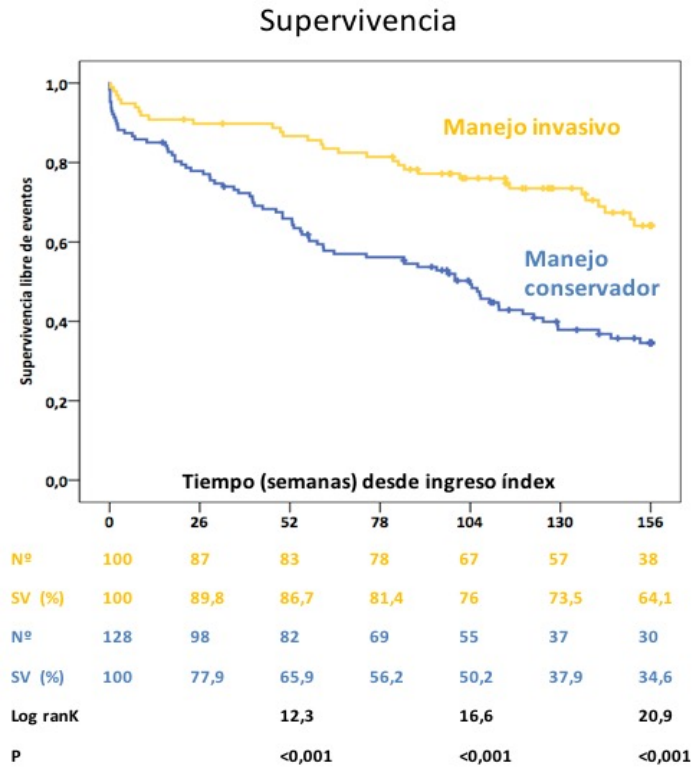


Figura 46: Probabilidad de supervivencia libre de muerte en función del manejo

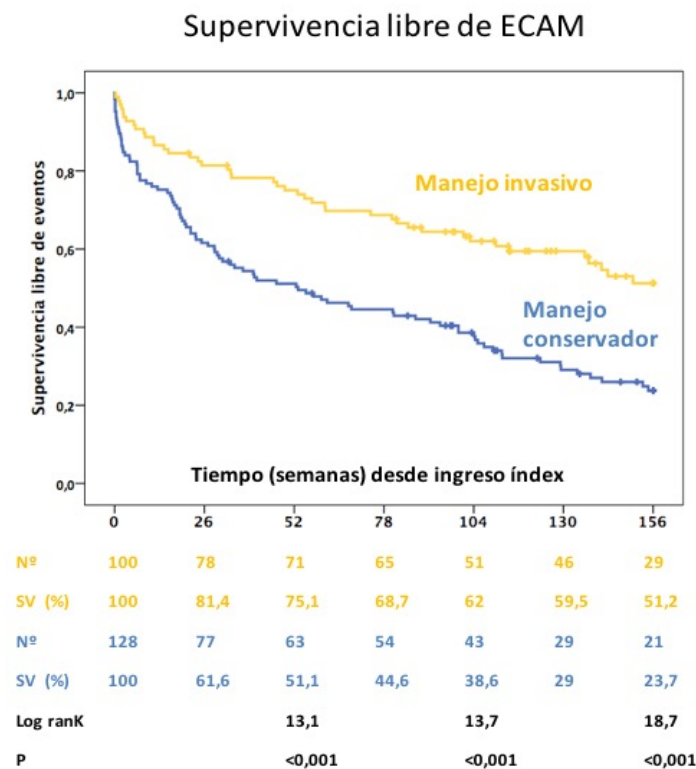


Figura 47: Probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función del manejo

## 5.7 Ajuste de las características basales mediante *propensity score*

Dado que, como se ha expuesto, se encontraron diferencias importantes entre los dos grupos en variables que afectan al pronóstico, se ajustó por estas variables con la metodología del *propensity score* con el objetivo de hacer los grupos comparables. Tras el ajuste se emparejaron a 63 pacientes en cada grupo.

Una diferencia estandarizada menor o igual al 10% se considera que apoya el supuesto de equilibrio entre ambos grupos. Como se puede observar en la Tabla 16, Tabla 17 y Tabla 18, las diferentes variables referentes a factores de riesgo cardiovascular, antecedentes cardiovasculares, comorbilidad, características de riesgo y datos de pruebas complementarias quedaron bien equilibradas entre ambos grupos. También quedaron bien equilibradas las puntuaciones de las escalas de riesgo GRACE, TIMI y CRUSADE, y el porcentaje de pacientes de alto riesgo en cada una de las escalas. No se igualó la escala GRACE a largo plazo como es de esperar, ya que incorpora la variable manejo conservador, a la que se asignan 14 puntos que reciben únicamente los pacientes del grupo de manejo conservador (Tabla 19).

**Tabla 16: Comparación de los factores de riesgo, antecedentes y comorbilidad en la población emparejada**

	Manejo conservador (N 63)	Manejo invasivo (N 63)	Dif estand (%)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Edad (años)	87,4 ± 2,5	87,3 ± 2,8	3,8
Edad > 90 años	10/63 (15,9%)	10/63 (15,9%)	0
Mujeres	34/63 (54%)	36/63 (57,1%)	6,2
Núcleo rural	37/63 (58,7%)	34/63 (53,9%)	9,6
Hipertensión arterial	48/63 (76,2%)	49/63 (77,8%)	3,8
Dislipemia	24/63 (38,1%)	26/63 (41,3%)	6,5
Diabetes mellitus	19/63 (30,2%)	20/63 (31,7%)	0,39
Tabaquismo activo	2/63 (3,2%)	1/63 (1,6%)	10
>2 FRCV	10/63 (15,9%)	10/63 (15,9%)	0

<b>Antecedentes cardiovasculares</b>			
Infarto agudo de miocardio	20/63 (31,7%)	22/63 (34,9%)	6,8
Intervencionismo percutáneo	6/63 (9,5%)	7/63 (11,1%)	5,3
Cirugía de revascularización coronaria	2/63 (3,2%)	2/63 (3,2%)	0
Insuficiencia cardíaca	11/63 (17,5%)	11/63 (17,5%)	0
Fibrilación auricular / flutter auricular	8/63 (12,7%)	7/63 (11,1%)	4,9
Ictus	7/63 (11,1%)	9/63 (14,3%)	9,6
Arteriopatía periférica	8/63 (12,7%)	9/63 (14,3%)	4,7
Toma de AAS crónica	32/62 (51,6%)	30/61 (49,2%)	5
<b>Comorbilidad</b>			
EPOC	8/63 (12,7%)	8/63 (12,7%)	0
Demencia	5/63 (7,9%)	4/63 (6,3%)	6,2
Insuficiencia renal crónica	11/63 (17,5%)	11/63 (17,5%)	0
Cáncer	12/63 (19%)	11/63 (17,5%)	3,9
Hemiplejía	1/63 (1,6%)	2/63 (3,2%)	10
Enfermedad del tejido conectivo	2/63 (3,2%)	1/63 (1,6%)	10
Úlcus	9/63 (14,3%)	7/63 (9,1%)	9,6
Diabetes con lesión de órgano diana	12/63 (19%)	14/63 (22,2%)	7,9
Depresión tratada	4/58 (6,9%)	6/61 (9,8%)	10
Índice de Charlson	2,97 ± 1,98	3,06 ± 2,04	4
Índice de Charlson >3	23/63 (36,5%)	22/63 (34,9%)	3,3

*Dif estand: Diferencia estandarizada. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, AAS: Ácido acetil salicílico, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

**Tabla 17: Comparación de las características de riesgo al ingreso en la población emparejada**

	<b>Manejo conservador (N 63)</b>	<b>Manejo invasivo (N 63)</b>	<b>Dif estand (%)</b>
<b>Características al ingreso</b>			
Troponina positiva	52/63 (82,5%)	50/63 (79,4%)	7,9
Descenso de ST	26/63 (41,3%)	22/60 (36,7%)	9,4
Killip >1	21/63 (33,3%)	22/62 (35,5%)	4,8
>2 episodios de dolor en las 48 h previas	21/62 (33,9%)	23/60 (38,3%)	9,2
Retraso contacto > 4 horas	52/61 (85,2%)	44/54 (81,4%)	10
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135 ± 26	134 ± 28	3,5
Hipotensión en la presentación	4/58 (6,8%)	5/56 (8,9%)	7,4

Hipertensión en la presentación	21/58 (36,2%)	21/56 (37,5%)	2,7
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	84 ± 22	82±21	9
Taquicardia	11/56 (19,6%)	8/51 (15,7%)	10
Recurrencia de isquemia en el ingreso	14/63 (22,2%)	16/63 (25,4%)	7,5

*Dif estand: Diferencia estandarizada.*

**Tabla 18: Comparación de los datos de las pruebas complementarias en la población emparejada**

	Manejo conservador (N 63)	Manejo invasivo (N 63)	Dif estand (%)
<b>Datos de pruebas complementarias</b>			
Hemoglobina al ingreso	12,11 ± 2,11	12,18 ± 1,69	3,7
Hematocrito al ingreso	36,3 ± 6,3	36,5 ± 5	4
Anemia al ingreso	31/63 (49,2%)	28/63 (44,4%)	9,6
Creatinina al ingreso	1,34 ± 0,49	1,30 ± 0,43	8,6
Aclaramiento de creatinina (MDRD)	52,6 ± 19,2	51,6 ± 15,9	5,9
Insuficiencia renal (MDRD<60)	41/63 (65%)	44/63 (69,8%)	10
Insuficiencia renal severa (MDRD<30)	4/63 (6,3%)	5/63 (7,9%)	6,2
Fracción de eyección	54 ± 10,6	53 ± 10,1	9,6
FE<50%	12/53 (22,6%)	15/58 (25,8%)	7,5
FE<35%	4/53 (7,5%)	3/58 (5,2%)	9,4
Valvulopatía (>2+)	16/53 (30,2%)	18/58 (31%)	1,7
Estenosis aórtica (>2+)	9/53 (17%)	12/58 (20,7%)	9,5
Insuficiencia mitral (>2+)	3/53 (5,7%)	4/58 (6,9%)	4,9

*Dif estand: Diferencia estandarizada. FE: Fracción de eyección. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease*

**Tabla 19: Comparación de las escalas de riesgo en la población emparejada**

	Manejo conservador (N 63)	Manejo invasivo (N 63)	Dif estand (%)
<b>Escalas de riesgo</b>			
Escala Grace al ingreso	177±38	173±35	10
GRACE alto riesgo	52/63 (82,5%)	50/63 (79,4%)	7,9
Escala TIMI	3,5±1,4	3,6±1,4	7,1

TIMI alto riesgo	14/62 (22,6%)	13/56 (23,2%)	1,4
Escala GRACE a largo plazo	175±26	159±21	64
GRACE largo plazo alto riesgo	39/40 (97,5%)	43/44 (97,7%)	0,6
Escala CRUSADE	47±13	48,1±12	9,1
CRUSADE muy alto riesgo	17/36 (47,2%)	18/42 (42,9%)	8,6

*Dif estand: Diferencia estandarizada.*

## 5.8 Comparación del tratamiento médico recibido tras emparejamiento

En la población emparejada se observaron diferencias importantes en el tratamiento antiagregante recibido. Los pacientes manejados de forma invasiva recibieron en mucha mayor proporción Clopidogrel, Aspirina y tratamiento con doble antiagregación. No hubo diferencias en el resto de los tratamientos recibidos (Tabla 20).

**Tabla 20: Comparación del tratamiento recibido durante el ingreso en la población emparejada**

<b>Tratamiento médico</b>	<b>Manejo conservador (N 63)</b>	<b>Manejo invasivo (N 63)</b>	<b>P</b>
AAS	51/58 (87,9%)	62/63 (98,4%)	0,02
Clopidogrel	9/58 (15,5%)	62/63 (80,9%)	<0,001
AAS + Clopidogrel	6/58 (10,3%)	50/63 (79,3%)	<0,001
Anti-GPIIb/IIIa	0/58 (0%)	1/63 (1,6%)	0,31
HBPM	58/58 (100%)	63/63 (100%)	1
Bloqueadores beta	34/58 (58,6%)	29/63 (46%)	0,19
Antagonistas del calcio	23/58 (39,6%)	17/63 (27%)	0,13
IECA/ARA-II	31/58 (53,5%)	32/63 (50,8%)	0,84
Diuréticos de asa	21/58 (36,2%)	26/63 (41,3%)	0,59
Espironolactona	4/58 (6,9%)	6/63 (9,5%)	0,56
Nitratos	42/58 (72,4%)	38/63 (60,3%)	0,17
Estatinas	31/58 (53,4%)	37/63 (58,7%)	0,54
Acenocumarol	6/58 (10,3%)	7/63 (11,1%)	0,84
Antiarrítmico	4/58 (6,9%)	7/63 (11,1%)	0,39

Digoxina	5/58 (8,6%)	5/63 (7,9%)	0,93
Hierro	8/58 (13,8%)	7/63 (7,9%)	0,70
Inhibidor de bomba de protones	35/58 (60,3%)	46/63 (73%)	0,14

## 5.9 Comparación de las complicaciones intrahospitalarias tras el emparejamiento

Tras el emparejamiento no hubo diferencias en la mortalidad ni en el resto de las complicaciones hospitalarias, incluidas las hemorragias. Se observó una mayor proporción de episodios de síndrome confusional agudo en el grupo de manejo conservador, con una diferencia que roza la significación (Tabla 21).

**Tabla 21: Comparación de las complicaciones intrahospitalarias en la población emparejada**

	Manejo conservador (N 63)	Manejo invasivo (N 63)	P
<b>Complicaciones intrahospitalarias</b>			
Hemorragia mayor TIMI	0/58 (0%)	0/56 (0%)	1
Hemorragia menor TIMI	5/58 (8,6%)	5/56 (8,9%)	0,93
Transfusión	6/62 (9,7%)	6/62 (9,7%)	1
Deterioro de la función renal	3/50 (6%)	7/56 (12,5%)	0,22
Síndrome confusional agudo	6/63 (9,5%)	1/62 (1,6%)	0,06
Ictus	3/63 (4,8%)	1/62 (1,6%)	0,32
Re-IAM	0/63 (0%)	1/62 (1,6%)	0,31
Muerte	5/63 (7,9%)	2/63 (3,2%)	0,25

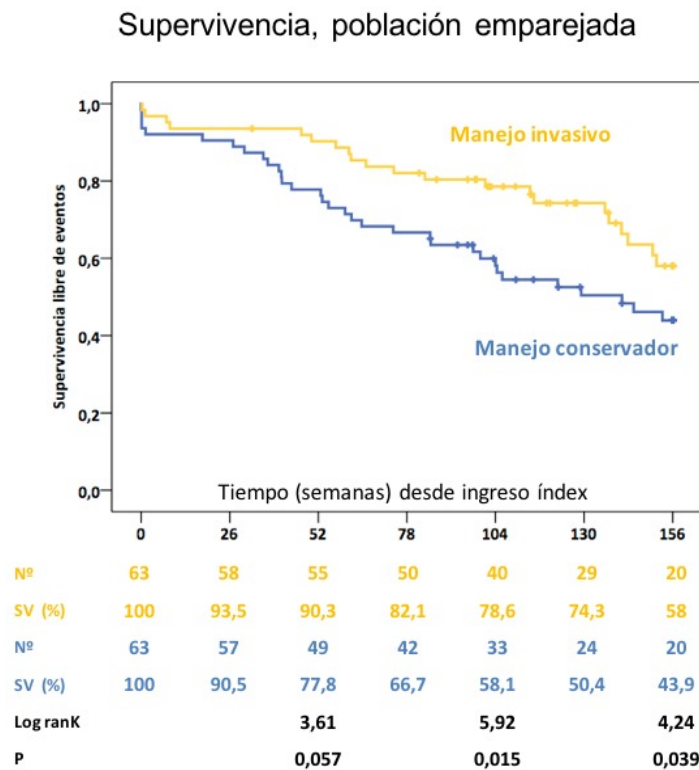
## 5.10 Comparación del pronóstico a medio plazo tras el emparejamiento

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 99,2, el 88,9 y el 75,4% de los pacientes respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 151 semanas [intervalo intercuartílico: 110-182], sin diferencias entre ambos grupos (mediana,  $154 \pm 59$  frente a  $150 \pm 48$ ;  $p = 0,78$ ). En este periodo, los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia a los 2 y a los 3 años (Figura 48).

También presentaron mayor supervivencia libre del evento combinado muerte o evento cardiovascular adverso mayor al año, a los dos y a los tres años. (Figura 49). No se encontraron diferencias significativas en los reingresos por hemorragia o insuficiencia cardiaca (Tabla 22).

**Tabla 22: Comparación de los eventos en el seguimiento en la población emparejada**

	Manejo conservador (N 63)	Manejo invasivo (N 63)	P
<b>Eventos en el seguimiento a 3 años</b>			
Muerte	33/63 (52,4%)	21/63 (33,3%)	0,037
Muerte o ECAM	43/63 (68,3,9%)	26/63 (41,3%)	0,003
Reingreso por IAM	16/63 (25,4%)	7/63 (11,1%)	0,038
Reingreso por angina	7/63 (11,1%)	5/63 (7,9%)	0,54
Reingreso por ictus	4/63 (6,4%)	4/63 (6,4%)	1
Reingreso por hemorragia	4/63 (6,4%)	5/63 (7,9%)	0,73
Reingreso por ICC	14/63 (22,2%)	18/63 (28,6%)	0,41



*Figura 48: Comparación de la probabilidad de supervivencia en función del manejo en la población emparejada*

## Supervivencia libre de ECAM, población emparejada

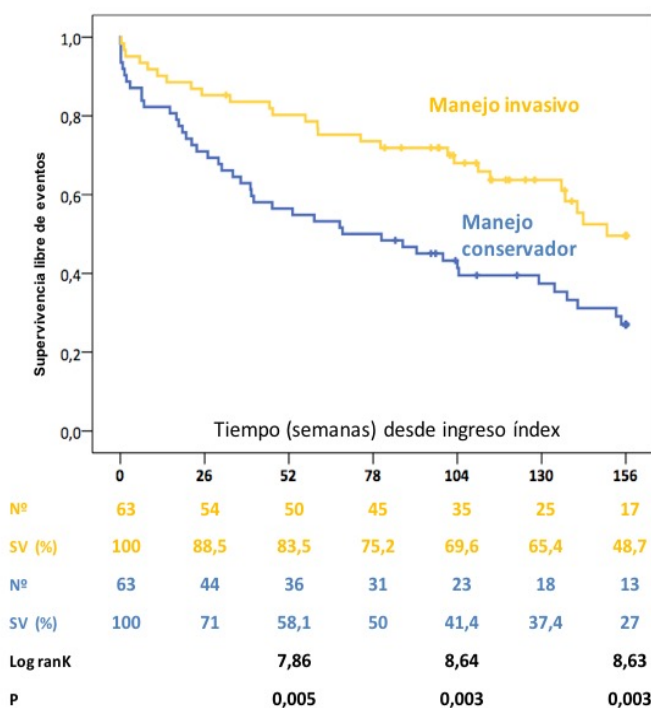
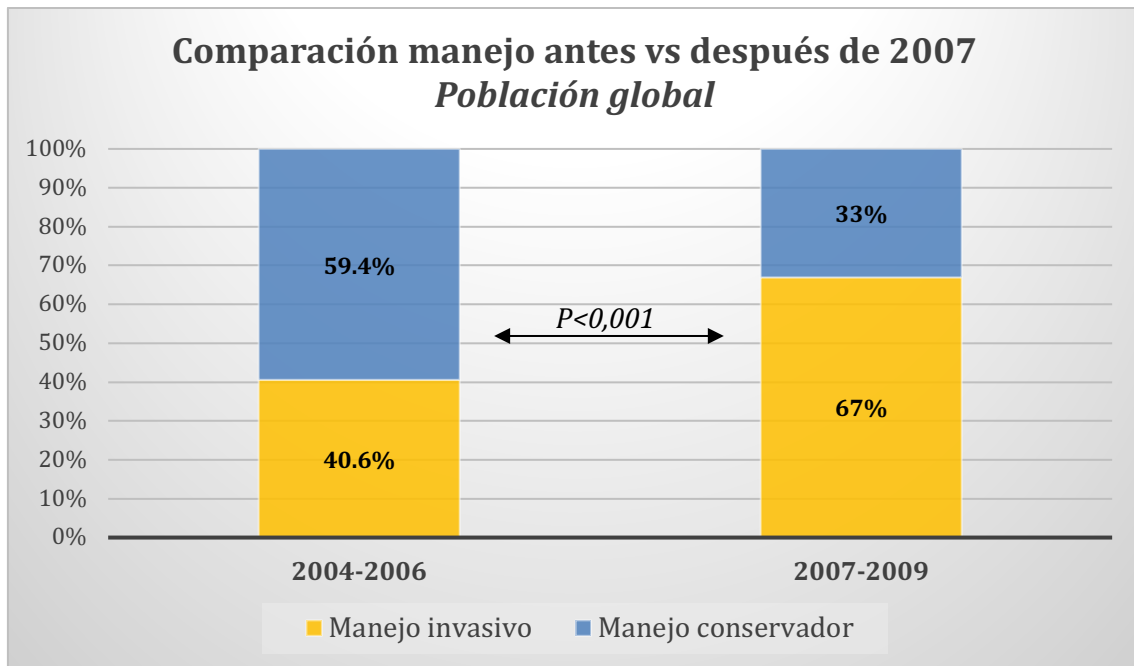


Figura 49: Comparación de la probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función del manejo en la población emparejada

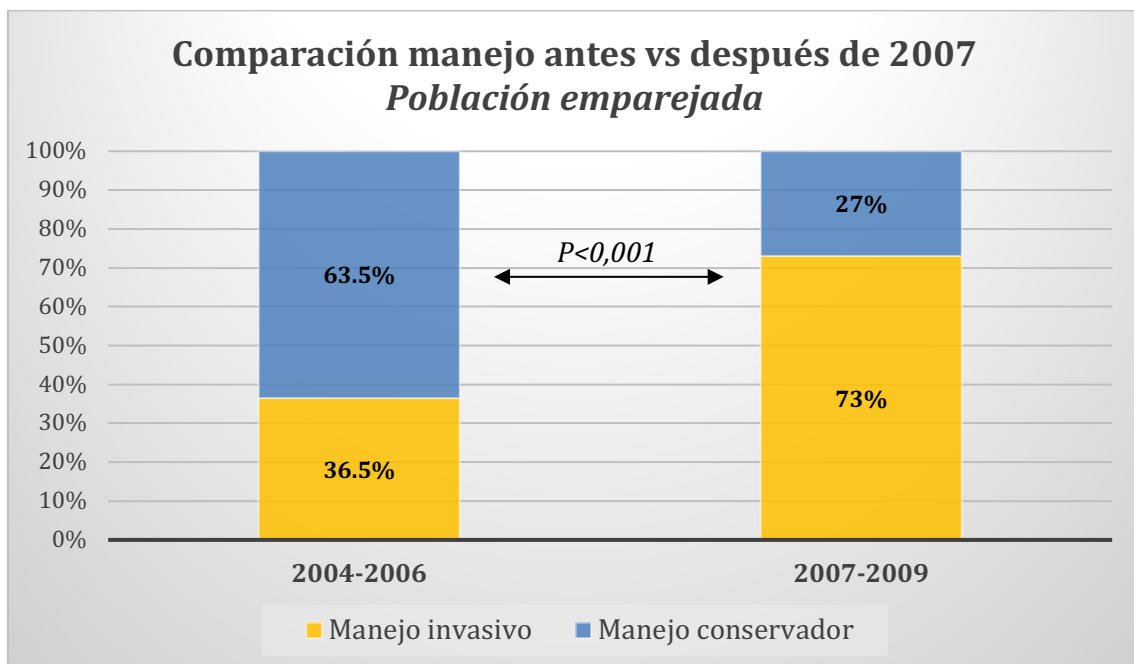
### 5.11 Ajuste por año de ingreso

A medida que trascurrieron los años del estudio, se hizo más frecuente la decisión de realizar manejo invasivo. Antes de 2007, el 40,6% de los pacientes recibieron manejo invasivo, frente al 67% a partir de 2007 ( $p < 0,001$ ) (Figura 50). Presentaron también esta diferencia los pacientes emparejados (el 36,5 frente al 73%;  $p < 0,001$ ), (Figura 51). Para comprobar si este hecho afectaba a los resultados, se ajustó el efecto del manejo invasivo en los eventos por el año del ingreso mediante un análisis de regresión de Cox. Como se puede observar en la Tabla 23, el manejo invasivo, ajustando por el año de ingreso, se relacionó con menor mortalidad (HR = 0,502; IC del 95%, 0,277-0,908), y menos muerte o evento cardiovascular adverso mayor (HR = 0,454; IC del 95%, 0,267-0,771).





*Figura 50: Comparación del manejo según el año de ingreso en la población global. Antes Vs. Después del 1 de Enero de 2007*



*Figura 51: Comparación del manejo según el año de ingreso en la población emparejada. Antes Vs después del 1 de enero de 2007*

**Tabla 23: Regresión de Cox del manejo invasivo ajustado por los años de ingreso en la población emparejada**

	Wald	p	Hazard ratio	IC 95%
<b>Manejo invasivo en la población emparejada</b>				
<b>Muerte</b>				
Manejo invasivo	4,125	0,042	0,567	0,328-0,98
<b>Muerte o ECAM</b>				
Manejo invasivo	8,275	0,004	0,489	0,3-0,796
<b>Manejo invasivo ajustado por año de ingreso (2004-2006 vs. 2007-2009)</b>				
<b>Muerte</b>				
Manejo invasivo	5,194	0,023	0,502	0,277-0,908
Año de ingreso	1,101	0,294		
<b>Muerte o ECAM</b>				
Manejo invasivo	8,542	0,003	0,454	0,267-0,771
Año de ingreso	0,589	0,443		

ECAM: Evento cardiovascular adverso mayor.

## 5.12 Ajuste por los quintiles del *propensity score* en la población global

Se realizó un análisis para ajustar el efecto del manejo invasivo en los eventos, por la probabilidad pronosticada por el modelo de *propensity score*. Para ello se realizó una estratificación de la probabilidad en quintiles, y se analizó mediante regresión de Cox el efecto del manejo invasivo en los eventos incluyendo como covariable los quintiles del *propensity score*. De esta forma se incluye en el análisis a toda la población y no solo a los pacientes emparejados (Tabla 24)

Se observa que, en la población total, ajustando por los quintiles de PS, la realización de coronariografía se relaciona con menos mortalidad (HR = 0,518; IC del 95%, 0,316-0,85) y con menor número de muertes o ECAM en el seguimiento (HR = 0,483; IC del 95%, 0,315-0,741). Este resultado no se modifica cuando ajustamos también por año de ingreso (mortalidad, HR = 0,465; IC del 95%, 0,279-0,775; muerte o ECAM, HR = 0,459; IC del 95%, 0,294-0,715). La relación entre los quintiles de PS y la mortalidad en este análisis multivariable se acerca a la significación ( $p = 0,1$ ).

**Tabla 24: Regresión de Cox del manejo invasivo ajustado por los quintiles del propensity score y los años de ingreso en la población global**

	Wald	p	Hazard ratio	IC 95%
<b>Manejo invasivo ajustado por los quintiles del propensity score</b>				
<b>Muerte</b>				
Manejo invasivo	6,789	0,009	0,518	0,316-0,85
Quintiles del PS	7,71	0,103		
<b>Muerte o ECAM</b>				
Manejo invasivo	11,121	0,001	0,483	0,315-0,741
Quintiles del PS	4,917	0,296		
<b>Manejo invasivo ajustado por los quintiles del PS y año de ingreso (2004-2006 vs. 2007-2009)</b>				
<b>Muerte</b>				
Manejo invasivo	8,627	0,003	0,465	0,279-0,775
Quintiles del PS	7,317	0,12		
Año de ingreso	2,395	0,122		
<b>Muerte o ECAM</b>				
Manejo invasivo	11,834	0,001	0,459	0,294-0,715
Quintiles del PS	5,183	0,269		
Año de ingreso	0,805	0,37		

PS: Propensity score, ECAM: Evento cardiovascular adverso mayor

### 5.13 Análisis de subgrupos

Como se observa en la Figura 52 en la que se representa el análisis de subgrupos con los Hazard ratio de mortalidad a 3 años tras el emparejamiento, el mayor beneficio del manejo invasivo lo obtuvieron los pacientes con elevación de troponina, aquellos con un índice de Charlson más elevado (por encima de la mediana) y los pacientes con una escala GRACE más elevada (por encima de la mediana). No hubo diferencias entre los pacientes mayores y menores, hombres y mujeres ni entre aquellos por encima y por debajo de la mediana en las escalas TIMI y CRUSADE.

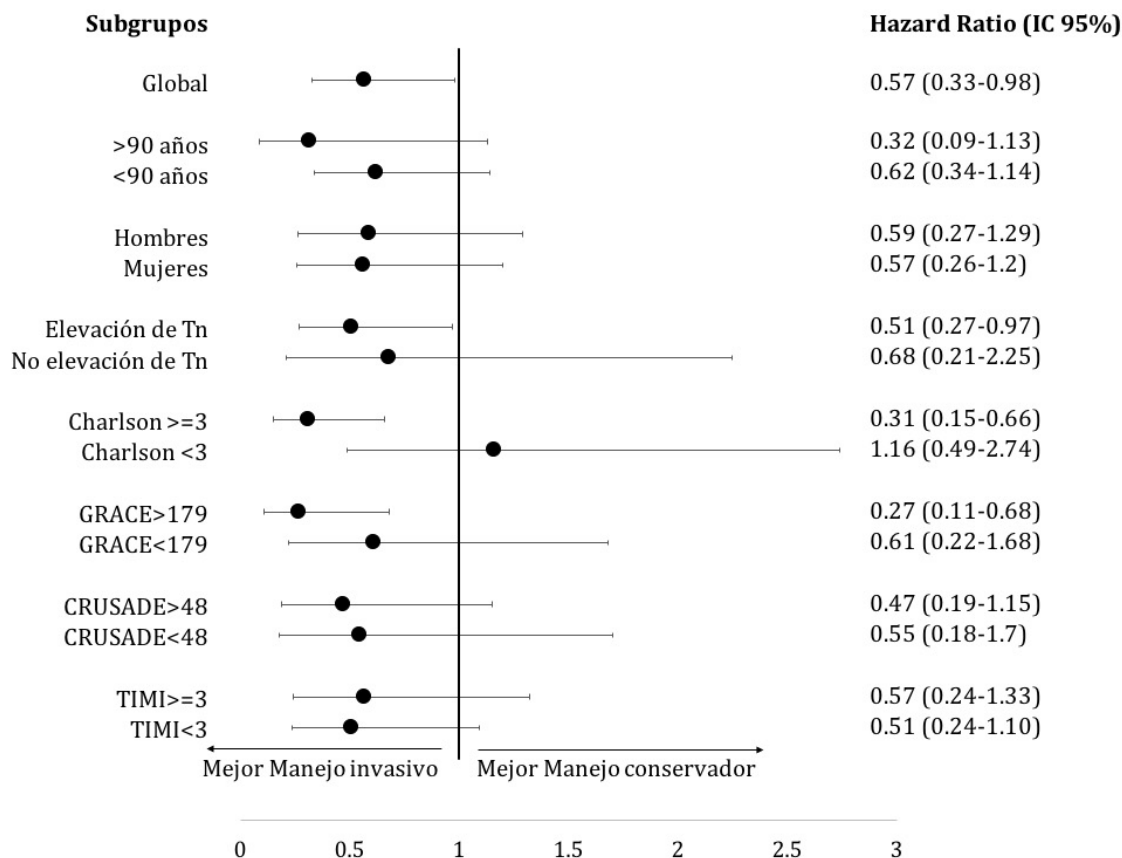


Figura 52: Análisis de subgrupos  
Tn= Troponina.

### 5.14 Evaluación de las escalas de riesgo

En la Tabla 25 se presentan los resultados de la capacidad discriminativa de cada escala para predicción de eventos y su correspondiente valor p de *Hosmer-Lemeshow*. Se presentan los datos de la población global y de cada uno de los grupos en función del manejo. Como se puede observar, la escala GRACE al ingreso es la que mejor capacidad presentó para discriminar la ocurrencia de muerte durante el ingreso, con una excelente discriminación en el caso de los pacientes manejados de forma invasiva (AUC 0,93 IC 95 0,84-1), y buena para los manejados de forma conservadora (AUC 0,85 IC 95 0,74-0,97). (Figura 53)

Por el contrario, para la ocurrencia de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores durante el ingreso, esta escala perdió capacidad discriminativa para los pacientes manejados de forma invasiva (AUC 0,62 IC 95 0,24-0,99). (Figura 54)

La escala TIMI tiene muy baja capacidad discriminativa para la ocurrencia tanto de muerte como de muerte o ECAM durante el ingreso en la cohorte global, y también al separar los grupos en función del manejo. (Figura 55)

La escala GRACE a largo plazo presenta una capacidad aceptable para discriminar la ocurrencia de muerte en la cohorte global (AUC 0,72 IC 95 0,64-0,80) (Figura 56), pero esta desciende al separar por grupos y para discriminar la ocurrencia de muerte o ECAM.

**Tabla 25: Validación y capacidad discriminativa de cada escala en la población global y en los grupos de manejo conservador y manejo invasivo.**

	AUC-ROC	IC 95%	Hosmer-Lemeshow p
<b><i>Pronóstico intrahospitalario</i></b>			
GRACE muerte			
Toda la cohorte	0,88	0,78-0,97	0,52
Manejo invasivo	0,93	0,84-1	0,90
Manejo conservador	0,85	0,74-0,97	0,22
GRACE muerte o ECAM			
Toda la cohorte	0,82	0,70-0,95	0,45
Manejo invasivo	0,62	0,24-0,99	0,62
Manejo conservador	0,87	0,76-0,98	0,25
TIMI muerte			
Toda la cohorte	0,48	0,35-0,61	0,83
Manejo invasivo	0,62	0,48-0,77	0,27
Manejo conservador	0,48	0,33-0,62	0,78
TIMI muerte o ECAM			
Toda la cohorte	0,47	0,36-0,58	0,55
Manejo invasivo	0,48	0,29-0,67	0,35
Manejo conservador	0,49	0,35-0,62	0,64
<b><i>Pronóstico a largo plazo</i></b>			
GRACE muerte			
Toda la cohorte	0,72	0,64-0,80	0,98
Manejo invasivo	0,59	0,45-0,74	0,06
Manejo conservador	0,68	0,56-0,79	0,39

## GRACE muerte o ECAM

Toda la cohorte	0,64	0,55-0,72	0,73
Manejo invasivo	0,47	0,32-0,61	0,01
Manejo conservador	0,59	0,45-0,73	0,14

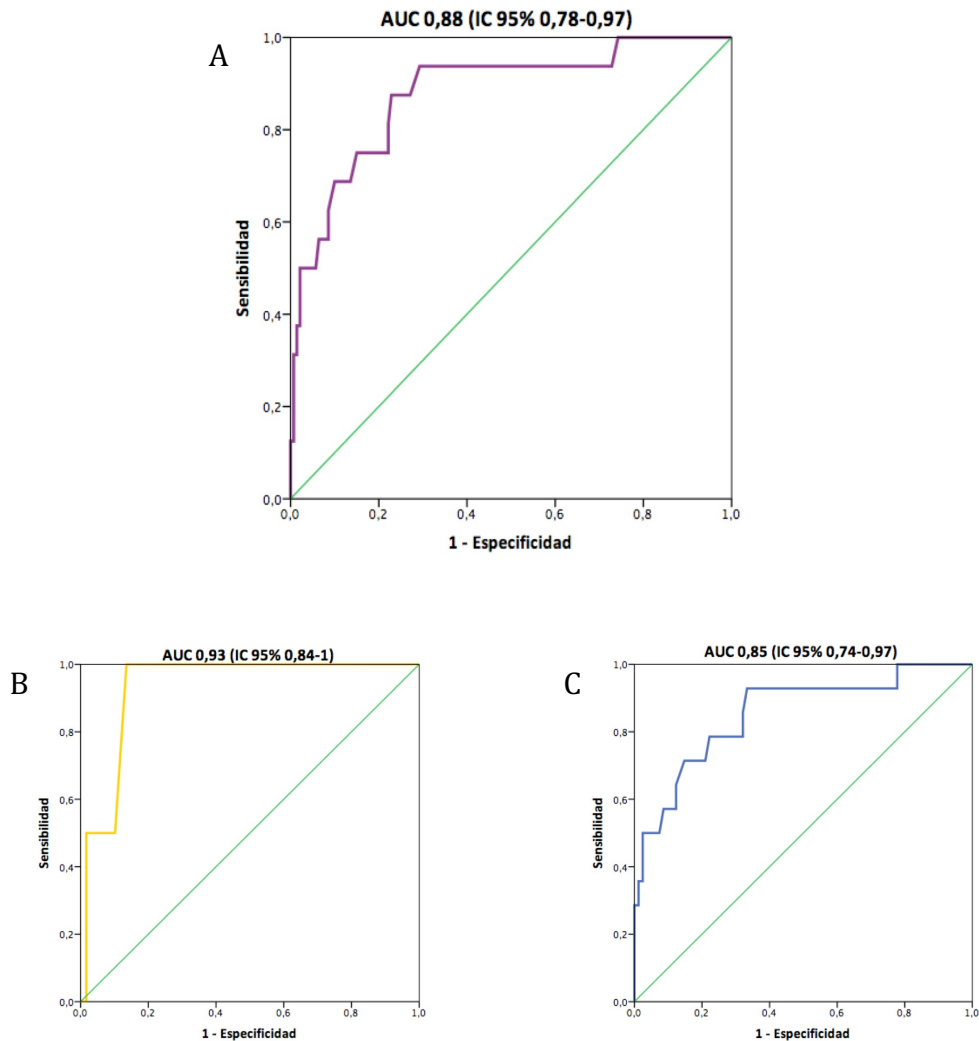


Figura 53: Curvas ROC escala **GRACE al ingreso** para **mortalidad intrahospitalaria**  
A: cohorte global, B: manejo invasivo, C: manejo conservador

El valor del score GRACE al ingreso que mostró mejor capacidad discriminativa para mortalidad durante el ingreso en la cohorte global fue **196 puntos**, con una sensibilidad del 87% y una especificidad de 78%.

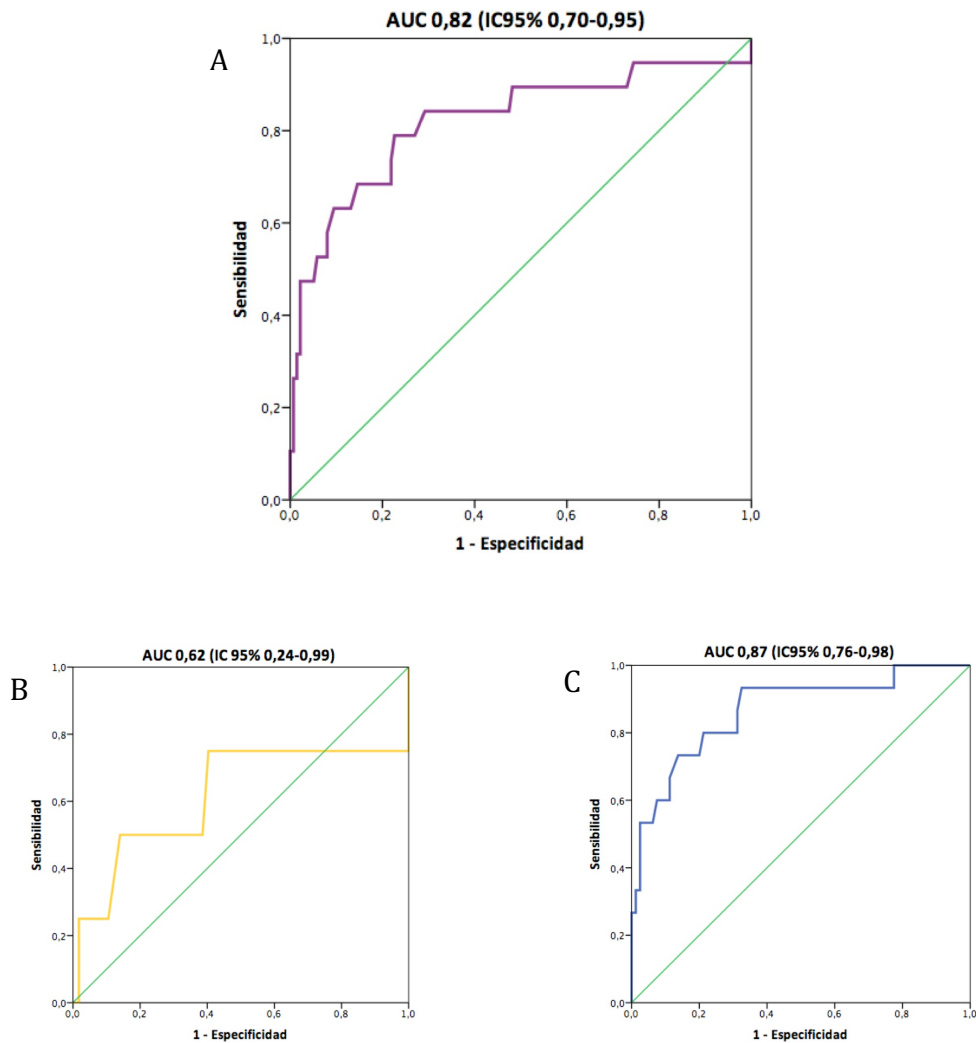


Figura 54: Curvas ROC escala **GRACE al ingreso** para **muerte o ECAM durante el ingreso**  
 A: cohorte global, B: manejo invasivo, C: manejo conservador

El valor del score GRACE al ingreso que mostró mejor capacidad discriminativa para la ocurrencia de muerte o ECAM durante el ingreso en la cohorte global fue **188 puntos**, con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad de 70,8%.

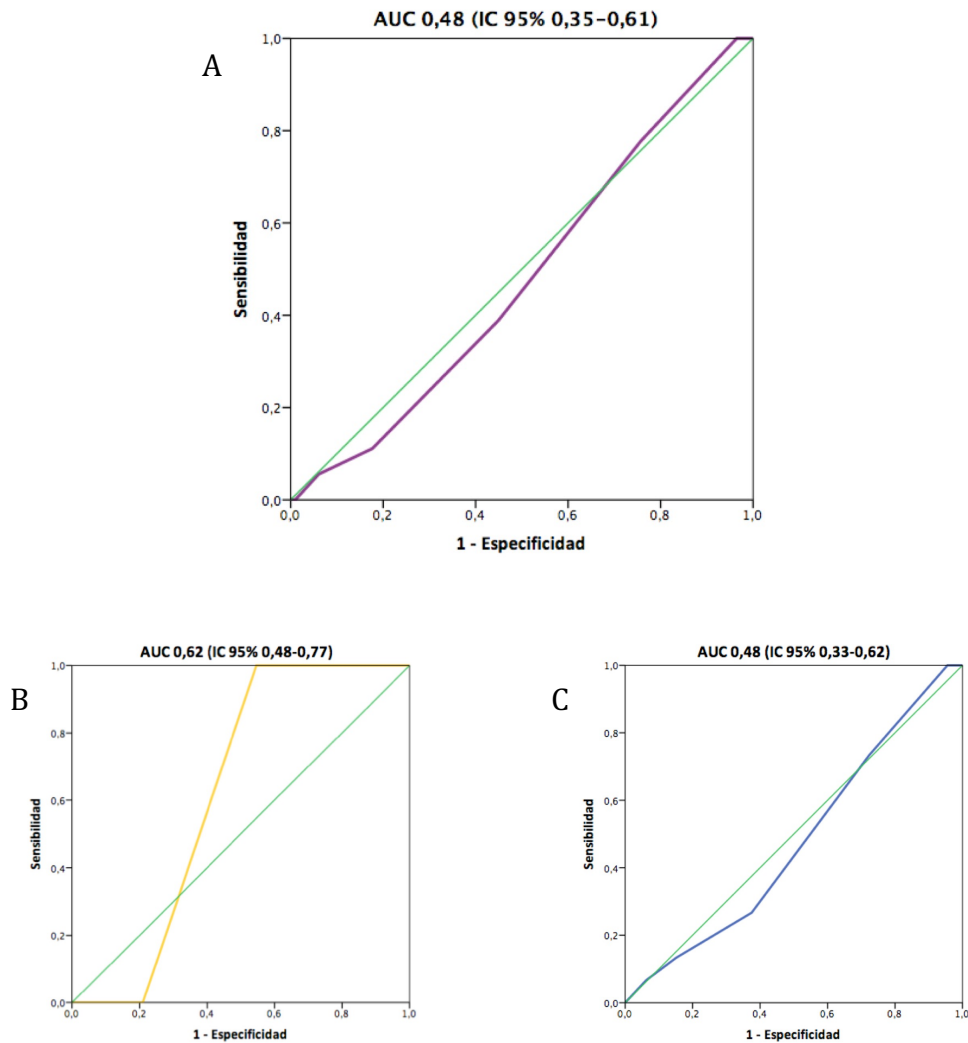


Figura 55: Curvas ROC escala **TIMI al ingreso** para **mortalidad intrahospitalaria**.  
A: cohorte global, B: manejo invasivo, C: manejo conservador

La escala TIMI al ingreso mostro muy baja capacidad discriminativa para mortalidad tanto en la cohorte global como al separar la cohorte en función del manejo.



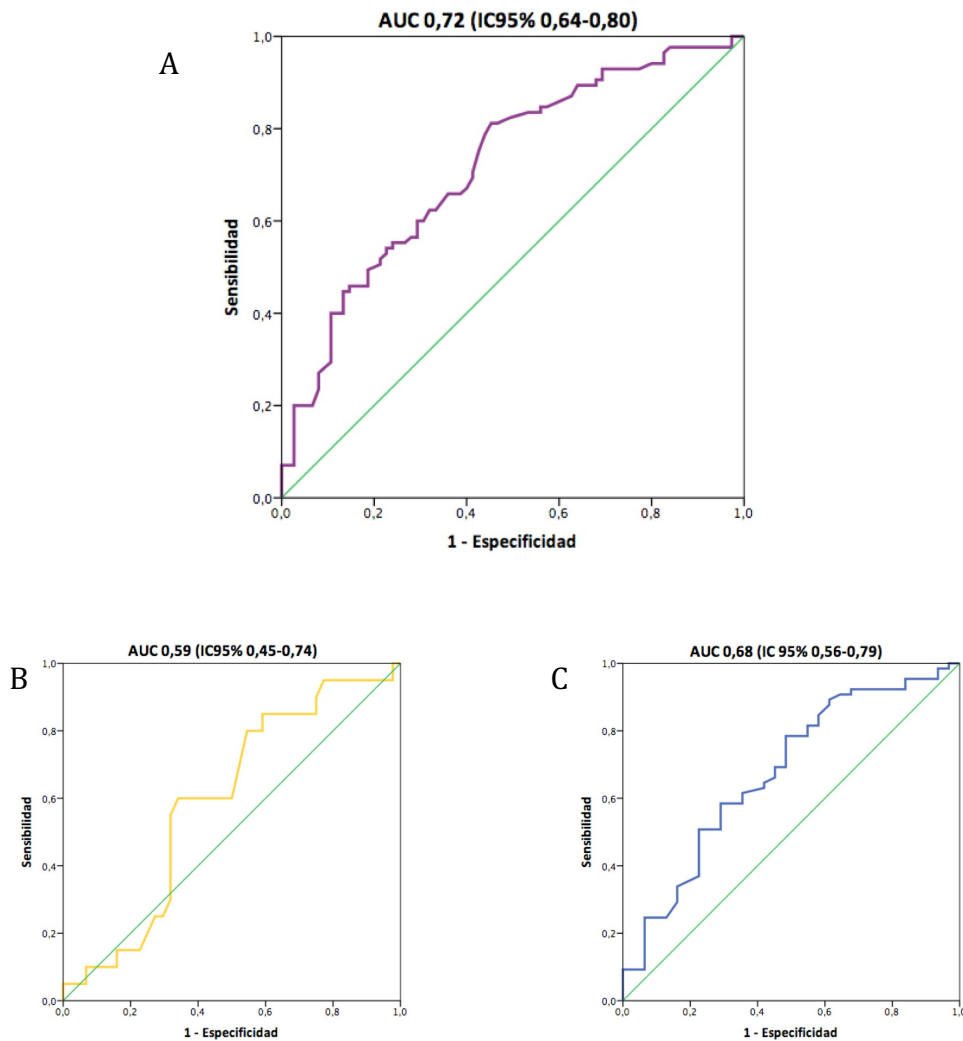


Figura 56: Curvas ROC *escala GRACE a largo* plazo para *mortalidad* en el seguimiento. A: cohorte global, B: manejo invasivo, C: manejo conservador

El valor del score GRACE a largo plazo que mostró mejor capacidad discriminativa para la ocurrencia de muerte en el seguimiento en la cohorte global fue **163 puntos**, con una sensibilidad del 67,1% y una especificidad de 60%.

Respecto a la escala CRUSADE, como se observa en la Tabla 26, presenta una aceptable capacidad para predecir necesidad de transfusión durante el ingreso, especialmente en el grupo de manejo conservador (AUC 0,75 IC95% 0,60-0,91). (Figura 57). Sin embargo, esta capacidad disminuye para predecir la ocurrencia de hemorragias TIMI durante el ingreso y para predecir reingresos por hemorragia en el seguimiento.

**Tabla 26: Validación y capacidad discriminativa de la escala CRUSADE en la población global y en los grupos de manejo conservador y manejo invasivo**

	AUC-ROC	IC 95%	Hosmer-Lemeshow p
<b><i>Pronóstico intrahospitalario</i></b>			
CRUSADE hemorragia TIMI			
Cohorte global	0,58	0,44-0,71	0,27
Manejo invasivo	0,54	0,35-0,73	0,53
Manejo conservador	0,61	0,41-0,80	0,42
CRUSADE transfusión			
Cohorte global	0,73	0,61-0,84	0,87
Manejo invasivo	0,69	0,52-0,86	0,55
Manejo conservador	0,75	0,60-0,91	0,39
<b><i>Pronóstico a largo plazo</i></b>			
CRUSADE ingreso por sangrado			
Cohorte global	0,58	0,45-0,71	0,19
Manejo invasivo	0,60	0,34-0,80	0,39
Manejo conservador	0,57	0,44-0,71	0,28

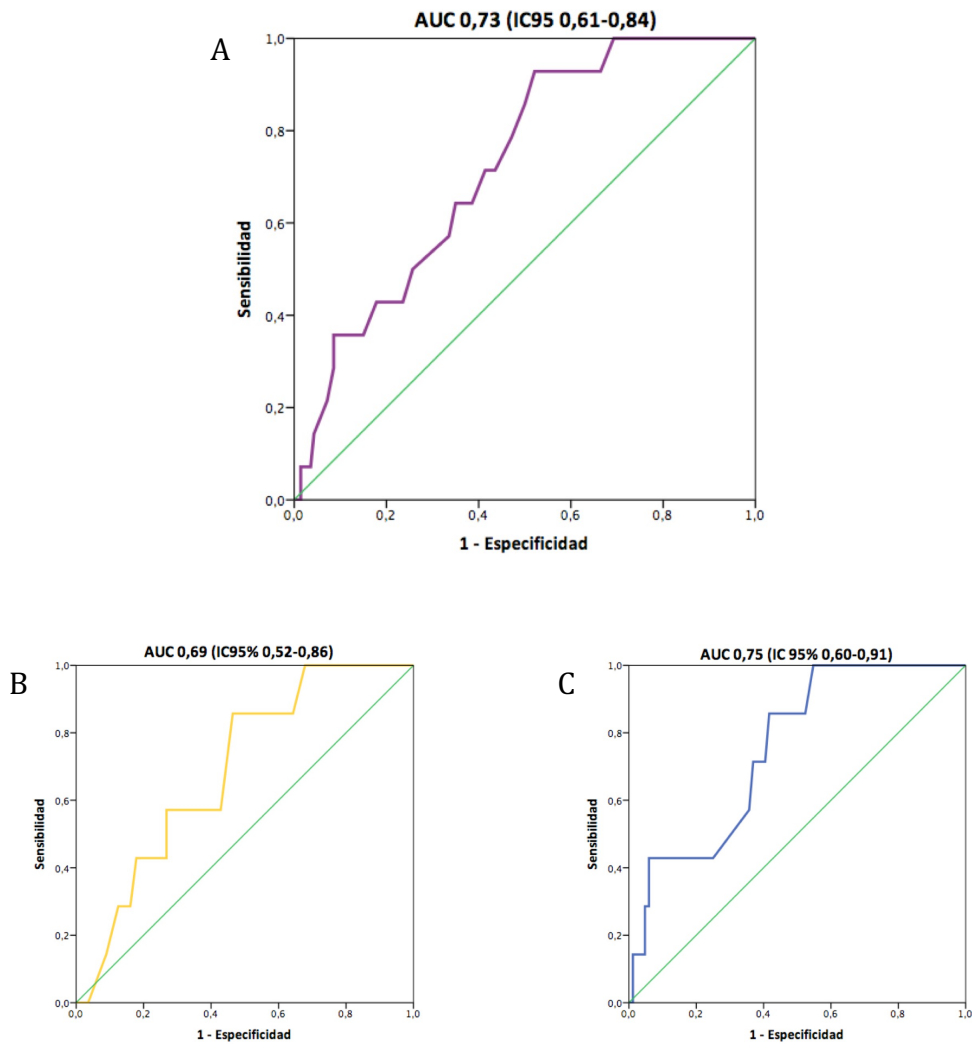


Figura 57: Curvas ROC escala **CRUSADE** para necesidad de **transfusión intrahospitalaria**. A: cohorte global, B: manejo invasivo, C: manejo conservador

El valor de la escala CRUSADE que mostró mejor capacidad discriminativa para la necesidad de transfusión durante el ingreso en la cohorte global fue **51 puntos**, con una sensibilidad del 64,3% y una especificidad de 61,4%.



## **6 DISCUSIÓN**



En la presente tesis doctoral se pretende dar respuesta a las incertidumbres con las que nos encontramos en el día a día a la hora de tratar una patología tan frecuente como el SCASEST, en una población creciente como son los pacientes muy ancianos.

El principal hallazgo es que, en pacientes de edad muy avanzada y con una alta comorbilidad, el manejo invasivo mediante realización de coronariografía con intención de revascularizar mejora la supervivencia y la supervivencia libre de ECAM, a expensas de un bajo porcentaje de complicaciones relacionadas con el procedimiento, y sin aumentar de forma significativa las hemorragias.

Otro hallazgo relevante es que la escala de riesgo GRACE predice de forma excelente la mortalidad hospitalaria en estos pacientes, por lo que es una herramienta que puede resultar de gran utilidad en el manejo diario de los enfermos de edades muy avanzadas. La escala CRUSADE también puede resultar útil, ya que demostró buena capacidad para discriminar la necesidad de transfusión durante el ingreso.

Un aspecto para destacar es su novedad. Se trata del primer estudio que analiza el valor pronóstico del manejo invasivo en el tratamiento del SCASEST en población tan anciana (edad media 88 años). Tampoco hay precedentes en la literatura sobre la validación de las diferentes escalas de estratificación de riesgo en esta población. Las escalas deberían validarse antes de ser utilizadas de forma generalizada en poblaciones de diferentes características a aquellas en las que fueron creadas,<sup>156</sup> por lo que es sorprendente la ausencia de datos de validación de estas escalas en población muy anciana. Este trabajo aporta información muy relevante que contribuye a llenar el vacío de conocimiento que hay en este campo.

Además, al tratarse de un análisis observacional que incluye a todos los pacientes mayores de 85 años ingresados en un único centro sin exclusión, carece de los sesgos de selección que tienen los ensayos clínicos y sus conclusiones pueden ser fácilmente extrapolables a los pacientes que tratamos en la vida real.

Otra fortaleza es la exhaustividad con la que se han recogido variables referentes a la comorbilidad, como el índice de comorbilidad de Charlson, que ha demostrado tener un valor pronóstico independiente en el SCA.<sup>114</sup> Esto ha permitido ajustar el efecto pronóstico de la coronariografía por estas variables tan prevalentes en la población anciana.

## 6.1 Descripción de la serie

Nuestra serie se caracteriza por el predominio del sexo femenino, una alta prevalencia de HTA y baja del resto de FRCV clásicos, una alta carga de patología cardiovascular entre los antecedentes y una alta comorbilidad.

A medida que avanza la edad aumenta la proporción de **mujeres** entre los pacientes que ingresan por SCASEST. De hecho, en las diferentes series de pacientes de edad avanzada se convierten en mayoría. En el registro CRUSADE americano, en el grupo de >85 años la mujeres representaron el 62%.<sup>96</sup> En el registro europeo de SCA Euroheart Survey el porcentaje fue del 56,2%.<sup>6</sup> En España, en el registro REGICOR representaban el 53%.<sup>92</sup> En nuestra serie representan el 57,5%. Esto probablemente sea un reflejo de la composición de la población mayor en las diferentes regiones. En el año 2012 en la provincia de Pontevedra había censadas 26189 personas mayores de 85 años, y el 71% de ellos eran mujeres, por lo que no sorprende que sean mayoría. (Figura 58)

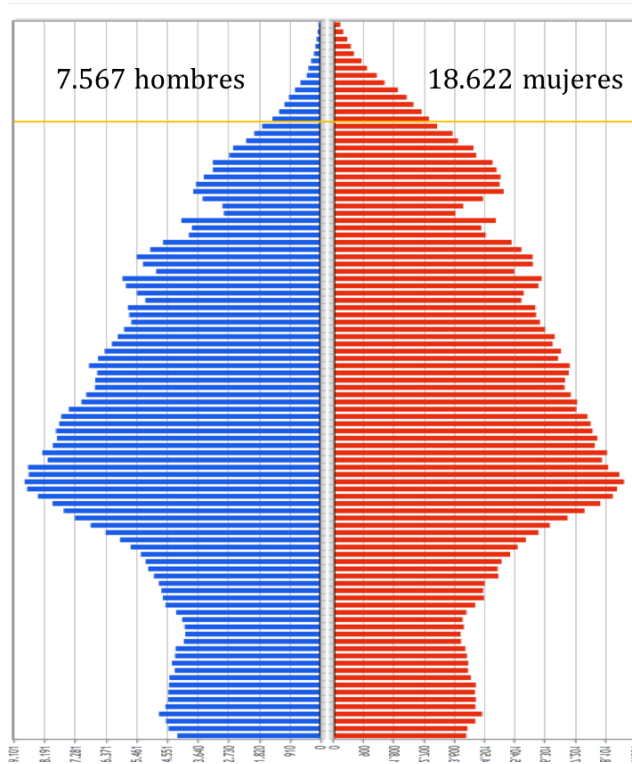


Figura 58: Pirámide de población de la provincia de Pontevedra. Año 2012

Fuente: INE



El hecho de que en nuestra serie haya más proporción de mujeres que de hombres es relevante, ya que se han descrito aspectos que las diferencian que merecen ser destacados. Las mujeres se presentan más frecuentemente con síntomas atípicos y tardan más en buscar asistencia sanitaria, lo que hace que el retraso en el diagnóstico sea mayor. También se ha descrito mayor concentración de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad en las mujeres.<sup>157, 158</sup> La mayor fragilidad y menor superficie corporal que presentan puede favorecer las complicaciones de los tratamientos por sobredosificación de fármacos.<sup>159</sup> Por último, se ha descrito un menor uso de estudios diagnósticos y un menor uso de manejo invasivo en el SCASEST. Todo ello hace que en diferentes series las mujeres presenten peor pronóstico.<sup>159,158</sup>

En cuanto a los **factores de riesgo cardiovascular clásicos**, se ha descrito en las diferentes series un aumento en la prevalencia de HTA, y una disminución de la prevalencia de dislipemia, diabetes, obesidad y tabaquismo a partir de los 75 años.<sup>97</sup> De hecho, la concentración de factores de riesgo clásicos disminuye en edades avanzadas, así como su contribución en el riesgo de eventos. Yusuf et al en la cohorte del estudio INTERHEART, que incluyó a más de 27.000 pacientes de 52 países, describieron que los factores modificables con mayor peso en el riesgo de padecer un evento coronario eran la dislipemia y el tabaquismo. Sin embargo, con la edad tanto estos dos factores como el resto de los factores de riesgo clásicos perdían peso en su contribución al riesgo de padecer un evento coronario.<sup>160</sup> En nuestra serie el porcentaje de pacientes con HTA, dislipemia, diabetes y tabaquismo es muy similar a lo descrito en otras series internacionales en este grupo de edad, como los registros Euro Heart Survey, CRUSADE o Worcester. A nivel nacional faltan análisis del subgrupo de pacientes muy ancianos en la mayoría de los registros de SCA disponibles. Únicamente están publicados estos datos en el registro REGICOR de la provincia de Girona.<sup>92</sup> En la última cohorte de dicho registro de los años 2007-2008 los datos son muy similares a nuestra serie, salvo que presentan un porcentaje mayor de diabéticos (44,4%). A este respecto, Gabriel R et al analizaron la variabilidad geográfica en España de los diferentes factores de riesgo, encontrando un porcentaje mayor de diabéticos en el área mediterránea.<sup>161</sup> En nuestra serie la proporción de diabéticos fue del 26,3%, dato que se aproxima más a las series internacionales. Como se observa en la Figura 59 en la que se representa la

presencia porcentual de los diferentes FRCV en las diferentes series, las áreas prácticamente se superponen con la excepción comentada de la diabetes en el registro REGICOR.

Lamentablemente las **comorbilidades** han sido peor estudiadas en los registros internacionales de SCA, en los que apenas se incluyen algunos datos, a pesar de haber demostrado tener valor pronóstico independiente especialmente en población anciana.<sup>162</sup> El índice de comorbilidad de Charlson aún en un score las comorbilidades con valor pronóstico independiente. Sanchis et al<sup>162</sup> analizaron recientemente su valor como predictor de mortalidad en pacientes ingresados por IAM. En su serie, con una edad media de 68 años, los pacientes con más de 3 puntos (únicamente el 9% de la serie), presentaron el doble de mortalidad al año respecto a los que tenían 0 puntos. En nuestra serie el 36,5% tuvieron una puntuación >3.

A nivel nacional recientemente se han publicado los datos del registro LONGEVO, un registro multicéntrico de pacientes con SCASEST mayores de 80 años.<sup>163</sup> Si comparamos el índice de comorbilidad de Charlson, nuestros pacientes tenían más comorbilidad global ( $3,09 \pm 2$  Vs  $2,39 \pm 1,9$ ). La menor edad media del registro LONGEVO (84 Vs 88 años) y la exclusión de los pacientes en los que no se pudieran obtener los test geriátricos probablemente haya contribuido a seleccionar casos con menos comorbilidad. Aún así, como vemos en la Figura 60 en la que se compara el porcentaje de las principales comorbilidades, el área prácticamente se solapa con nuestros datos, a excepción de que en el registro LONGEVO hay menos demencia y más IRC. En el caso de la IRC la diferencia responde al uso de diferentes definiciones (cualquier grado de insuficiencia renal en su caso, mientras que en el presente trabajo se adoptó la definición del índice de Charlson en la que se tienen en cuenta únicamente los grados moderado-severo).

La comparación de nuestros datos con los del registro DIOCLES<sup>16</sup>, último registro de SCA disponible a nivel nacional, nos permite hacernos una idea del alto porcentaje de patología cardiovascular de nuestra serie. En el DIOCLES los pacientes con SCASEST, con una edad medida de 68 años, tenían antecedente de IAM un 26,8%, de ICC un 6,3%, de ictus un 7,8%, de arteriopatía periférica un 10,1% y de IRC un 6%, todos ellos datos sensiblemente inferiores a los porcentajes de nuestra serie.

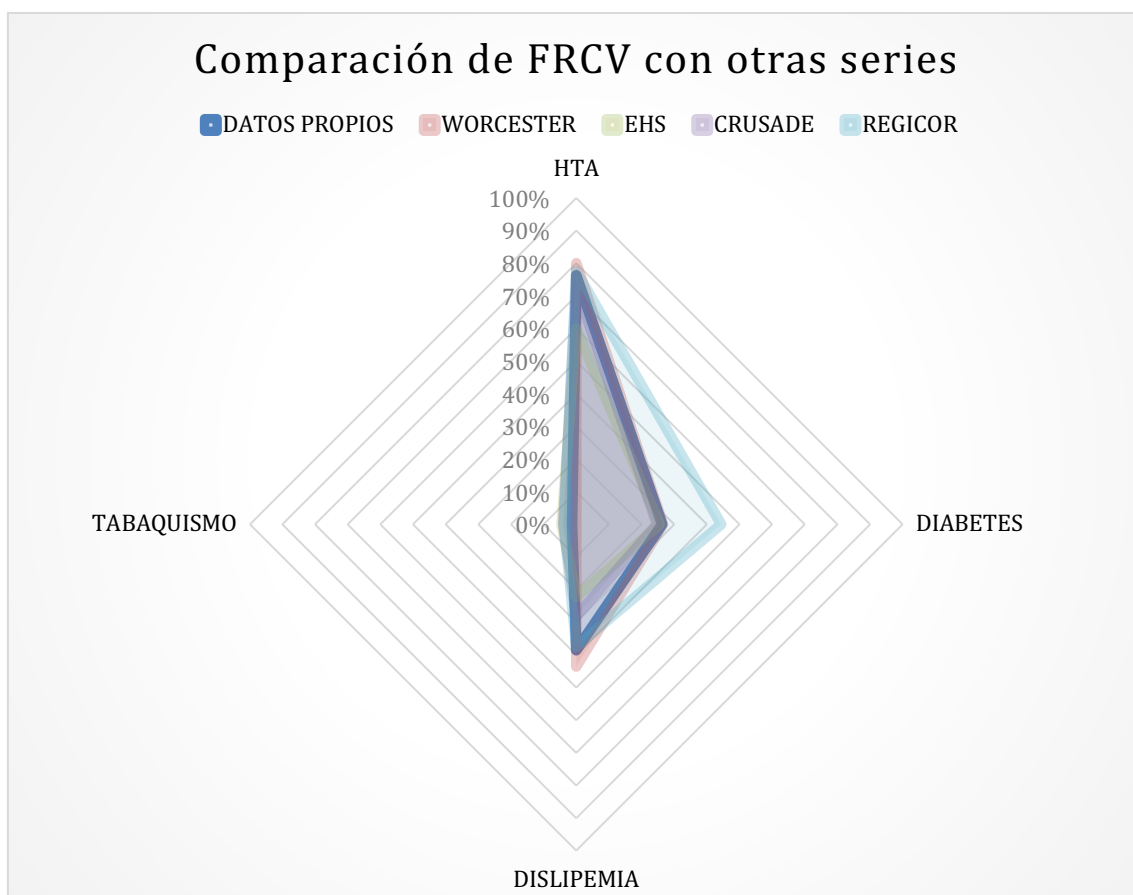


Figura 59: Comparación de los factores de riesgo clásicos con otras series  
 FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. EHS: Euro Heart survey, HTA: Hipertensión arterial

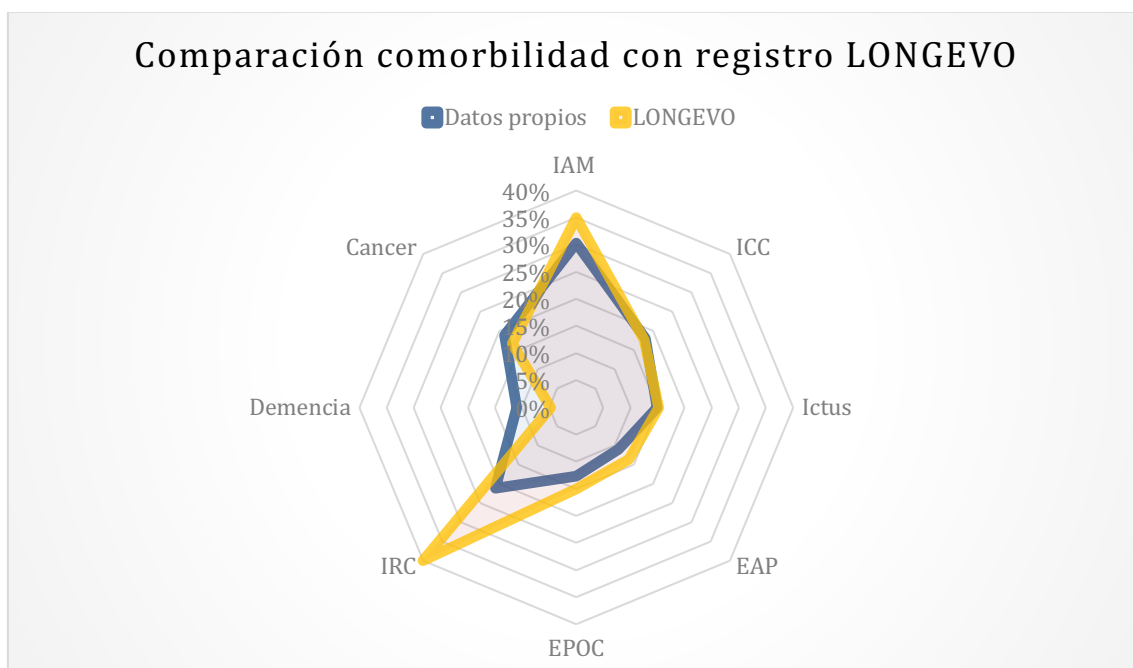


Figura 60: Comparación de comorbilidades con registro LONGEVO  
 IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardíaca. EAP: Enfermedad vascular periférica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IRC: Insuficiencia renal crónica.

## 6.2 Valoración del riesgo al ingreso

En nuestra serie destaca el alto porcentaje de características de alto riesgo, como troponina positiva (77,6%), descenso de ST en la presentación (38,7%) y de insuficiencia cardíaca (42%), así como la alta puntuación en la escala GRACE (media 178 puntos). Estos datos son similares a lo descrito en el grupo de pacientes más ancianos en las series internacionales. Estos registros coinciden en mostrar más frecuentemente características de alto riesgo a medida que avanza la edad. En el registro CRUSADE los pacientes > 85 años presentaron los porcentajes más elevados de elevación de marcadores (91,6%) y de ICC al ingreso (41,4%). No hubo diferencias en el descenso de ST (39,5%) respecto a los pacientes más jóvenes.<sup>96</sup> En el registro GRACE ocurre lo mismo.<sup>94</sup> El grupo de mayores de 80 años presentaron elevación de marcadores en el 88%, e ICC en la presentación en el 32%. No hubo diferencias con los más jóvenes en el descenso de ST (52%). Los pacientes mayores de 80 presentaron los valores más elevados en la escala de riesgo GRACE (media 166)<sup>77</sup>

Estos datos contrastan con las series de pacientes más jóvenes. En nuestro país, en el registro DIOCLES,<sup>16</sup> se observó un porcentaje de marcadores positivos del 68,8%, ICC en la presentación de 11,6% y una puntuación GRACE media de 125.

En el registro español de mayores de 80 años LONGEVO,<sup>163</sup> el porcentaje de Tn positiva fue mayor que en nuestra serie (84%), y la proporción de pacientes en ICC al ingreso menor (28,4%). No se describen datos de los cambios en el ECG. La puntuación media en la escala GRACE fue ligeramente menor (media 165 puntos).

Una posible explicación a la menor proporción de marcadores positivos en nuestra serie es que se utilizó la troponina I y no las troponinas ultrasensibles, que han demostrado tener mayor sensibilidad para la detección de daño miocárdico,<sup>42</sup> y que no estaban disponibles en nuestro hospital durante los años en los que se realizó el estudio.

Un dato llamativo en nuestra serie es el retraso en la asistencia: el 79,6% de los pacientes tardó más de 4 horas desde el inicio del episodio del dolor hasta el contacto médico. Se ha descrito ampliamente que el mayor retraso en el diagnóstico del SCA va asociado a la edad y al sexo femenino.<sup>164,165</sup> Además, la mayoría de nuestros pacientes residían en un entorno rural (57,5%), lo que puede haber contribuido al retraso hasta la llegada al hospital.

Respecto al riesgo de sangrado valorado con la escala CRUSADE, el 70% de nuestra serie se encuadraban en la categoría de riesgo alto o muy alto. El valor medio fue de 48 puntos, superior a la cohorte del registro LONGEVO, que fue de 41 puntos.

En definitiva, nuestra serie confirma que el grupo de pacientes muy ancianos son un subgrupo con riesgo especialmente alto en el contexto del SCASEST. Las guías de práctica clínica recomiendan el manejo invasivo en estos pacientes. Las guías europeas concretamente, proponen el uso de la escala GRACE al ingreso para la toma de decisiones, y recomiendan manejo invasivo en aquellos pacientes con riesgo moderado o alto.<sup>17</sup> En nuestra serie, únicamente 5 pacientes eran clasificados como de bajo riesgo según la escala. De estos 5 pacientes, 4 presentaron recurrencia de angina durante el ingreso, por lo que, si atendemos a las recomendaciones de las guías, el 99,6% de la serie (227/228) tendría indicación de realizar cateterismo. Sin embargo, sólo se realizó cateterismo al 44% de los pacientes.

El uso de coronariografía se ha restringido durante años en los pacientes muy ancianos. En el registro REGICOR su uso fue anecdótico en los pacientes mayores de 85 años.<sup>92</sup> En la cohorte de 1996-1997 ningún paciente la recibió y en la de 2007-2008 únicamente el 5,26%. Afortunadamente esto ha ido cambiando en los últimos años. Como se ha expuesto previamente, la extensión del uso de la coronariografía ha ido acompañada de una mejoría en la mortalidad en las diferentes series. Esto ha hecho que el aumento del manejo invasivo se traslade también a la población anciana. En el registro LONGEVO del año 2016 que incluye a pacientes mayores de 80 años, recibieron coronariografía el 78,2%.<sup>166</sup>

En nuestra serie se observa este cambio de tendencia de una forma clara. En la época anterior al año 2007 recibieron coronariografía el 40,6% y a partir de 2007 el porcentaje ascendió al 67%.

### **6.3 Comparación de los pacientes en función del manejo.**

Si nos fijamos en las características que diferencian a los pacientes manejados de forma invasiva y de forma conservadora, se evidencia un sesgo por parte de los médicos con tendencia a seleccionar para tratamiento conservador a las mujeres y a los pacientes más ancianos y con mayor comorbilidad. En nuestra serie se confirma lo descrito en otras series acerca de la discriminación de las mujeres

ancianas para manejo invasivo.<sup>158,159</sup> Esta discriminación también ha sido descrita en el caso de la edad y la comorbilidad.<sup>148,167,168</sup> En nuestra serie los pacientes manejados de forma conservadora tuvieron más demencia y más comorbilidad severa, y en las pruebas durante el ingreso se encontró más porcentaje de valvulopatías y peor función renal, aunque este último dato no alcanzó la significación. Cuando un médico se enfrenta a la decisión de tratar una patología en edades avanzadas, un aspecto a tener en cuenta es evitar la futilidad, o el consumo de recursos en personas que tienen una esperanza de vida naturalmente limitada por la edad u otras enfermedades concomitantes. Esto seguramente haya contribuido al sesgo descrito.

Otro hecho que se repite en las diferentes series tanto nacionales (MASCARA)<sup>15</sup> como internacionales (GRACE<sup>94</sup> y CRUSADE<sup>96</sup>) es la tendencia a seleccionar para manejo invasivo a pacientes con un perfil de riesgo menor. Esto también se ve reflejado en nuestra serie de pacientes muy ancianos. Los que recibieron coronariografía tuvieron menor puntuación en el score GRACE, menor porcentaje de troponina positiva y menor clase Killip en el momento de la presentación.

Un dato relevante a la hora de decantarse por manejo invasivo fue la recurrencia del dolor, tanto antes del contacto médico, como una vez ingresados. Por el contrario, el mayor retraso hasta el contacto médico ocurrió en los pacientes que se manejaron de forma conservadora.

#### **6.4 Tratamiento recibido y comparación en función del manejo**

En resumen, los pacientes manejados de forma conservadora eran mayores, más frecuentemente mujeres, con más demencia y más comorbilidad global, y tenían más características de alto riesgo en la presentación. Estos pacientes durante el ingreso también recibieron en menor medida otras actuaciones recomendadas por las guías como la realización de **ecocardiograma** o el **tratamiento** con estatinas y antiagregantes.

En el registro europeo de SCA Euroheart Survey, el uso de ecocardiograma durante el ingreso se redujo en los pacientes mayores de 85 años al 54%<sup>6</sup>, en línea con lo descrito sobre la discriminación para procedimientos o terapias a los

pacientes ancianos. En nuestra serie se realizó en el 83%, aunque menos frecuentemente en los pacientes manejados de forma conservadora (78,1 vs 89%).

Skolnick et al,<sup>144</sup> en un análisis de los pacientes nonagenarios del registro CRUSADE en los que el uso de coronariografía fue testimonial (10,8%), describieron también menor uso de estatinas, doble antiagregación, anti-GPIIb/IIIa y heparinas en estos pacientes. Puede argumentarse que comorbilidades como anemia, mayor riesgo de sangrado, insuficiencia renal o bajo peso pueden contraindicar determinados tratamientos. Sin embargo, en el estudio descrito se revisaron las contraindicaciones explícitas para cada fármaco, no superando en ningún tratamiento el 20% de los pacientes, salvo en el caso de los fármacos anti-GPIIb/IIIa (40%).

El uso de estos últimos fármacos fue anecdótico en nuestra serie, únicamente lo recibieron 6 pacientes del grupo de manejo invasivo. En el registro español DIOCLES,<sup>16</sup> con edad media de 68 años, el uso de estos fármacos fue también muy bajo (4,3%). Actualmente estos fármacos tienen indicación únicamente durante el cateterismo cuando la cantidad de trombo es abundante.<sup>37</sup>

El Clopidogrel es el fármaco en el que encontramos mayores diferencias entre los dos grupos (22,8 Vs 82%). En el análisis de los pacientes > 75 años del registro alemán ACOS los pacientes con manejo conservador recibieron Clopidogrel en un porcentaje similar a nuestra serie (22,1%). El menor uso de antiagregantes puede reflejar la preocupación de los médicos por el mayor riesgo de sangrado de los pacientes más ancianos o deteriorados, aspectos que como hemos comentado, caracterizaban al grupo manejado de forma conservadora. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la adherencia a los tratamientos recomendados por las guías incluso en los pacientes más ancianos se ha asociado a mejores resultados y menor mortalidad en diversas series.<sup>79,145,146</sup>

Cabe destacar que durante el período en el que se realizó el estudio todavía no estaban disponibles los antiagregantes plaquetarios Prasugrel y Ticagrelor que actualmente gozan de mejor recomendación que el Clopidogrel en población no tan anciana. El Prasugrel no se recomienda en >75 años por aumentar el riesgo de hemorragias en estos pacientes.<sup>137</sup>

Los fármacos betabloqueantes fueron prescritos al 48,5% de la serie y los IECA o ARA 2 al 63,5%, porcentajes muy parecidos a los de otras series de pacientes

muy ancianos tanto nacionales (REGICOR <sup>92</sup>) como internacionales (GRACE <sup>94</sup> o CRUSADE <sup>96</sup>). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el tratamiento con estos fármacos.

## **6.5 Hallazgos en la coronariografía y datos del procedimiento en el grupo con abordaje invasivo.**

Nuestra serie confirma que los pacientes muy ancianos tienen una **enfermedad coronaria muy severa** y extensa. El 74% presentaba lesiones en más de un vaso, el 41% trivaso y el 78% tenían afectación del tronco coronario izquierdo o de la arteria descendente anterior. La extensión de la enfermedad coronaria tiene una estrecha relación con el pronóstico. Larsen et al <sup>169</sup> analizan el pronóstico de los pacientes en función de la distribución de vasos enfermos, dividiendo a los pacientes en cinco grupos: 1. Coronarias sin lesiones, 2: lesiones < 50%, 3: Afectación >50% en 1-2 vasos que no fuera la descendente anterior proximal. 4: Afectación de descendente anterior proximal o 3 vasos y 5: Afectación del tronco coronario izquierdo. La mortalidad al año fue del 4%, 2,9%, 3,3%, 9,4% y 19,2% respectivamente. Minha et al <sup>170</sup> obtienen resultados similares.

Se llevó a cabo **revascularización** en el 68% de los pacientes, en todos ellos de forma percutánea. La cifra de revascularización no difiere de la proporción de pacientes a los que se practica una estrategia invasiva y son finalmente revascularizados en los estudios clásicos en el contexto de SCASEST. Por ejemplo, en el EARLY ACS fueron revascularizados el 72% (59% de forma percutánea y 13% de forma quirúrgica),<sup>171</sup> en el ACOS el 65% (55% ICP y 10%).<sup>147</sup> Lo que si difiere con lo descrito en otras series es el porcentaje de revascularización quirúrgica. En nuestra serie únicamente se decidió revascularización quirúrgica en un paciente, pero no se llevó a cabo porque falleció antes de ser realizada. En el registro CRUSADE la recibió el 3,1% del grupo de >85 años, en el GRACE el 2,7%.

La revascularización quirúrgica ha demostrado mejores resultados a largo plazo que la revascularización percutánea cuando la enfermedad coronaria involucra al tronco coronario izquierdo o a los tres vasos, a expensas fundamentalmente de disminuir la necesidad de nuevas revascularizaciones, con el inconveniente de tener un mayor riesgo de ictus y mortalidad iniciales.<sup>172</sup>



La alta comorbilidad de nuestra serie (27% presentaban disfunción ventricular izquierda, 69% algún grado de insuficiencia renal al ingreso, 16% antecedente de ictus, 10% EPOC) hacen suponer que un alto porcentaje de los pacientes presentaban un riesgo prohibitivo para la cirugía. De hecho, los pacientes octogenarios que se revascularizan de forma quirúrgica presentan una mortalidad hospitalaria especialmente elevada (del 8 al 24% en diferentes series).<sup>173</sup> No obstante, se han reportado buenos resultados de supervivencia a 5 años en los pacientes octogenarios que sobreviven a la cirugía de revascularización. Craver et al en su serie de 601 pacientes con edad media de 82 años, reportan una supervivencia de 55% a los 5 años de la cirugía.<sup>174</sup> Sin embargo, un aspecto importante es cómo viven esa vida los pacientes muy ancianos después de someterse a una cirugía extracorpórea, ya que la situación funcional y cognitiva puede verse comprometida. Bardacki et al analizan los pacientes intervenidos en el registro de Nueva York, concluyendo que el 48% de los octogenarios no eran dados de alta a domicilio, precisando de otra institución de continuidad de cuidados.<sup>175</sup> Stroobant et al reportaron una incidencia del 30% de deterioro de la función cognitiva a los 5 años de la cirugía.<sup>176</sup> De hecho, hay voces en la literatura que desaconsejan su empleo en pacientes muy ancianos con alto riesgo quirúrgico, por el aumento de las complicaciones que conllevan discapacidad y el alto coste asociado.<sup>173</sup> Además, los resultados de la revascularización percutánea del TCI han demostrado una eficacia similar a la cirugía en los pacientes octogenarios. Conrotto et al compararon el pronóstico a tres años de los pacientes > 80 años de su registro, sin encontrar diferencias en el objetivo combinado de muerte, ictus o IAM.<sup>177</sup> La práctica habitual en nuestro hospital para pacientes tan ancianos era reservar la cirugía sólo para casos con baja comorbilidad y en los que la anatomía coronaria fuera muy desfavorable para tratamiento percutáneo.

Los datos del procedimiento de revascularización reflejan una **alta complejidad técnica**. Uno de cada 4 pacientes presentaba lesión ostial o que afectaba a una bifurcación, se precisó de dispositivos de aterectomía por severa calcificación en el 9% y se implantó stent en el TCI en el 8%. Se utilizó una media de 2 stents por paciente, con una longitud media de arteria cubierta de 35 mm/paciente. La dosis de contraste utilizada fue elevada (media 193 ml), lo que también

refleja la alta dificultad de los procedimientos. Únicamente 4 pacientes presentaron complicaciones coronarias, resueltas todas ellas con implante de stent.

El uso de **stents farmacoactivos** fue bajo (24%) comparado con la práctica actual. Estos dispositivos fueron aprobados por la FDA americana en el año 2003, y su indicación inicial se restringía a situaciones estables, fuera del SCA, y para lesiones no muy largas (< 30 mm) en arterias grandes (>2,5 mm). Los buenos resultados hicieron que su utilización se extendiera rápidamente a situaciones consideradas “*off label*” o fuera de los escenarios en los que habían sido probados,<sup>178</sup> y ha ido creciendo hasta convertirse en la actualidad en la práctica mayoritaria (90% de los stents implantados en España en 2017).<sup>179</sup> Su principal ventaja es que disminuyen de forma importante la necesidad de nueva intervención sobre la lesión tratada respecto a los stents metálicos, por disminuir la tasa de reestenosis, con el inconveniente de precisar la prolongación del tiempo de doble antiagregación durante 12 meses. Sin embargo, en los primeros años de uso hubo preocupación sobre su seguridad, porque se reportaron datos de aumento de trombosis tardía,<sup>180,181</sup> lo que contribuyó a que aumentase la variabilidad en su incorporación a la práctica clínica. Si nos fijamos en el registro de actividad de la sección española de cardiología intervencionista, el porcentaje de uso en España durante los años de nuestro estudio pasó de 52% en 2004 a 58% en 2009, con una amplia variabilidad entre comunidades, siendo Galicia la comunidad con menor uso, en la que pasó de 35,7% en 2004 a 40,3% en 2009 <sup>182,183</sup> (Figura 61). Además, el mayor riesgo de sangrado descrito en los ancianos en relación con la doble antiagregación y el hecho de que precisen más frecuentemente de su suspensión, hace que en la práctica estos pacientes reciban stents farmacoactivos en menor proporción.<sup>184</sup> Como se ha comentado, nuestros pacientes tenían una alta comorbilidad y un riesgo teórico de sangrado elevado (71,5% de los pacientes con riesgo alto o muy alto según la escala CRUSADE). En la actualidad, con la evolución en el desarrollo de los dispositivos, las tasas reportadas de reestenosis y trombosis son mínimas.<sup>185</sup> Su uso mayoritario en nuestra serie quizás hubiera contribuido a mejorar todavía más los resultados a largo plazo en nuestros pacientes.

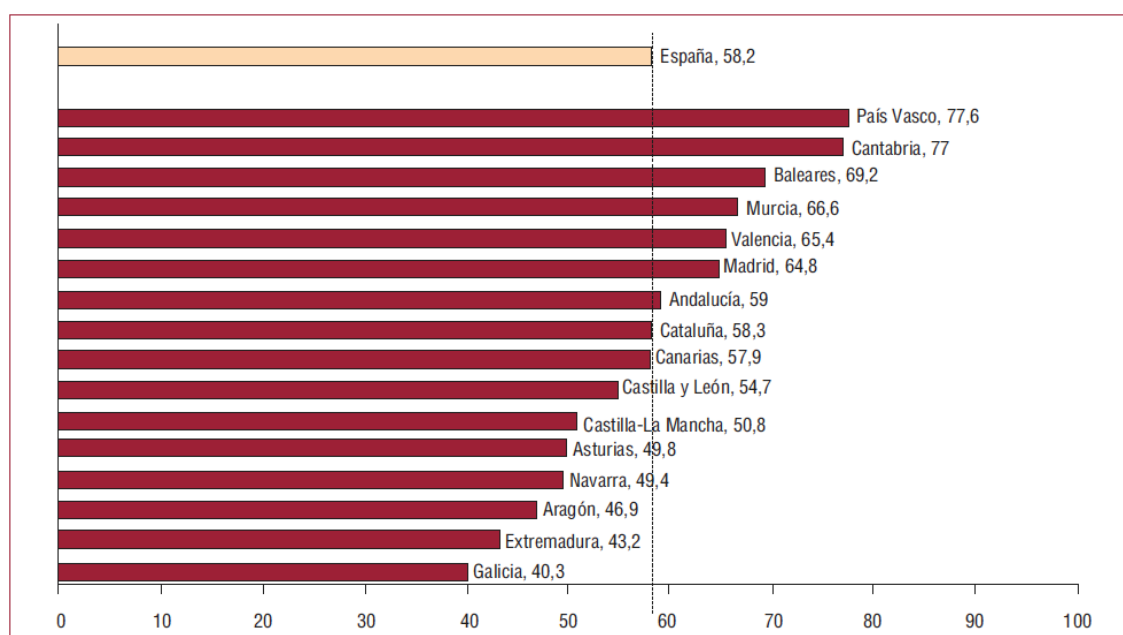


Figura 61: Porcentaje de uso de stents farmacoactivos por comunidades en el año 2009.  
Fuente: Reproducido de referencia <sup>182</sup>

Una fuente potencial de complicaciones hemorrágicas en el cateterismo es la **vía de acceso**. Ferrante et al realizaron un metaanálisis incluyendo más de 22.000 pacientes de 24 estudios aleatorizados que comparaban el uso de la vía radial frente a la femoral en diferentes escenarios, concluyendo que el uso de la vía radial disminuye las complicaciones vasculares, las hemorragias, los eventos cardiovasculares y la mortalidad.<sup>128</sup> Las guías recomiendan el uso de la vía radial siempre que sea posible, aunque instan a mantener la competencia en el acceso femoral ya que será indispensable en aquellos pacientes con dificultad de acceso radial.<sup>37</sup> En nuestra serie la mayoría de los procedimientos se llevaron a cabo por vía radial (74%), porcentaje muy superior a lo descrito en otras series de la misma época. Si nos fijamos en los datos del registro de actividad de la sección española de cardiología intervencionista <sup>179</sup> (Figura 62), vemos que durante los años en los que se llevó a cabo el estudio, el uso de la vía radial en España tanto en procedimientos diagnósticos como terapéuticos no superó el 50%.

Las complicaciones vasculares fueron escasas, únicamente en el 7% de la serie, y fueron menores, resolviéndose en todos los casos con compresión, sin requerir intervención quirúrgica.

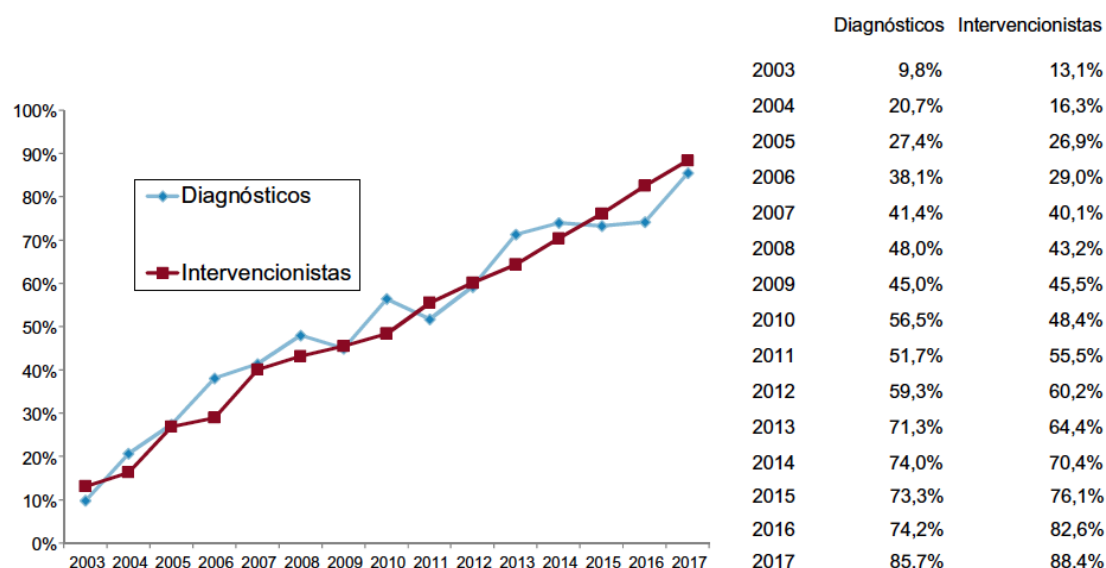


Figura 62: Evolución del uso de la vía radial en España

Fuente: Reproducido de <sup>179</sup>

## 6.6 Comparación de las complicaciones intrahospitalarias

Las **complicaciones hemorrágicas** tienen un gran impacto en el pronóstico de los pacientes con SCA.<sup>186</sup> A pesar del alto riesgo de hemorragias predicho por la escala CRUSADE en nuestra serie, únicamente el 8% presentó hemorragias, y todas fueron menores según la definición TIMI. No hubo diferencia entre ambos grupos ni en las hemorragias ni en la necesidad de transfusión (8,9 vs. 8,3%).

Hay una amplia variación en la incidencia de hemorragias en función de las series, y esto depende de las características de los pacientes y de la definición utilizada.<sup>187</sup> Los criterios TIMI han sido ampliamente utilizados en diferentes estudios,<sup>188</sup> pero se han propuesto muchos otros que difieren en los requisitos para considerar una hemorragia mayor o menor. Por ejemplo, según las definiciones utilizadas en el estudio ACUITY <sup>189</sup> y en el registro CRUSADE <sup>96</sup>, la necesidad de transfusión de 1 concentrado de hemáties era considerada como hemorragia mayor. En el estudio GUSTO <sup>190</sup> y en el registro GRACE se requerían la transfusión de 2 concentrados de hemáties. En los criterios TIMI no se contempla la transfusión para definir hemorragia mayor (Tabla 27).

Por tanto, la comparación de las complicaciones hemorrágicas entre diferentes series se hace difícil. Un dato que sí puede servir para comparar es la necesidad de transfusión. En el registro LONGEVO, con menor riesgo teórico que

nuestra serie (puntuación media en la escala CRUSADE 41 puntos frente a 48 en nuestra serie), la necesidad de transfusión fue del 5,6%. En el registro CRUSADE precisaron transfusión el 15,7% de los pacientes >85 años.

**Tabla 27: Definiciones de hemorragia según criterios**

CRITERIOS		DEFINICIÓN
TIMI	Mayor	Hemorragia intracraneal o descenso de Hb >5 gr/dl o Htco>15%
	Menor	Descenso Hb >3 g/dl con hemorragia evidente, o >4 g/dl sin hemorragia evidente
CRUSADE	Mayor	Intracraneal, retroperitoneal, descenso Htcto > 12%, necesidad de transfusión con Htcto basal > 28% o <28% con hemorragia evidente
	Menor	Cualquier hemorragia clínica que no cumpla hemorragia mayor
GRACE	Mayor	Fatal, subdural, necesidad de transfusión de 2 CH, descenso de Htcto>10%
	Menor	Cualquier hemorragia clínica que no cumpla hemorragia mayor
GUSTO	Mayor	Fatal, intracraneal, retroperitoneal, intraocular o transfusión de 2 CH
	Menor	Cualquier hemorragia clínica que requiera suspensión de antiagregantes, o transfusión de 1 CH
ACUITY	Mayor	Intracraneal, intraocular, en sitio de acceso que requiera intervención, hematoma > 5 cm, descenso Hb> 4 g/dl con hemorragia o >3 g/dl sin hemorragia, necesidad de transfusión
	Menor	Cualquier hemorragia clínica que no cumpla hemorragia mayor

*Hb: Hemoglobina. Htcto: Hematocrito. CH: Concentrado de hematíes.*

*Fuente: elaboración propia a partir de referencias <sup>94,96,188,189,190</sup>*

Las hemorragias más frecuentes son las relacionadas con el punto de acceso vascular y las hemorragias digestivas.<sup>52</sup> El uso mayoritario de la vía radial en nuestra serie seguramente haya contribuido a las escasas complicaciones hemorrágicas en el grupo de manejo invasivo.

El uso de una pauta poco agresiva de antiagregantes, con uso testimonial de fármacos anti IIb-IIIa, porcentaje muy bajo de uso de Clopidogrel en el grupo de manejo conservador y la no utilización de los antiagregantes más potentes Prasugrel y Ticagrelor por no estar disponibles en los años en los que se llevó a cabo el estudio seguramente haya contribuido también al bajo porcentaje de hemorragias.

Respecto al sangrado digestivo, una medida que se ha propuesto para disminuir su riesgo es el uso preventivo de inhibidores de la bomba de protones.<sup>191</sup> Un estudio que comparó el uso de Esomeprazol frente a placebo en pacientes bajo tratamiento con AAS comprobó la reducción de la incidencia de úlcera gástrica del 18,3 al 4,4% con IBP. En nuestra serie hubo un alto porcentaje de

tratamiento con estos fármacos sin diferencias entre ambos grupos (65,8% y 68%), lo que probablemente haya contribuido también a las escasas complicaciones hemorrágicas.

El desarrollo de **nefropatía** por contraste se define como el empeoramiento del valor de creatinina en  $>0,5$  mg/dl en las 48 horas posteriores al uso de contraste yodado. Se ha propuesto como un importante marcador de riesgo tras un SCA, ya que se ha relacionado con el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores, con la reestenosis del stent y con la mortalidad.<sup>192</sup> Se han probado diversas medidas preventivas, como el bicarbonato sódico, la N-acetil cisteína, el Sildenafil, o la Cistatina, pero la única medida que ha demostrado de forma consistente disminuir la incidencia de nefropatía es la hidratación intravenosa periprocedimiento.<sup>172</sup>

Uno de los factores que favorecen su aparición es el volumen de contraste utilizado, con una relación dosis-dependiente.<sup>193</sup> En el estudio RECOVER<sup>194</sup> la dosis a partir de la cual aumentaba el riesgo fueron 140 ml. El uso de contraste isoosmolar provocó menos nefropatía que el hipoosmolar (7,9 vs 17%). Laskey et al<sup>195</sup> encontraron que el uso del parámetro volumen de contraste/aclaramiento de creatinina era mejor predictor de desarrollo de nefropatía que el volumen aislado, y propusieron el punto de corte de 3,7 como umbral a partir del cual aumentaba el riesgo. En nuestra serie, el valor medio de este parámetro es de 3,76, por lo que una buena parte de la serie sobrepasaba el umbral de riesgo. Sin embargo, el uso en nuestro hospital de contraste isoosmolar y el uso por protocolo de hidratación periprocedimiento permitió minimizar su incidencia. En nuestra serie, hubo una incidencia del 11%, con diferencia que no alcanzó la significación respecto al grupo de manejo conservador en la proporción de pacientes con deterioro de función renal durante el ingreso (6,9%). No se requirió diálisis en ningún caso.

El delirium o **síndrome confusional agudo** durante la hospitalización es frecuente en ancianos,<sup>196</sup> y se ha relacionado con la mortalidad en el contexto del SCASEST.<sup>197</sup> Vives-Borras et al<sup>198</sup> analizaron su incidencia e implicación pronóstica en los pacientes del registro LONGEVO, que como se ha comentado, tenían más de 80 años. Encuentran una incidencia del 7% y relacionan su aparición con el uso de diuréticos, la depresión, la demencia y las infecciones. Los pacientes que lo presentaron tuvieron más hemorragias y más mortalidad a los 6 meses. En nuestra serie tuvieron síndrome confusional agudo el 7,9%, siendo más frecuente en el

grupo de manejo conservador (10,9 vs 4,1%). Como se ha comentado, estos pacientes también tenían más antecedente de demencia y fueron tratados más frecuentemente con diuréticos.

Los pacientes que se manejaron de forma invasiva presentaron más **recurrencia de infartos** no fatales durante el ingreso. Por el contrario, presentaron menos mortalidad, con diferencias que rozaron la significación (5 vs 11,7, *p* 0,08).

En el grupo manejado de forma conservadora no se registró ninguna recurrencia de IAM. Una posible explicación es que un porcentaje elevado de las muertes durante el ingreso en este grupo fuesen secundarias a IAM (infartos fatales), y que por tanto sean registrados como muerte y no como IAM. En el grupo manejado de forma invasiva hubo dos trombosis subagudas de stent y dos recurrencias de IAM no fatales. El porcentaje de trombosis subaguda de stent (2,9%) es algo mayor que el descrito en otras series (1-2%)<sup>185,199,200</sup> explicable por la mayor complejidad de la enfermedad coronaria de los pacientes ancianos.

La **mortalidad hospitalaria** descrita en otras series en los pacientes muy ancianos es muy variable. En el registro europeo Euroheart survey fue del 8,5% en >85 años<sup>201</sup> (en el total de nuestra serie fue de 8,8%). En el registro GRACE la mortalidad en >85 años fue del 18%.<sup>94</sup> Sólo el 20% de los pacientes recibió un manejo invasivo. En el registro CRUSADE en el que recibieron coronariografía el 32%, la mortalidad fue del 11,5%.<sup>96</sup> En el registro LONGEVO la mortalidad hospitalaria fue únicamente del 2%, porcentaje similar al del grupo de < 65 años de los registros Euroheart Survey, GRACE y CRUSADE, lo que hace pensar que estos pacientes estaban altamente seleccionados.

## 6.7 Comparación del pronóstico y complicaciones a medio plazo

El sufrir un evento coronario a edades tan avanzadas tiene mal pronóstico. En nuestra serie, la probabilidad acumulada de supervivencia al año, a los 2 años y a los 3 años fue de 74,1%, 60,7% y 47,2% respectivamente. Sin embargo, encontramos una importante diferencia en la mortalidad en función del manejo.

Kochar et al<sup>36</sup> analizan recientemente el pronóstico a largo plazo de los pacientes >65 años del registro CRUSADE (edad media 77 años). Encuentran una supervivencia del 76% al año, a los 5 años de 49% y a los 8 años del 35%. Además,

comparan los resultados con los datos de mortalidad de la población de referencia de la misma edad en Estados Unidos, observando que la esperanza de vida tras un SCA se reducía de forma importante en todos los grupos de edad. Por encima de los 85 años la esperanza de vida tras un SCA se reducía a 2 años frente a 6,8 en la población de referencia, y por encima de los 90 a 1 año frente a 5 en la población de referencia. (Figura 63)

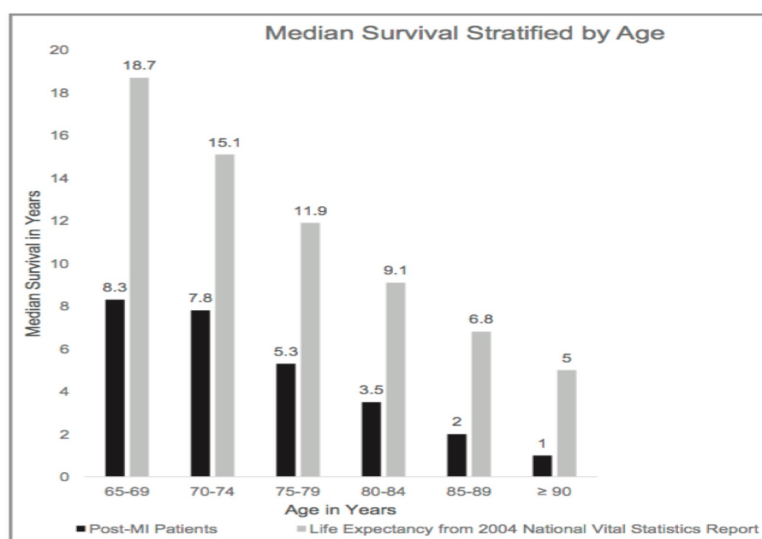


Figura 63: Supervivencia media tras un SCA comparada con la población de referencia  
Fuente: Reproducido de referencia <sup>36</sup>

Encuentran también importantes diferencias en función de si los pacientes reciben o no revascularización, y esto ocurre tanto en el caso del SCACEST como del SCASEST (Figura 64). Es destacable que el pronóstico a largo plazo es peor en estos últimos, probablemente porque tienen mayor comorbilidad y un perfil de riesgo más elevado.

Datos de diferentes registros indican que el beneficio del manejo invasivo parece incluso mayor en los pacientes ancianos. Di Bari et al <sup>202</sup> analizan de forma retrospectiva el pronóstico al año de 698 pacientes >75 años (edad media 83 años) del registro AMI-FLORENCE, en función del manejo y de una puntuación de estado clínico (el “Silver code”) que incluía la edad. A pesar de observar que a mayor puntuación los pacientes recibían manejo invasivo en menor proporción, eran precisamente estos pacientes los que más reducción de riesgo experimentaban con su uso.



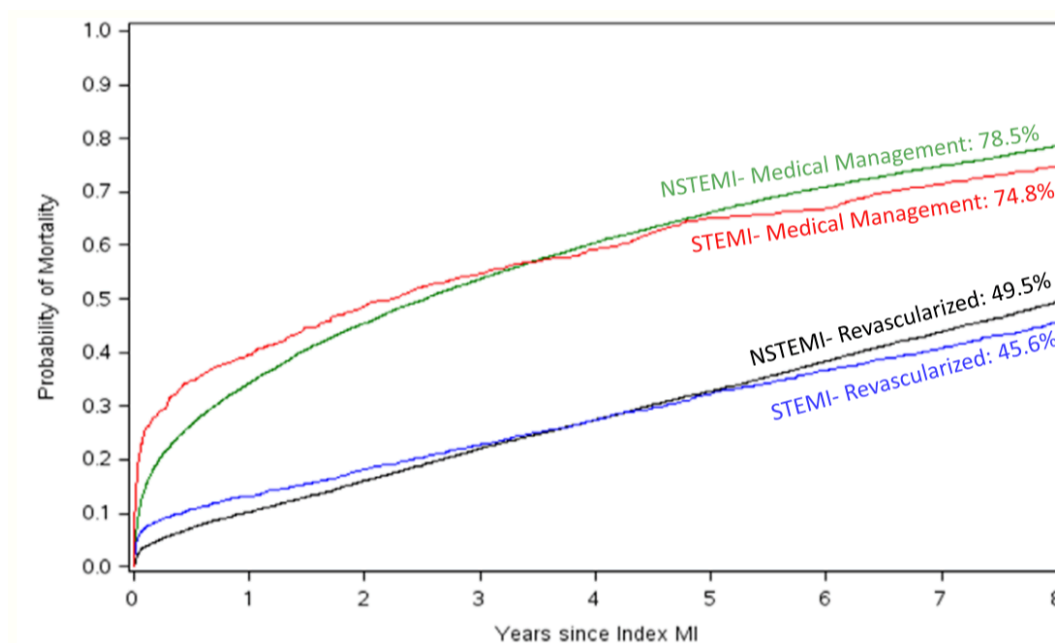


Figura 64: Supervivencia a largo plazo tras SCA

Fuente: Reproducido de referencia <sup>36</sup>

Datos del registro ACACIA australiano,<sup>8</sup> que incluyó a 2559 pacientes de 39 centros, van en la misma dirección. Los pacientes >75 años fueron los que mayor beneficio pronóstico al año obtuvieron de la estrategia invasiva, a pesar de recibirla en menor proporción que sus homólogos más jóvenes.

Además, este beneficio parece ser consistente también en los pacientes más ancianos. Recientemente Couture et al <sup>203</sup> analizan los datos del registro AMI-OPTIMA canadiense que incluyó a 4569 pacientes de 24 centros con SCA. Encuentran que el mayor beneficio pronóstico del manejo invasivo lo experimentan los pacientes nonagenarios, a pesar de ser los que menos lo reciben. Por encima de los 90 años fue necesario optar por manejo invasivo en 8 pacientes para salvar una vida. El tipo de SCA no afectó a los resultados (Figura 65).

Además de la alta mortalidad tras un SCASEST, un alto porcentaje de los pacientes muy ancianos van a sufrir reingresos de causa cardiovascular. En nuestra serie, casi la mitad de los pacientes (el 48,8%) presentó un reingreso de causa cardiovascular en el seguimiento. Es destacable también que sólo un tercio de los pacientes (el 35,5%) estaban vivos y no habían reingresado por un evento cardiovascular mayor a los 3 años de seguimiento. También encontramos diferencias importantes en función del manejo. Los pacientes que recibieron manejo invasivo presentaron

menos IAM en el seguimiento (11,2 vs 19,5%), diferencias que rozan la significación, y mayor supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores (51,2 vs 23,7%,  $p<0,001$ ).

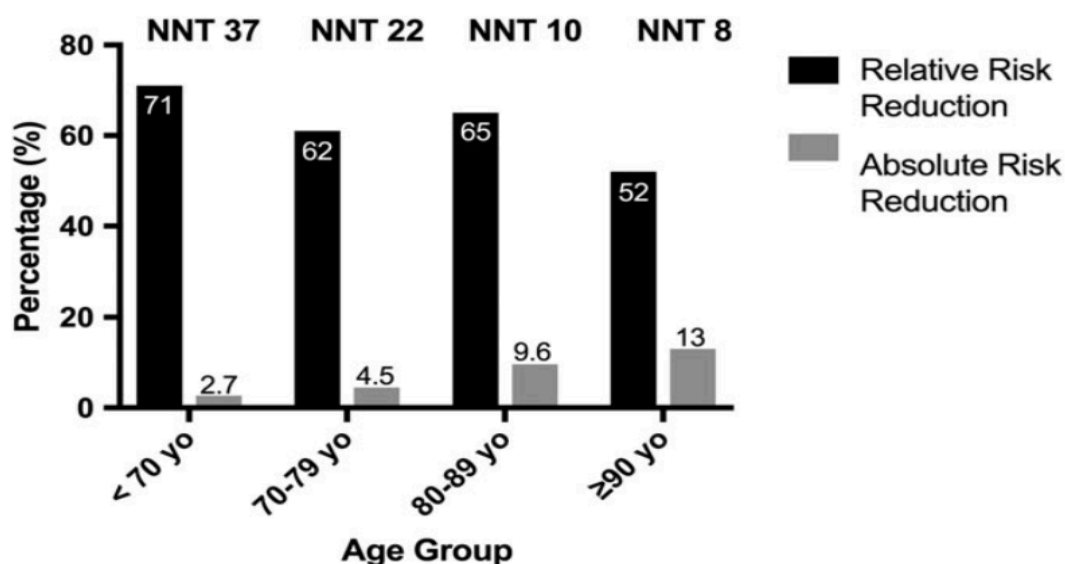


Figura 65: Reducción del riesgo de mortalidad con manejo invasivo en función de la edad  
Fuente: Reproducido de referencia <sup>203</sup>

Pocos son los estudios que evalúan las tasas de reingresos tras un SCA. Lopes et al analizan la supervivencia y los reingresos a un año de los pacientes >65 años de la cohorte CRUSADE en función de la edad.<sup>125</sup> Encuentran que más del 50% reingresan y más del 40% lo hacen por un motivo cardiovascular. Únicamente el 29,4% de los pacientes de 85 a 90 años y el 24,4% de los > 90 estaban libres de reingreso al año. Los pacientes >85 años tuvieron menos reingresos que los pacientes más jóvenes, aunque la mayor mortalidad de los más ancianos probablemente actúe como factor de confusión.

En cuanto a los reingresos por hemorragias, no encontramos diferencias, aunque si una tendencia a presentarlos en mayor proporción los pacientes manejados de forma invasiva (10,2 vs 7,8%). El escaso porcentaje de stents farmacoactivos utilizados en nuestra serie, probablemente haya hecho acortar el tiempo de doble antiagregación en un alto porcentaje, contribuyendo a disminuir las complicaciones hemorrágicas a largo plazo en el grupo manejado de forma invasiva. Acortar la duración de la doble antiagregación a 3-6 meses frente a 12

meses demostró disminuir las complicaciones hemorrágicas un 40% en un metaanálisis que incluyó a más de 32.000 pacientes de 10 estudios aleatorizados.<sup>204</sup>

## 6.8 Valor pronóstico de la estrategia invasiva

Hay pocos estudios que hayan evaluado específicamente el efecto de la estrategia invasiva en el pronóstico de los pacientes muy ancianos con SCASEST. En el año 2012 Savonitto et al presentaron el primer estudio aleatorizado llevado a cabo en pacientes ancianos (Italian-ACS)<sup>205</sup>, que definieron con un punto de corte de 75 años (edad media 81,8 años). De 645 pacientes elegibles, se incluyeron finalmente a 313 pacientes. Es de destacar que el motivo más frecuente por el que fueron excluidos fue la presencia de comorbilidad severa (Creatinina > 2,5, EPOC severo o cáncer entre otros). Se aleatorizaron 154 pacientes a una estrategia invasiva inicial frente 157 a estrategia conservadora, aunque realmente esta última era una estrategia invasiva selectiva, en la que el 29% recibió coronariografía por isquemia recurrente. De hecho, se revascularizaron el 56% del grupo invasivo frente al 23% del grupo conservador. No se encontraron diferencias en el objetivo primario de muerte, IAM, ingreso de causa cardíaca o hemorragias al año de seguimiento, aunque en un análisis posterior se observó beneficio de la estrategia invasiva rutinaria en los pacientes con troponina positiva (el 63% de la serie).

En el año 2016 Teng et al presentaron el estudio AFTER-EIGHTY, un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se incluyeron pacientes mayores de 80 años (edad media 84,8 años), comparando la estrategia invasiva con una estrategia conservadora estricta, en la que ningún paciente recibió coronariografía. A 3 años de seguimiento, se observó beneficio de la estrategia invasiva en el objetivo primario de muerte, IAM, ictus o necesidad de revascularización urgente. No hubo diferencia en las complicaciones hemorrágicas. Si comparamos los resultados con nuestra serie, llama la atención la diferencia de mortalidad. En el estudio After-Eighty la mortalidad hospitalaria fue del 4,2%, frente al 8,8% de nuestros pacientes, y a los 3 años de seguimiento habían fallecido el 26% de los pacientes, frente al 48% de nuestra serie. Esta diferencia no sorprende si nos fijamos en el diferente perfil de los pacientes, con menos edad, menos comorbilidad (59% HTA, 16,8% DM, 9% EPOC, 4% depresión, valores de creatinina medios de 1,1 frente a 1,4) y un perfil de

riesgo sensiblemente menor que nuestros pacientes (puntuación media en la escala GRACE 138 frente a 178, un 26% se presentaban con ICC al ingreso frente al 42%). Es destacable que, de 4187 pacientes evaluados inicialmente, fueron incluidos únicamente 457 (el 23%). Los motivos fundamentales de exclusión fueron la “esperanza de vida limitada” o “razones logísticas”. Esto hace pensar en un más que probable sesgo de selección que limita la generalización de los resultados a los pacientes ancianos con comorbilidad.

Finalmente, en el año 2016, Sanchís et al presentaron el MOSCA <sup>206</sup>, un pequeño estudio multicéntrico y aleatorizado que incluyó a pacientes mayores de 70 años, con el requisito de que debían tener al menos dos comorbilidades de las siguientes: Enfermedad vascular periférica, ictus, anemia, EPOC, insuficiencia renal o demencia. Se incluyeron 106 pacientes con una edad media de 82 años, aleatorizados a estrategia invasiva rutinaria (100% recibieron coronariografía), frente a invasiva selectiva (20% recibieron coronariografía). Aunque menos ancianos que nuestros pacientes, es la serie que más se asemeja a la nuestra en comorbilidad (índice de Charlson del grupo manejo conservador de 3,6 vs 3,3 en nuestra serie), y en mortalidad a largo plazo (45% a 2,5 años frente a 48% a 3 años en nuestros pacientes). Es destacable que se excluyeron a los pacientes que presentaban cambios dinámicos en ST en la presentación, o con presencia de otra patología cardíaca diferente de cardiopatía isquémica. La estrategia invasiva demostró mejoría en el objetivo de muerte o isquemia a un plazo de 3 meses, pero este efecto se diluía a largo plazo, sin encontrar diferencias a 2,5 años de seguimiento. Los autores reconocen que el pequeño tamaño de la muestra y la escasa potencia estadística pueden ser la causa de la ausencia de diferencia pronóstica a largo plazo. Los mismos autores están llevando a cabo un nuevo estudio que se encuentra en fase de reclutamiento, el MOSCA-FRAIL,<sup>207</sup> con mayor tamaño muestral y en el que se valoran además datos de fragilidad, que creemos puede aportar información valiosa.

Los ensayos aleatorizados se consideran como el diseño con mejor calidad de evidencia para establecer la eficacia de una intervención. Sin embargo, una limitación de estos estudios es la generalización de los resultados a la población (validez externa). Por eso es importante analizar el efecto de la intervención en la población real mediante estudios observacionales.<sup>208</sup> El problema de estos últimos

es que la asignación de la intervención no se realiza de forma aleatoria, y por tanto puede haber un sesgo de selección que haga que el efecto observado de la intervención se deba a las diferencias en las características basales, y no a la intervención en sí. Para minimizar este sesgo se ha propuesto la metodología del *propensity score*, descrita como una forma análoga a los estudios aleatorizados de obtener evidencia, utilizando datos observacionales.<sup>209</sup>

En nuestro estudio, como se ha comentado ampliamente, los dos grupos de pacientes se diferenciaban en características que afectan al pronóstico. Los pacientes manejados de forma conservadora tenían más edad, más comorbilidad y más características de riesgo en la presentación, por lo que era esperable que este grupo tuviese un peor pronóstico, como así fue. Tras el emparejamiento mediante *propensity score*, las características previamente descritas quedaron bien equilibradas entre los dos grupos. El uso de la estrategia invasiva se asoció a mayor supervivencia y a mayor supervivencia libre de ECAM a 3 años de seguimiento.

Bauer et al utilizan una metodología similar a nuestro estudio con datos del registro alemán de SCA. Analizan a 1936 pacientes > 75 años, 1005 manejados de forma invasiva y 931 manejados de forma conservadora estricta. Los resultados son superponibles a los nuestros. Tras el ajuste por las características basales, que consistió fundamentalmente en factores de riesgo cardiovascular y antecedentes cardiovasculares, los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos a un año de seguimiento. La principal limitación de este estudio es que no tuvieron en cuenta para el ajuste variables referentes a la comorbilidad, ni características de la presentación, como elevación de marcadores, insuficiencia cardiaca o cambios eléctricos, que han demostrado tener valor pronóstico independiente en pacientes con SCASEST. Además, comparando con nuestra serie, los pacientes eran más jóvenes. De hecho, no hubo ningún paciente > 85 años en el grupo manejado de forma invasiva (rango 75-82 años), por lo que no sería correcta la generalización de los resultados al grupo de más ancianos. No obstante, el manejo de los pacientes es muy similar a nuestra serie, con un 65% de pacientes revascularizados en el grupo manejado de forma invasiva (68% en nuestra serie), y un bajo uso de Clopidogrel en el grupo manejado de forma conservadora (22%, frente al 22,8% en nuestra serie). Únicamente se diferencian en una mayor proporción de pacientes con

revascularización quirúrgica (9,8%). Las complicaciones hospitalarias también son muy similares: mortalidad en el grupo conservador 12,5% vs 11,7%, en el grupo invasivo 6% vs 5%, ictus en el grupo conservador 2,8 vs 3,1%, en el grupo invasivo 1,1 vs 1%, necesidad de transfusión en el grupo conservador 5,8 vs 7,9%, en el grupo invasivo 8,8 vs 8,3%. A un año de seguimiento la mortalidad en el grupo invasivo fue del 10,7% frente al 13,3% en nuestra serie, y en el grupo conservador del 27,9%, frente al 34,1% en nuestra serie. Los autores concluyen que el alto perfil de riesgo de los pacientes de la vida real comparado con los ensayos parece que les hace obtener todavía mayor beneficio del uso de la estrategia invasiva.

Recientemente (2018) Chen et al<sup>210</sup> obtienen resultados similares en una serie de 491 pacientes > 70 años (edad media 83 años) de un centro de Goteborg, aunque incluyen en el análisis a 180 pacientes con SCACEST. La mortalidad a 3 años fue del 36,7% en el grupo manejado de forma invasiva (31,6% en nuestra serie) y 57,3% en el grupo conservador (61,7% en nuestra serie). Los resultados se mantienen en los 296 pacientes emparejados según un modelo de *propensity score* en el se incluyen algunas comorbilidades (anemia, EPOC, ictus, IRC, cáncer), pero en el que faltan datos referentes a la presentación (cambios en ST, ICC, escalas de riesgo, etc). No se comparan tampoco otras complicaciones isquémicas ni hemorrágicas.

## 6.9 Análisis de subgrupos

En estudios previos se ha intentado caracterizar a los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida de la estrategia invasiva.

O'Donoghue et al,<sup>75</sup> en un metaanálisis que incluyó ocho estudios que comparaban la estrategia invasiva rutinaria frente a la conservadora, encontraron que el beneficio de la estrategia invasiva se concentraba en todos los varones y en las mujeres sólo con troponina positiva.

Un subestudio del ensayo OASIS 5, que comparaba Fondaparinux frente a Enoxaparina en pacientes con SCASEST, no encontró beneficio de la estrategia invasiva rutinaria en el grupo de 184 mujeres incluidas.<sup>211</sup>

Fox et al en un metaanálisis de estudios que comparaban la estrategia invasiva frente a la conservadora, encontraron mayor beneficio en los pacientes con mayor riesgo en la escala GRACE.<sup>76</sup>

En el estudio aleatorizado italiano que incluyó a pacientes ancianos<sup>205</sup> los que se beneficiaron de la estrategia invasiva fueron aquellos con troponina positiva.

En el estudio aleatorizado AFTER-EIGHTY<sup>212</sup>, en el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 90 años se observó una dilución del beneficio del manejo invasivo, por lo que los autores concluyen que no pueden asegurar beneficio por encima de esta edad.

En nuestro estudio los pacientes que se beneficiaron en mayor medida del manejo invasivo fueron los que tenían la troponina positiva, aquellos con mayor puntuación en la escala GRACE y aquellos con mayor comorbilidad (índice de Charlson  $\geq 3$ ), aunque la escasa potencia estadística por el pequeño tamaño muestral tras el emparejamiento hace que haya que tomar estas conclusiones con precaución.

## 6.10 Validación de las escalas de riesgo

Los scores de riesgo han demostrado superioridad al juicio clínico en la evaluación del riesgo individual de los pacientes.<sup>213,214</sup> Los scores GRACE y TIMI han sido los más estudiados, y ambos son los recomendados por las guías americanas de práctica clínica.<sup>47</sup> Las guías europeas recomiendan el uso del score GRACE sobre el TIMI por sus mejores datos de validación.<sup>37</sup>

El score **GRACE** se creó en 2003 inicialmente para predecir mortalidad y mortalidad e IAM durante el ingreso, a partir de los datos de 11389 pacientes con SCASEST del registro GRACE con una edad media de 66 años.<sup>51</sup> Posteriormente se creó un modelo para la predicción de muerte o muerte e IAM a los 6 meses con 21688 pacientes, incluyendo los mismos ítems que el original, pero asignando diferente ponderación a cada variable y añadiendo el uso de manejo invasivo durante el ingreso.<sup>215</sup> Ambos modelos han sido ampliamente validados en diferentes poblaciones, mostrando tener la mejor capacidad de los scores disponibles para discriminar eventos hospitalarios y a largo plazo, tanto en pacientes manejados de forma invasiva como conservadora. (Tabla 28) Sin embargo, los datos de validación en población muy anciana son muy escasos y se centran únicamente en predecir mortalidad durante la hospitalización.

Faustino et al (2014) validan el score GRACE para mortalidad hospitalaria en 544 pacientes > 80 años (edad media 84 años) del registro portugués de SCA, en el que el 59% recibieron manejo invasivo, encontrando un *estadístico C* de 0,75.<sup>108</sup>

Vasalli et al (2015) validan el score GRACE en 114 pacientes mayores de 75 años (edad media 79,6 años) manejados todos ellos de forma invasiva, obteniendo un *estadístico C* de 0,80 para mortalidad hospitalaria.<sup>216</sup>

Recientemente Cerqueira et al (2018) realizan la validación en una cohorte de 173 pacientes mayores de 80 años (edad media 85 años, 39% con estrategia invasiva), obteniendo incluso mayor capacidad para discriminar mortalidad hospitalaria que los más jóvenes (*estadístico C* 0,86 vs 0,83).<sup>217</sup>

En nuestra cohorte, el score GRACE mostró una capacidad discriminativa excelente para mortalidad hospitalaria, especialmente en el grupo manejado de forma invasiva (*estadístico C* 0,93). La capacidad discriminativa de muerte a 3 años fue buena (0,72), comportándose mejor en la cohorte con manejo conservador (0,67 vs 0,59). En general el score se comportó mejor para la predicción de mortalidad que para el evento combinado de muerte o ECAM, salvo en el caso del pronóstico intrahospitalario en los pacientes manejados de forma conservadora.

En nuestra serie con especial alto riesgo y una puntuación media de la escala GRACE elevada, el valor de la escala que mostró mejor rendimiento para discriminar mortalidad hospitalaria fue 196 puntos (sensibilidad 87% y especificidad 78%). En el caso de la mortalidad a 3 años el valor con mejor rendimiento fue 188 puntos (sensibilidad 84,2% y especificidad 70,8%).

El **TIMI** risk score fue desarrollado en el estudio TIMI 11B, que evaluaba el uso de Enoxaparina frente a heparina no fraccionada en el SCASEST, con el objetivo de predecir la ocurrencia de muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente a los 14 días.<sup>45</sup> La edad media del estudio era de 65 años (rango 56-73). La principal ventaja del score es la simplicidad de su cálculo, pero la capacidad para discriminar eventos en el SCASEST es menor que otros scores. Para la validación del score se utilizó la cohorte del estudio ESSENCE, obteniendo un *estadístico C* de 0,74 para discriminar evento. Sin embargo, la validación en cohortes comunitarias arrojó peores datos.



**Tabla 28: Estudios de validación de la escala GRACE**

<b>Cohorte</b>	<b>N</b>	<b>Edad</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Estadístico C</b>
<b>MINAP</b> <sup>218</sup>	85771	68,9 ± 13,8	Muerte hospitalaria	0,80
			Muerte 6 meses	0,80
<b>ACS-1</b> <sup>219</sup>	2925	66 (57-75)	Muerte hospitalaria	0,83
<b>ACS-2</b> <sup>213</sup>	1728	67 (56-75)	Muerte hospitalaria	0,81
			Muerte a 1 año	0,79
<b>EFFECT</b> <sup>220</sup>	5812	68,2 (56,6-77,4)	Muerte a 6 meses	0,78
			Muerte a 1 año	0,78
<b>Tang et al</b> <sup>221</sup>	1057	64,9 ± 12,6	Muerte a 6 meses	0,81
			Muerte a 1 año	0,82
			Muerte a 2 años	0,81
			Muerte a 3 años	0,81
			Muerte a 4 años	0,80
<b>Raposeiras et al</b> <sup>214</sup>	4497	68,1 ± 13	Muerte hospitalaria	0,90
<b>Cerqueira et al</b> <sup>217</sup>	173	85 ± 3,7	Muerte hospitalaria	0,86
<b>Vassalli et al</b> <sup>216</sup>	114	79,6 ± 4,1	Muerte a 30 días	0,80
<b>Faustino et al</b> <sup>108</sup>	544	84 ± 4	Muerte hospitalaria	0,75

Singh et al utilizaron una cohorte de Rochester de 1269 pacientes, 717 con SCASEST, con una edad media de 68 años. El *estadístico C* tanto para muerte como para muerte e IAM a 28 días fue de 0,59.<sup>222</sup>

Yan et al compararon la capacidad de los scores PURSUIT, GRACE y TIMI para predecir mortalidad intrahospitalaria en la cohorte del registro canadiense ACS (1728 pacientes con SCASEST), en la que no había ningún paciente mayor de 75 años (edad media del registro 67 años, rango 56 a 75 años). El *estadístico C* del score TIMI fue de 0,69.<sup>213</sup>

Aragam et al comparan la capacidad para predecir mortalidad hospitalaria y a los 6 meses de los scores TIMI y GRACE en una cohorte de 3451 pacientes, 2753 con SCASEST. El 50% de los pacientes tenían más de 65 años. Ambos índices mostraron buena capacidad discriminativa en el caso del SCACEST (estadísticos C de 0,83 y 0,84 respectivamente). Sin embargo, en el caso del SCASEST el score TIMI perdía capacidad discriminativa (*estadístico C* de 0,54 para predecir mortalidad intrahospitalaria).<sup>49</sup>

Araujo et al compararon los scores TIMI, GRACE y PURSUIT en una serie de 460 pacientes con SCASEST con edad media de 63 años (sólo el 21% eran mujeres), y evalúan la interacción de los scores con la revascularización. El score TIMI es el que peor discriminó la ocurrencia de mortalidad e IAM tanto a 30 días (*estadístico C* 0,55), como al año (*estadístico C* 0,58). El score TIMI fue el único que no obtuvo diferencias al evaluar el beneficio de la revascularización en función del riesgo. Los scores GRACE y PURSUIT, con aceptable capacidad predictiva (*estadístico C* para eventos al año de 0,71 y 0,63 respectivamente), mostraron una interacción positiva con la revascularización, con mayor beneficio en los pacientes de más riesgo.<sup>48</sup>

En nuestro conocimiento no hay datos en la literatura sobre la validación del score TIMI en población muy anciana. En nuestros pacientes los resultados son congruentes con lo descrito en población más joven. El score presentó una capacidad para discriminar eventos durante el ingreso muy baja, excepto para predecir mortalidad en el caso de los pacientes manejados de forma invasiva, que fue aceptable (*estadístico C* 0,62).

La escala **CRUSADE** se desarrolló a partir de la cohorte de 71277 pacientes con SCASEST del registro homónimo, con una edad mediana de 67 años, y fue validada en una cohorte de 17857 pacientes del mismo registro, mostrando buena capacidad para discriminar hemorragias mayores durante el ingreso, sobre todo en el grupo manejado de forma invasiva (*estadístico C* 0,73 vs 0,68 en manejo conservador).<sup>56</sup> Es destacable que esta escala no incorpora la edad como variable predictora, a pesar de haber demostrado ser un factor de riesgo de sangrado en múltiples estudios. Por eso tiene especial relevancia comprobar cómo se comporta en población anciana, a pesar de lo cual hay muy pocos estudios que lo hayan analizado.

Abu-Assi et al validan la escala en una cohorte de 782 pacientes con SCASEST con una edad media de 69 años, encontrando muy buena capacidad predictiva global para hemorragia intrahospitalaria, sin encontrar diferencias en el subgrupo de mayores de 75 años (*estadístico C* 0,80).<sup>223</sup> El único subgrupo en el que no se comportó bien fue en aquellos manejados de forma conservadora que recibían al menos 2 antiagregantes (*estadístico C* 0,56).

Arizá-Solé et al <sup>109</sup> evalúan específicamente la escala en 369 pacientes > 75 años y la comparan con los <75 años, encontrando peor capacidad discriminativa en

los mayores (*estadístico C* 0,63 vs 0,81). Los autores argumentan como posible explicación a las diferencias respecto a la serie de Abu-Assi que el riesgo de sangrado en su serie era sensiblemente menor (puntuación media en CRUSADE 23 vs 30 y hemorragias hospitalarias 4,3% vs 9,2%).

Faustino et al <sup>108</sup> evalúan la capacidad de la escala para predecir hemorragias con la definición GUSTO en 544 pacientes > 80 años (edad media 84 años, 59% manejados de forma invasiva) encontrando baja capacidad discriminativa (*estadístico C* 0,51). Es de destacar que la definición GUSTO precisa de mayor severidad para ser considerada hemorragia mayor.<sup>190</sup>

En nuestra serie la escala se comportó mal para predecir hemorragias TIMI durante el ingreso (*estadístico C* 0,58), pero bien para predecir necesidad de transfusión (*estadístico C* 0,73), objetivo que se acerca más a la definición CRUSADE de hemorragia mayor. Es destacable que en nuestra serie la escala se comportó mejor en los pacientes manejados de forma conservadora, al contrario de lo descrito en otras series. Una posible explicación a esto es que la mayoría de nuestros pacientes del grupo conservador (78%) recibieron un único antiagregante. Como se ha expuesto, donde la escala ha demostrado comportarse peor es en el escenario de los pacientes manejados de forma conservadora que reciben dos antiagregantes.<sup>223</sup>

La escala CRUSADE se elaboró para predecir hemorragias durante la hospitalización, pero su rendimiento se ha evaluado también a largo plazo, mostrando en general peor capacidad predictiva. Nuevamente faltan estudios en la literatura que exploren esta escala a largo plazo en población muy anciana.

Costa et al <sup>224</sup> en la cohorte del estudio PRODIGY que incluyó a 1946 pacientes (edad media de 69 años) todos ellos revascularizados, encuentran una aceptable capacidad de predicción de hemorragia TIMI (*estadístico C* 0,68) a 2 años de seguimiento.

Garay et al <sup>225</sup> evaluaron la escala en una cohorte de 1489 pacientes con SCA (edad media 62 años), observando una pobre capacidad para predecir hemorragias a 1 año. (*estadístico C* 0,58).

En nuestra serie el rendimiento para predecir ingresos por hemorragia a 3 años fue similar a ésta última serie (*estadístico C* 0,58), algo mejor en los pacientes manejados de forma invasiva (*estadístico C* 0,60).

### **6.11 Aportación del estudio y futuras líneas de investigación**

El presente estudio nos permite sacar conclusiones prácticas para la toma de decisiones en el manejo de los pacientes muy ancianos que ingresan con SCASEST. En primer lugar, podemos afirmar que la edad avanzada no puede en ningún caso ser el motivo para negar el manejo invasivo a los pacientes. En este estudio se demuestra que su uso en ellos es factible, tiene un bajo porcentaje de complicaciones y mejora su pronóstico de forma importante.

No obstante, el espectro de riesgo de los ancianos es muy amplio, y no todos se beneficiarán del abordaje invasivo, por lo que la estratificación del riesgo al ingreso es un paso fundamental para tomar la decisión del tipo de manejo. Los datos del presente estudio permiten afirmar que la escala GRACE resulta de gran utilidad en la predicción de mortalidad en estos enfermos, y que puede servir de guía de cara a la toma de decisiones, orientando preferentemente para manejo invasivo a aquellos que tienen más puntuación en la escala, ya que se beneficiarán en mayor medida. Podemos afirmar también que la presencia de alta comorbilidad es un factor que confiere todavía mayor beneficio a la estrategia invasiva, por lo que no debería ser un motivo que oriente a manejo conservador. En base a los resultados de nuestro estudio se propone en la Figura 66 un algoritmo que puede servir como guía de actuación en el manejo de los pacientes ancianos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que este algoritmo está basado en información obtenida a partir del análisis de subgrupos con escasa potencia estadística, por lo que debe de ser considerado como información generadora de hipótesis. Sería deseable contar con estudios prospectivos que incluyan a todos los pacientes ancianos sin exclusión, y que además incorporen datos sobre fragilidad y otros síndromes geriátricos, aspectos que pueden tener un importante papel en el pronóstico de estos enfermos. Esto nos permitiría definir con mayor precisión aquellos pacientes que se benefician de una estrategia invasiva.

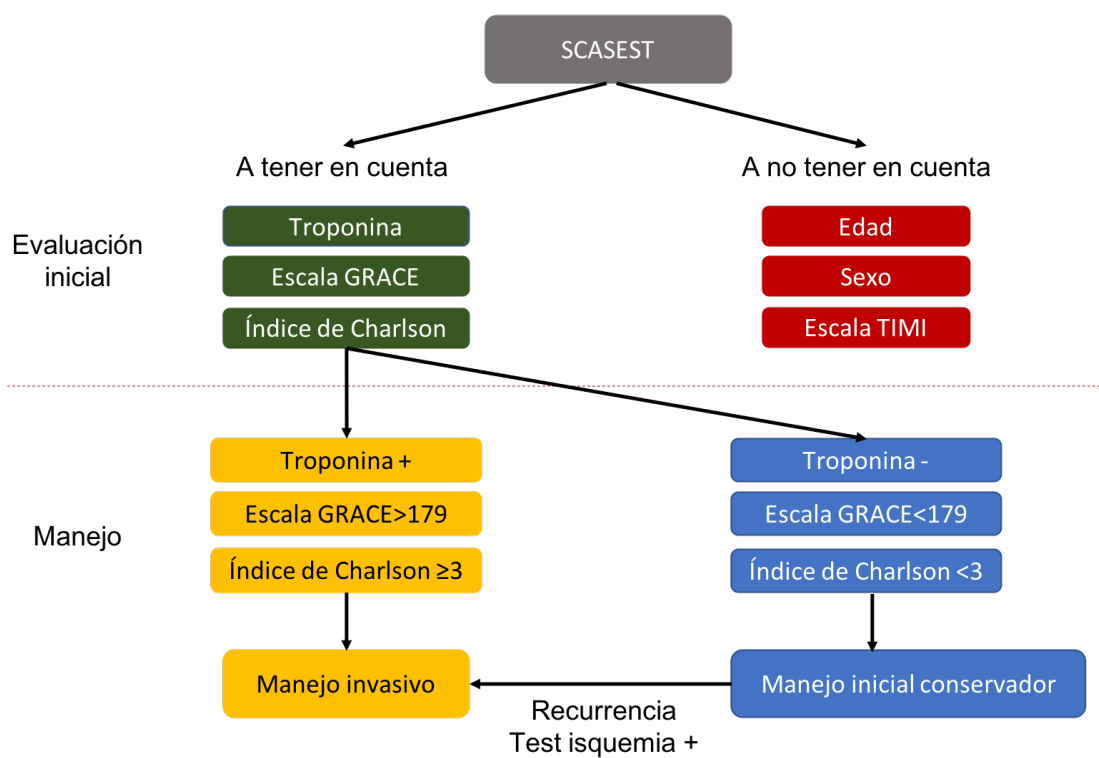


Figura 66: Propuesta de algoritmo de manejo



## **7 LIMITACIONES**





Una limitación inherente a los estudios observacionales, al no existir asignación aleatoria del tratamiento, es la posibilidad de que existan sesgos. En nuestro estudio se apreció un importante sesgo de selección a la hora de indicar manejo invasivo, encontrando diferencias importantes en variables que afectan al pronóstico. Para minimizar ese sesgo se realizó un ajuste mediante la metodología del *propensity score*, pero es posible que no haya sido totalmente eliminado por no haber registrado variables que puedan tener valor pronóstico. En este sentido, y dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no ha sido posible registrar variables referentes a la fragilidad, que han demostrado tener valor pronóstico independiente en la población anciana con cardiopatía isquémica.<sup>166</sup> Cabe la posibilidad de que estas variables se distribuyan de forma diferente entre los dos grupos, lo que generaría un sesgo en el resultado. No obstante, se ha hecho un esfuerzo por recoger de forma exhaustiva variables referentes a la comorbilidad, que tienen mucha relación con la fragilidad (como la demencia, hemiplejía, depresión, índice de Charlson, etc).

Otra limitación importante es el escaso número de pacientes, sobre todo después del emparejamiento. No obstante, a pesar de ello se encontraron diferencias significativas en el seguimiento a medio plazo similares a las de estudios con pacientes más jóvenes.

El hecho de que sea un estudio realizado en un único centro terciario con disponibilidad de servicio de hemodinámica y con un manejo relativamente homogéneo de los pacientes, hace que la generalización de los resultados a otros hospitales sin hemodinámica o con modelos de tratamiento diferentes deba hacerse con precaución.

Otra de las limitaciones es que la decisión de optar por manejo invasivo fue más frecuente en los últimos años del estudio. Es posible que en este tiempo haya habido avances en el tratamiento que favorezcan al grupo invasivo. Sin embargo, se ajustó por el año de ingreso en el modelo de regresión de *Cox* y no se modificó la relación entre el manejo invasivo y el pronóstico.

Los pacientes del grupo invasivo recibieron tratamiento con Clopidogrel y doble antiagregación en mucha mayor proporción. Existe la posibilidad de que esto haya influido en el mejor pronóstico observado en este grupo.

Finalmente, los resultados de validación de las diferentes escalas de riesgo están igualmente sujetos a las limitaciones propias de un estudio retrospectivo con tamaño de muestra pequeño.

## **8 CONCLUSIONES**



1. Los pacientes muy ancianos que ingresan con SCASEST son un subgrupo con mucha comorbilidad y un riesgo especialmente elevado. En nuestra serie el 97,8% de los pacientes se clasificaron en la categoría de moderado o alto riesgo según el score GRACE.
2. A pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan la realización de coronariografía en estos pacientes, sólo se realizó a un 44% de nuestra serie, lo que confirma la discriminación que sufren los pacientes muy ancianos para tratamientos invasivos.
3. En contra de lo recomendado, se seleccionaron para manejo invasivo a aquellos con un perfil de riesgo menor (menor puntuación en la escala GRACE, menor porcentaje de troponina positiva y menor clase Killip en el momento de la presentación). También observamos en nuestra serie un sesgo por parte de los médicos a seleccionar para manejo conservador a las mujeres y a los pacientes más ancianos y con mayor comorbilidad.
4. Los pacientes manejados de forma conservadora recibieron también en menor medida otras pruebas y tratamientos recomendados por las guías, como realización de ecocardiogramas, o tratamiento con estatinas o antiagregantes.
5. En los pacientes manejados de forma invasiva se observó una enfermedad coronaria extensa y compleja. Se llevó a cabo revascularización en el 68%, que fue exitosa en el 94%, con escasas complicaciones relacionadas con el procedimiento.
6. Se observaron importantes diferencias en la mortalidad hospitalaria y en el pronóstico a 3 años entre los dos grupos. Los pacientes manejados de forma conservadora tuvieron muy mal pronóstico, con una mortalidad hospitalaria del 11,7%, y una probabilidad acumulada de fallecer a los 3 años del 65,4%, frente al 5% y 35,9% respectivamente del grupo manejado de forma invasiva.

7. Tras el ajuste por las características basales, el manejo invasivo se asoció con mejor supervivencia y supervivencia libre de ECAM a 3 años de seguimiento.
8. El manejo invasivo no se asoció con más complicaciones hemorrágicas ni durante el ingreso ni en el seguimiento.
9. El mayor beneficio de la estrategia invasiva lo obtuvieron los pacientes con troponina positiva, aquellos con puntuación en la escala GRACE mayor y aquellos con más comorbilidad.
10. De las escalas propuestas para estratificar el riesgo en el SCASEST, la escala GRACE al ingreso resultó ser la más precisa, con una excelente capacidad discriminativa para predecir mortalidad durante la hospitalización tanto en el grupo de manejo invasivo como en el grupo de manejo conservador. Por el contrario, la escala TIMI tuvo una baja capacidad discriminativa en nuestra serie.
11. La escala CRUSADE presentó una buena capacidad discriminativa para la necesidad de transfusión durante el ingreso, especialmente en los pacientes manejados de forma conservadora.

## **9 REFERENCIAS**





1. Institute for Health Metrics Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). (2014). Disponible en: <http://www.healthdata.org/gbd>. (Acceso: enero 2019)
2. Marrugat J, Elosua R, Covas MA, Fitó M, Schröder H. Registre Gironí del Cor. Estudio REGICOR en las comarcas de Girona 1978-2008. Barcelona: *Direcció General de Planificació i Avaluació*. 1-105 (2008). Disponible en: <https://regicor.cat/es>.
3. Dégano I R, Elosua R, Marrugat, J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol* 66, 472-481 (2013).
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go A S, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 131, 434-441 (2015).
5. Savonitto S, Morici N, De Servi S. El tratamiento de síndromes coronarios agudos de ancianos y pacientes con comorbilidades. *Rev Esp Cardiol* 67, 564-573 (2014).
6. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A *et al*. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *European Heart Journal* 27, 789-795 (2006).
7. Khandelwal, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB *et al*. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging* 16, 732-735 (2012).
8. Malkin CJ, Prakash R., Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2, e000540-e000540 (2012).
9. Marrugat J, Elosua R., Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 55, 337-346 (2002).
10. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P *et al*. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis (2012).
11. Weidinger F, Kerneis M, Cosentino F, Cremonesi A, Ferrari R, Kownator S *et al*. EURO observational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *European Heart Journal* 37, ehv437-160 (2015).
12. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *European Heart Journal* 36, 2696-2705 (2015).

13. Defunciones según la causa de muerte Año 2012. *Instituto Nacional de Estadística* Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>. (Acceso: Enero 2019)
14. Instituto Nacional de Estadística. Las 15 causas de muerte más frecuentes en España. Año 2012. Disponible en: <https://public.tableau.com/views/CAUSAS-DEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&:embed=true>. (Acceso: enero 2019)
15. Ferreira-González, I. Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E *et al.* MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) Study. General Findings. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 61, 803–816 (2008).
16. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N *et al.* Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol* 68, 98–106 (2015).
17. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 116, e148–304 (2007).
18. Definición de Ateroma. Real academia de la lengua española. Diccionario de la lengua española (internet). Disponible en: <https://www.rae.es>. (Acceso: Enero 2019)
19. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *New England Journal of Medicine* 314, 488–500 (1986).
20. Epstein FH, Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 326, 242–250 (1992).
21. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW *et al.* Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 25(12):1077-82 (2004).
22. Sinclair H, Bourantas CH, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian. OCT for the identification of Vulnerable Plaque in Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8:198-209(2015).

23. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship Between Coronary Artery Remodeling and Plaque Vulnerability. *Circulation* 105, 939–943 (2002).
24. Lavra F, De Cecco CN, Varga-Szemes A, De Santis D, Albrecht MH, Lesslie VW *et al.* New Imaging Techniques for Atherosclerotic Plaque Characterization. *Current Radiology Reports* 5:55 (2017).
25. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM *et al.* In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal* 35, 639–647 (2014).
26. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’. *European Heart Journal* 155, ehv349–4 (2015).
27. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists’ view. *European Heart Journal* 34, 719–728 (2012).
28. Braunwald, E. Coronary Plaque Erosion. *JACC: Cardiovascular Imaging* 6, 288–289 (2013).
29. Kanwar SS, Stone GW, Singh M, Virmani R, Olin J, Akasaka T *et al.* Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture. *Nat Rev Cardiol* 13(5):257-65 (2016).
30. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *European Heart Journal* 36, 472–474 (2015).
31. Benedek TH, Gyöngyösi M, Benedek I. Multislice Computed Tomographic Coronary Angiography for Quantitative Assessment of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Canadian Journal of Cardiology* 29, 364–371 (2013).
32. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J *et al.* Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JCMG* 6, 448–457 (2013).
33. Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH *et al.* Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *European Heart Journal* 124, ehw188–8 (2016).
34. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. *Circulation* 127, 2452–2457 (2013).
35. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB *et al.* On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, 1–223 (2012).

36. Kochar A, Chen AY, Sharma PP, Pagidipati NJ, Fonarow GC, Cowper PA *et al.* Long-Term Mortality of Older Patients With Acute Myocardial Infarction Treated in US Clinical Practice. *J Am Heart Assoc* 7, 1–16 (2018).
37. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller CH, Valgimigli M, Andreotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 37, 267–315 (2016).
38. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 55:1403–1415 (2010).
39. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G *et al.* Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 41, 905–915 (2003).
40. Tan N, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA *et al.* Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 166, 290–297 (2013).
41. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller Ch, Lindahl B, Blankenberg S *et al.* How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal* 33, 2252–2257 (2012).
42. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, *et al.* One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Arch Intern Med* 172, 1211–8 (2012).
43. Steg PG, Fitzgerald G, Fox KAA. Risk Stratification in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Troponin Alone Is not Enough. *AJM* 122, 107–108 (2009).
44. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL *et al.* Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 101, 2557–2567 (2000).
45. Antman EM, Cohen, Bernink P, McCabe, Horacek T, Papuchis G *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284, 835–842 (2000).
46. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA *et al.* A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *The Lancet* 358, 1571–1575 (2001).
47. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D,

- Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 130:e344–e426 (2014).
48. De Araújo-Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes, R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European Heart Journal* 26, 865–872 (2005).
  49. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Ki J, Fox KAA, Goodman SH *et al.* Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores. *PLoS ONE* 4, e7947–9 (2009).
  50. The GraceScore 2.0 Calculator (internet) Disponible en: [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html)
  51. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP *et al.* Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 163(19):2345-53 (2003).
  52. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *WJC* 6, 1140–10 (2014).
  53. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ. *et al.* Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *European Heart Journal* 28, 1936–1945 (2007).
  54. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ *et al.* A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 2556–2566 (2010).
  55. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M *et al.* Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 1, 222–231 (2012).
  56. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK. *et al.* Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 119, 1873–1882 (2009).
  57. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71–86 (2002).
  58. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 361, 1045–1057 (2009).

59. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *European Heart Journal* 23, 1441–1448 (2002).
60. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *The Lancet* 355, 1936–1942 (2000).
61. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med* 354(14):1464-76 (2006).
62. FUTURA/OASIS-8 Trial Group, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 304, 1339–1349 (2010).
63. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 168, 915–921 (2013).
64. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350, 1495–1504 (2004).
65. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 372, 2387–2397 (2015).
66. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med* 325, 293–302 (1991).
67. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 308, 1340–1349 (2012).
68. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348(14):1309-21(2003).
69. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 158, 261–270 (2013).
70. Kastritis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-

- elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 32, 32–40 (2010).
71. The Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III B investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 89, 1545–1556 (1994).
  72. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG *et al.* Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *New England Journal of Medicine* 338, 1785–1792 (1998).
  73. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S. *et al.* A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 32, 596–605 (1998).
  74. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 1319–1325 (2006).
  75. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ *et al.* Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 300, 71–80 (2008).
  76. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG *et al.* Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 2435–2445 (2010).
  77. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A *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. *European Heart Journal* 29, 1275–1282 (2007).
  78. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T *et al.* Use of Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is a Major Determinant of Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 893–902 (2012).
  79. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD *et al.* Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *European Heart Journal* 33, 630–639 (2012).

80. Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J *et al*. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart* 92, 1571–1576 (2006).
81. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat N, Martí H y Heras M, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) study]. *Rev Esp Cardiol* 58, 244–252 (2005).
82. Definición de anciano, na. Real academia de la lengua española. Diccionario de la lengua española (internet). Disponible en: <https://www.rae.es>. (Acceso: Febrero 2019)
83. Kowal P, Dowd JE. Definition of an older person. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. Geneva: World Health Organization; 2001. Disponible en: <https://www.who.int/ageing/en> (Acceso: Febrero 2019)
84. Esperanza de Vida al Nacimiento por comunidad autónoma, según sexo (1448). *Instituto Nacional de Estadística*. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1448>. (Acceso: enero 2019)
85. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M *et al*. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 392, 2052–2090 (2018).
86. García-González JM. Contribuciones de la mortalidad cardiovascular a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009. *Rev Esp Cardiol* 66, 848–853 (2013).
87. Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19, 401–407 (2016).
88. Lubitz J, Cai L, Kramarow E, Lentzner H. Health, life expectancy, and health care expending among the elderly. *N Engl J Med* 349(11):1048-55 (2003).
89. Informe de hospitalización - CMBD – Registro de aetas. Informe resumen 2014 [Publicación en Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: [www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas-cmbdhome.htm](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas-cmbdhome.htm) (Acceso: enero 2019)
90. Población residente en España. Julio 2007. *Instituto Nacional de Estadística*. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9663>. (Acceso: enero 2019)



91. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *American Heart Journal* 111, 383–390 (1986).
92. Vázquez-Oliva, G. Zamora A, Ramos R, Martie R, Subirana I, Grau M *et al.* Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 71, 718–725 (2018).
93. Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñoz J, Vega S, López I *et al.* Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health* 9, 40 (2009).
94. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, *et al.* Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (GRACE). *American Heart Journal* 149, 67–73 (2005).
95. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW *et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part II. *Circulation* 115, 2570–2589 (2007).
96. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Foody JM *et al.* Evolution in Cardiovascular Care for Elderly Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 1479–1487 (2005).
97. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW *et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part I. *Circulation* 115, 2549–2569 (2007).
98. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White A *et al.* Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 126, 461–469 (2004).
99. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, AlMahmeed W, Singh R, Alsheikh-Ali AA *et al.* Atypical presentation of acute coronary syndrome: A significant independent predictor of in-hospital mortality. *Journal of Cardiology* 57, 165–171 (2011).
100. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *New England Journal of Medicine* 311, 1144–1147 (1984).
101. Grosmaître P, Le Vavasseur O, Yachouh E, Courtial Y, Jacobe X, Meyran S *et al.* Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments. *Archives of Cardiovascular Diseases* 106, 586–592 (2013).

102. Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Melão F, Henriques A, Borges A *et al.* Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: the EPIHeart cohort study. *BMJ Open* 8, e018798–13 (2018).
103. DeVon H, Vuckovic K, Burke LA, Mirzaei S, Breen K, Robinson N *et al.* What's the Risk? Older Women Report Fewer Symptoms for Suspected Acute Coronary Syndrome than Younger Women. *BioResearch Open Access* 7, 131–138 (2018).
104. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Perez-Crespillo A *et al.* Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 391, 572–580 (2018).
105. Stauder R, Bach V, Schruckmayr G, Sam I, Kemmler G. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clinical interventions in aging* 9, 1187–10 (2014).
106. Jaguszewski M, Ghadri J, Diekmann J, Bataiosu RD, Hellermann JP, Sarcon A *et al.* Acute coronary syndromes in octogenarians referred for invasive evaluation: treatment profile and outcomes. *Clin Res Cardiol* 104, 51–58 (2014).
107. Erthal F, Hossain A, Dorbala S, Shaw LJ, Di Carli MF, Merhige ME *et al.* Is There an Age When Myocardial Perfusion Imaging May No Longer Be Prognostically Useful? *Circulation: Cardiovascular Imaging* 11, 1–8 (2018).
108. Faustino A, Mota P, Silva J. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: Applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 33, 617–627 (2014).
109. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G *et al.* Efficacy of Bleeding Risk Scores in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 67, 463–470 (2014).
110. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383 (1987).
111. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47, 1245–1251 (1994).
112. Tseng LJ, Yu HY, Wang CH, Chi NH, Huang SC, Chou HW *et al.* Impact of Age-Adjusted Charlson Comorbidity on Hospital Survival and Short-Term Outcome of Patients with Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *JCM* 7, 313–13 (2018).
113. Tessier A, Finch L, Daskalopoulou SS, Mayo NE. Validation of the Charlson Comorbidity Index for Predicting Functional Outcome of Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 89, 1276–1283 (2008).

114. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V. *et al.* [Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction]. *Sociedad Española de Cardiología* 57, 842–849 (2004).
115. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O. *et al.* Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart* 100, 288–294 (2014).
116. Finn M, Green P. Influencia de la fragilidad del paciente en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 68, 653–656 (2015).
117. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59(3):255-63. 1–9 (2004).
118. Corti MC, Salive ME, Guralnik JM. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. *J Clin Epidemiol* 49, 519–526 (1996).
119. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M *et al.* Frailty Is Independently Associated With Short-Term Outcomes for Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 124, 2397–2404 (2011).
120. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 14, 447–450 (1996).
121. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety* 13, 57–65 (2013).
122. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293, 2126–2130 (2005).
123. Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G *et al.* Background, Incidence, and Predictors of Antiplatelet Therapy Discontinuation During the First Year After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation* 122, 1017–1025 (2010).
124. Luengo-Márquez C, Maicas-Martínez L, Navarro-González MJ, Romero-Rizos L. Justificación, concepto e importancia de los síndromes geriátricos. En *Tratado de Geriátrica para residentes*. Madrid: Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG) (2006). Disponible en <https://www.segg.es/tratado-geriatria/main.html>
125. Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Roe MT, *et al.* Cumulative Incidence of Death and Rehospitalization Among the Elderly in the First Year after NSTEMI. *AJM* 128, 582–590 (2015).

126. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G *et al*. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* 24, 1815–1823 (2003).
127. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV *et al*. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 141, 186–195 (2004).
128. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G *et al*. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 9, 1419–1434 (2016).
129. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Džavík V, Worthley M, Niemelä K, *et al*. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *American Heart Journal* 170, 880–886 (2015).
130. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM *et al*. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 294, 3108–3116 (2005).
131. US Food and Drug Administration. Guidelines for the Study of Drugs Likely to Be Used in the Elderly. Rockville, Md: *Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research* (1989).
132. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 286, 708–713 (2001).
133. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A *et al*. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 98, 207–213 (2012).
134. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 308, 81–106 (1994).
135. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK *et al*. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine* 345, 494–502 (2001).

136. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF. *et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5, 680–688 (2012).
137. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S. *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 357, 2001–2015 (2007).
138. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J *et al.* Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *European Heart Journal* 29, 1827–1833 (2008).
139. Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA *et al.* Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *American Heart Journal* 139, 0858–0866 (2000).
140. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366, 1622–1632 (2005).
141. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell' infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: The GISSI-3 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 27, 337–344 (1996).
142. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA *et al.* Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 149, 474–481 (2005).
143. Ferreira-González I, Marsal JR, Mitjavila F, Parada A, Ribera A, Cascant P *et al.* Patient Registries of Acute Coronary Syndrome: assessing or biasing the clinical real world data?. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2, 540–547 (2009).
144. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM *et al.* Characteristics, Management, and Outcomes of 5,557 Patients Age ≥90 Years With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 49, 1790–1797 (2007).
145. Puymirat E, Aissaoui N, Cayla G, Lafont A, Riant E, Mennuni M *et al.* Changes in One-Year Mortality in Elderly Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in Relation with Early Management. *AJM* 130, 555–563 (2017).
146. Alter DA, Manuel DG, Gunraj N, Anderson G, Naylor CD, Laupacis A *et al.* Age, risk-benefit trade-offs, and the projected effects of evidence-based therapies. *The American Journal of Medicine* 116, 540–545 (2004).
147. Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A *et al.* Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-

- elevation myocardial infarction. *European Heart Journal* 28, 2873–2878 (2007).
148. Kolte D, Khera S, Palaniswamy C, Mujib M, Fonarow GC, Ahmed A *et al.* Early Invasive Versus Initial Conservative Treatment Strategies in Octogenarians with UA/NSTEMI. *AJM* 126, 1076–1083.e1 (2013).
  149. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *European Heart Journal* 27, 1610–1619 (2006).
  150. Antoñanzas F, Rodríguez R, Sacristán J, Illa R. Los medicamentos en la Unión Europea: el tándem comercio-salud. *Gac Sanit.* 19, 151–167 (2005).
  151. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Los Sistemas Sanitarios en los Países de la UE: características e indicadores de salud, 2013. (internet). Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/docs/Sist.Salud.UE\\_2013.pdf](https://www.mscbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/docs/Sist.Salud.UE_2013.pdf). (Acceso: enero 2019)
  152. Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. *Revista Clínica Española* 211, 560–571 (2011).
  153. Lang K, Korn JR, Simko RJ, Zachry WM, Patel NV, Nair R, *et al.* Development of an Interactive Model of the Burden of Future Coronary Heart Disease From an Employer Perspective. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 52, 851–857 (2010).
  154. Fernández-de-Bobadilla J, López-de-Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 13, 42–47 (2013).
  155. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145, 247–254 (2006).
  156. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 1209–1227 (2009).
  157. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 59, 371–381 (2006).
  158. Alonso J, Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Badia X, Layola M *et al.* Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 8, 8D–22D (2008).

159. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB *et al.* Percutaneous Coronary Intervention and Adjunctive Pharmacotherapy in Women. *Circulation* 111, 940–953 (2005).
160. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 364, 937–952 (2004).
161. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR. *et al.* Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol* 61, 1030–1040 (2008).
162. Sanchis J, Soler M, Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, Formiga F *et al.* Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 1–0 (2019).
163. Alegre O, Formiga F, López-Palop R, Marín F, Vidán MT, Martínez-Sellés M *et al.* An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American Medical Directors Association* 1–8 (2017).
164. Makam RP, Erskine N, Yarzebski J, Lessard D, Lau J, Allison J. Decade Long Trends (2001-2011) in Duration of Pre-Hospital Delay Among Elderly Patients Hospitalized for an Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 5(4): e002664 (2016).
165. Rivero F, Bastante T, Cuesta J, Benedicto A, Salamanca J, Restrepo JA *et al.* Factores asociados al retraso en la demanda de atención médica en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 69, 279–285 (2016).
166. Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, Formiga F, Martínez-Sellés M, Bueno H *et al.* Impact of Frailty and Other Geriatric Syndromes on Clinical Management and Outcomes in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Rationale and Design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol* 39, 373–377 (2016).
167. Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL *et al.* Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 151, 352–359 (2006).
168. Fácila-Rubio L, Núñez-Villota J, Bertomeu-González V, Sanchís-Fores J, Bodi-Peris V, Consuegra-Sánchez L *et al.* Influencia de la comorbilidad en el tratamiento intrahospitalario y al alta de los pacientes con infarto de miocardio. *Medicina clínica* 124, 447–450 (2005).

169. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML *et al.* Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 95, 261–263 (2005).
170. Minha S, Behar S, Krakover R, Boyko V, Vered Z, Blatt A. Characteristics and outcome of patients with acute coronary syndrome and normal or near-normal coronary angiography. *Coronary Artery Disease* 21, 212–216 (2010).
171. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS *et al.* Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 360, 2176–2190 (2009).
172. Authors/Task Force members *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 35, 2541–2619 (2014).
173. Pritisanac A, Gulbins H, Rosendahl U, Ennker J. Outcome of heart surgery procedures in octogenarians: is age really not an issue? *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 5, 243–250 (2014).
174. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, Shen Y, Guyton RA, Gott JP *et al.* 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann. Thorac. Surg.* 67, 1104–1110 (1999).
175. Bardakci H, Cheema FH, Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Mercado ML *et al.* Discharge to Home Rates Are Significantly Lower for Octogenarians Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 83, 483–489 (2007).
176. Stroobant N, Van Nooten G, De Bacquer D, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Neuropsychological functioning 3–5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 34, 396–401 (2008).
177. Conrotto F, Scacciatella P, D'Ascenzo F, Chieffo A, Latib A, Park SJ *et al.* Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions or Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease in Octogenarians (from a Drug-Eluting stent for Left main Artery Registry Substudy). *Am J Cardiol* 113(12):2007-12 (2014).
178. Cook S, Wenaweser P. Off-Label Use and the Spectre of Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2, 273–276 (2009).
179. Cid-Álvarez AB, Rodríguez-Leor O, Moreno R., Pérez de Prado A. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXVII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la



- Sociedad Española de Cardiología (1990-2017). *Rev Esp Cardiol* 71, 1036–1046 (2018).
180. Rocca HPBL, Kaiser C, Pfisterer M, on behalf of the BASKET Investigators. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BASel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *European Heart Journal* 28, 719–725 (2007).
181. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C *et al*. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 2584–2591 (2006).
182. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández R. Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología. [Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 14th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2004)]. *Sociedad Española de Cardiología* 58, 1318–1334 (2005).
183. Baz JA, Albarrán A, Pinar E, Mauri J. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 18th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2008). *Rev Esp Cardiol* 62, 1418–1434 (2009).
184. Ting HH, Roe MT, Gersh BJ, Spertus JA, Rumsfeld JS, Ou FS *et al*. Factors Associated With Off-Label Use of Drug-Eluting Stents in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 101, 286–292 (2008).
185. Torrado J, Buckley L, Durán A, Trujillo P, Toldo S, Valle Raleigh J *et al*. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *Journal of the American College of Cardiology* 71, 1676–1695 (2018).
186. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE *et al*. Impact of Bleeding on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 4, 654–664 (2011).
187. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J *et al*. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123, 2736–2747 (2011).
188. Steinhubl S R, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *American Heart Journal* 154, 3–11 (2007).

189. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT *et al.* Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *The Lancet* 369, 907–919 (2007).
190. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 329, 673–682 (1993).
191. Gimbel ME, Ten Berg JM. Management of elderly patients with a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Netherlands Heart Journal* (7-8):409-415(2017).
192. Yang Y, George KC, Luo R, Cheng Y, Shang W, Ge S *et al.* Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 19(1):374 (2018).
193. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 1393–1399 (2004).
194. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS *et al.* Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 924–930 (2006).
195. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R *et al.* Volume-to-Creatinine Clearance Ratio. *Journal of the American College of Cardiology* 50, 584–590 (2007).
196. Noriega FJ, Vidán MT, Sánchez E, Díaz A, Serra-Rexach JA, Fernández-Avilés F *et al.* Incidence and impact of delirium on clinical and functional outcomes in older patients hospitalized for acute cardiac diseases. *American Heart Journal* 170, 938–944 (2015).
197. Montilla Padilla I, Martín-Asenjo R, Bueno H. Management of Acute Coronary Syndromes in Geriatric Patients. *Heart, Lung and Circulation* 26, 107–113 (2017).
198. Vives-Borrás M, Martínez-Sellés M, Ariza-Solé A, Vidán MT, Formiga F, Bueno H *et al.* Clinical and prognostic implications of delirium in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Geriatr Cardiol* 16, 121–128 (2019).
199. Roy P, Steinberg DH, Sushinsky SJ, Okabe T, Pinto Slottow TL, Kaneshige K *et al.* The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *European Heart Journal* 29, 1851–1857 (2008).

200. Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, *et al.* Stent Thrombosis With Everolimus-Eluting Stents Meta-Analysis of Comparative Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 5(3):357-64 (2012).
201. Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y *et al.* Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2, 359–370 (2013).
202. Di Bari M, Balzi D, Fracchia S, Barchielli A, Orso F, Sori A *et al.* Decreased usage and increased effectiveness of percutaneous coronary intervention in complex older patients with acute coronary syndromes. *Heart* 100, 1537–1542 (2014).
203. Couture EL, Farand P, Nguyen M, Allard C, Wells GA, Mansour S. *et al.* Impact of an invasive strategy in the elderly hospitalized with acute coronary syndrome with emphasis on the nonagenarians. *Catheter Cardiovasc Interv* 92, E441–E448 (2018).
204. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M *et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 350, h1618–h1618 (2015).
205. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A *et al.* Early Aggressive Versus Initially Conservative Treatment in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 906–916 (2012).
206. Sanchis J, Núñez E, Barrabés JA, Marín F, Consuegra-Sánchez L, Ventura S *et al.* Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine* 1–6 (2016).
207. Sanchis J, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Alegre O, Alfonso F, Barrabés JA *et al.* Invasive Versus Conservative Strategy in Frail Patients With NSTEMI: The MOSCA-FRIL Clinical Trial Study Design. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 72, 154–159 (2019).
208. Martí H, Pérez-Bárcena J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E *et al.* [Analysis with the propensity score of the association between likelihood of treatment and event of interest in observational studies. An example with myocardial reperfusion]. *Sociedad Española de Cardiología* 58, 126–136 (2005).
209. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Métodos de puntuación de propensión para crear una distribución equilibrada de las covariables en los estudios observacionales. *Rev Esp Cardiol* 64, 897–903 (2011).
210. Chen X, Barywani SB, Sigurjonsdottir R, Fu M. Improved short and long term survival associated with percutaneous coronary intervention in the elderly patients with acute coronary syndrome. *BMC Geriatr.* 18(1):1371–9 (2018).

211. Swahn E, Alfredsson J, Afzal R, Budaj A, Chrolavicius S, Fox K *et al.* Early invasive compared with a selective invasive strategy in women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and a meta-analysis of previous randomized trials *Eur Heart J* 33(1):51-60 (2012)
212. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P. 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 randomized controlled trial. *The Lancet* 387(10023):1057-1065 (2016).
213. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K *et al.* Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *European Heart Journal* 28, 1072–1078 (2007).
214. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, Agra-Bermejo RM, Gestal-Romari S, Pereira-López E *et al.* Walking Beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Model in the Death Risk Stratification During Hospitalization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 1117–1125 (2012).
215. 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* 333, 1091–6 (2006).
216. Vassalli G, d'Angeli I, Scherff F, Sürder D, Mantovani A, Pasotti E *et al.* Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in elderly patients presenting with acute coronary syndrome and referred for percutaneous coronary intervention. *Swiss Med Wkly* 145, 1–11 (2015).
217. Cerqueira AMDS, Pereira LGDS, Souza TMB, Correia VCA, Alexandre FKB, Sodr e GS *et al.* Prognostic Accuracy of the GRACE Score in Octogenarians and Nonagenarians with Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 110(1):24-29 (2018).
218. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 95, 221–227 (2008).
219. Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM *et al.* Clinical trial–derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 148, 1020–1027 (2004).
220. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart* 92, 905–909 (2006).

- 
221. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 153, 29–35 (2007).
  222. Singh M1, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for Post-Myocardial Infarction Risk Stratification in the Community. *Circulation* 106, 2309–2314 (2002).
  223. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-González I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, González-Juanatey JR *et al.* Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 121, 2419–2426 (2010).
  224. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, Moscarella E, Guastaroba P *et al.* Incremental Value of the CRUSADE, AQUIY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Heart Assoc* 4, 2541–15 (2015).
  225. Garay A, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Cequier A *et al.* Predicción del riesgo hemorrágico a medio plazo tras un síndrome coronario agudo: una asignatura pendiente. *Rev Esp Cardiol* 69, 527–529 (2016).



## **10 ANEXOS**





Resultados parciales de la investigación de esta tesis doctoral han sido comunicados en diferentes congresos nacionales e internacionales que se detallan en el Anexo 1.

Asimismo, parte de esta investigación ha dado lugar a un artículo científico publicado en la Revista Española de Cardiología, que fue premiado en el congreso SEC del año 2011 como el mejor artículo publicado en la revista en la sección de cardiología Geriátrica. Se adjunta el artículo en el Anexo 2

En el Anexo 3 se adjunta el comentario editorial que acompañó al artículo, realizado por el profesor Uwe Zeymer, de la Klinikum Ludwigshafen de Alemania, reconocido experto en el campo de la cardiopatía isquémica, y principal autor del registro europeo de SCA de la sociedad europea de Cardiología.



## ANEXO 1

### Comunicaciones presentadas en congresos nacionales:

1. **Título:** “Intervencionismo coronario percutáneo en el paciente muy anciano. Seguimiento a medio plazo de una cohorte con manejo invasivo”  
**Autores:** Iñaki Villanueva Benito, Itziar Solla Ruiz, Emilio Paredes Galán, Oscar Diaz Castro, Juan Manuel Lamas Touza, Francisco Calvo Iglesias, José Antonio Baz, Andrés Iñiguez.  
**Congreso:** Presentada como comunicación oral en el congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2009 (Barcelona, Octubre 2009)
  
2. **Título:** “Intervencionismo percutáneo en el paciente muy anciano. Efectividad, complicaciones relacionadas y mortalidad intrahospitalaria”  
**Autores:** Iñaki Villanueva Benito, Itziar Solla Ruiz, Emilio Paredes Galán, Oscar Díaz Castro, Juan Manuel Lamas Touza, Francisco Calvo Iglesias, José Antonio Baz, Andrés Iñiguez.  
**Congreso:** Presentada como póster moderado en el congreso de la SEC 2009 (Barcelona, Octubre 2009)
  
3. **Título:** “Pronóstico a medio plazo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST en el paciente muy anciano: diferencias relacionadas con la estrategia de manejo”  
**Autores:** Iñaki Villanueva Benito, Itziar Solla Ruiz, Emilio Paredes Galán, Oscar Diaz Castro, Francisco E. Calvo Iglesias, Jose Antonio Baz, Andrés Iñiguez.  
**Congreso:** Presentada como comunicación oral en el Congreso Nacional de Cardiología (Valencia, Octubre 2010)

### Comunicaciones presentadas en congresos internacionales:

1. **Título:** “Mid-term prognosis in non-ST segment elevation acute coronary syndromes in the older older. Clinical outcomes depending on invasive vs conservative strategies”

**Autores:** Villanueva I., Solla I., Paredes E, Vilches A, Diaz O, Calvo F, Baz JA, Iñiguez A

**Congreso:** Presentado como póster en el congreso de la American Heart Association, AHA 2010 (Chicago, Noviembre 2010)

2. **Título:** “Mid-term prognosis in non-ST segment elevation acute coronary syndromes in very elderly patients: differences related to management strategy “

**Autores:** Villanueva I., Solla I., Paredes E, Diaz O, Calvo F, Baz JA, Iñiguez A

**Congreso:** presentado como poster en el congreso de la European Society of Cardiology, ESC 2010. (Estocolmo, Agosto 2010)

## ANEXO 2

Rev Esp Cardiol. 2011;64(10):853-861

## Artículo original

## Impacto pronóstico del abordaje intervencionista en el paciente muy anciano con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Iñaki Villanueva-Benito\*, Itziar Solla-Ruiz, Emilio Paredes-Galán, Óscar Díaz-Castro, Francisco E. Calvo-Iglesias, Jose A. Baz-Alonso y Andrés Íñiguez-Romo

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2010

Aceptado el 19 de abril de 2011

On-line el 23 de julio de 2011

## Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Enfermedad coronaria

Coronariografía

Cardiología intervencionista

Ancianos

Geriatría

Pronóstico

Supervivencia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** En el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de riesgo intermedio o alto, las guías de actuación clínica recomiendan la realización de coronariografía con intención de revascularizar. Sin embargo, para los pacientes muy ancianos la evidencia que avala esta recomendación es muy escasa.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente a todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y edad  $\geq 85$  años ingresados en un único centro entre 2004 y 2009. Mediante *propensity score*, emparejamos 1:1 a los pacientes con abordaje intervencionista con aquellos en que se decidió manejo conservador. Se comparó la supervivencia y la supervivencia libre de eventos isquémicos.

**Resultados:** Se incluyó a 228 pacientes consecutivos (media de edad 88 [intervalo, 85-101] años). Se decidió abordaje intervencionista en 100 pacientes (128 con manejo conservador). Los enviados a abordaje intervencionista eran más jóvenes y más frecuentemente varones y tenían menos comorbilidad, menos demencia y menos frecuentemente elevación de troponina. Se emparejó a 63 pacientes del grupo de abordaje intervencionista con 63 del grupo de manejo conservador mediante *propensity score*.

En el seguimiento a 3 años de los pacientes emparejados, el grupo de abordaje intervencionista presentó mayor supervivencia (*log rank test* = 4,24;  $p = 0,039$ ) y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos (*log rank test* = 8,63;  $p = 0,003$ ). En la población total, ajustando por quintiles de *propensity score*, el abordaje intervencionista se relacionó con mayor supervivencia (*hazard ratio* = 0,52; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,85) y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos (*hazard ratio* = 0,48; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,74).

**Conclusiones:** Casi todos los pacientes muy ancianos ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST están en riesgo intermedio-alto. En estos pacientes, el abordaje intervencionista se relaciona con mayor supervivencia y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Prognostic Impact of Interventional Approach in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Very Elderly Patients

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** In moderate or high risk non-ST segment elevation acute coronary syndrome, clinical practice guidelines recommend a coronary angiography with intent to revascularize. However, evidence to support this recommendation in very elderly patients is poor.

**Methods:** All patients over 85 years old admitted to our hospital between 2004 and 2009 with a diagnosis of non-ST segment elevation acute coronary syndrome were retrospectively included. Using a propensity score, patients undergoing the interventional approach and those undergoing conservative management were matched and compared for survival and survival without ischemic events.

**Results:** We included 228 consecutive patients with a mean age of 88 years (range: 85 to 101). Those in the interventional approach group ( $n = 100$ ) were younger, with a higher proportion of males and less comorbidity, less cognitive impairment and lower troponin I levels compared with patients in the conservative management group ( $n = 128$ ). We matched 63 patients from the interventional approach group and 63 from the conservative management group using propensity score.

In the matched patients, the interventional approach group exhibited better survival (*log rank* 4.24;  $P = .039$ ) and better survival free of ischemic events (*log rank* 8.63;  $P = .003$ ) at the 3-year follow-up. In the whole population, adjusted for propensity score quintiles, the interventional approach group had lower

## Keywords:

Acute Coronary Syndrome

Coronary artery disease

Coronary angiography

Interventional cardiology

The Elderly

Geriatric medicine

Prognosis

Survival

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.06.006, Rev Esp Cardiol. 2011;64:847-8.

\* Autor para correspondencia: Donibane Garazi 4, 3C, 20018 San Sebastián, Guipuzcoa, España.

Correo electrónico: ivillanu@hotmail.com, inaki.villanuevabenito@osakidetza.es (I. Villanueva-Benito).

0300-8932/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
doi:10.1016/j.recesp.2011.04.022

mortality (hazard ratio 0.52; 95% confidence interval: 0.32-0.85) and a better survival free of ischemic events (hazard ratio 0.48; 95% confidence interval: 0.32-0.74).

**Conclusions:** Nearly all the very elderly patients admitted with non-ST segment elevation acute coronary syndrome were of moderate or high risk. In these patients, the interventional approach was associated with overall better survival and better survival free of ischemic events.

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

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

AI: abordaje intervencionista  
 ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores  
 MC: manejo conservador  
 PS: propensity score  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de cardiopatía isquémica aumenta con la edad y, dado que en la última década se ha producido un envejecimiento progresivo de la población<sup>1</sup>, los pacientes ancianos representan un porcentaje cada vez mayor de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo. Según el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), se estima que cerca del 20% de pacientes que sufren un evento coronario agudo tienen más de 75 años y un 6% tiene más de 85 años<sup>2</sup>. Esta prevalencia contrasta con la baja representación de estos pacientes en los ensayos clínicos. Sólo un 9% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados entre los años 1991 y 2000 tenían más de 75 años<sup>3</sup>.

Los pacientes que se incluye en los ensayos clínicos están altamente seleccionados debido a los estrictos criterios de inclusión<sup>4</sup>, y los registros también pueden seleccionar a pacientes de menor riesgo y con menos comorbilidad que en la vida real<sup>5</sup>. Por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos e incluso de los registros puede ser escasa en la práctica clínica en los pacientes muy ancianos y comórbidos.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>6</sup> hacen hincapié en la estratificación de riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Para los pacientes con riesgo moderado-alto, se recomienda realización sistemática de coronariografía, y para los que tienen riesgo bajo, solamente en caso de isquemia recurrente o test de isquemia positivo. La infratutilización del intervencionismo en los pacientes en alto riesgo se ha asociado a un peor pronóstico en nuestro medio<sup>7</sup>. En este sentido, el subgrupo de pacientes muy ancianos es el que presenta más riesgo y mortalidad<sup>8</sup>, por lo que son los que más se pueden beneficiar de dicha terapia. Sin embargo, son precisamente estos pacientes los que presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones en los procedimientos invasivos. Esto puede contribuir a que en la práctica clínica diaria su manejo sea menos agresivo y se beneficien en menor medida de los tratamientos recomendados por las guías, incluida la realización de coronariografía<sup>9,10</sup>.

Hay pocos datos comparativos y no existen estudios aleatorizados acerca del tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en los pacientes muy ancianos. Nuestro objetivo es evaluar si el abordaje intervencionista (AI), que definimos como realización de coronariografía durante el ingreso con intención de revascularizar, es mejor que el manejo conservador (MC) en estos pacientes, analizando las complicaciones durante la hospitalización y el pronóstico a medio plazo.

### MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes ingresados consecutivamente entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2009 con el diagnóstico de SCASEST, con una edad  $\geq 85$  años. El estudio se realizó en un único hospital con laboratorio de hemodinámica.

Incluimos a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCASEST: dolor torácico de características isquémicas y carácter inestable (en reposo, de esfuerzo de nueva aparición en el último mes o disminución del umbral en el último mes), acompañado o no de elevación de marcadores de daño miocárdico y cambios en el electrocardiograma (ECG) diferentes de la elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas y las bases de datos electrónicas hospitalarias. Se generó una base de datos con más de 200 variables referentes a características demográficas, antecedentes personales, características clínicas, exploración física, valores analíticos, características del ECG y del manejo terapéutico. De los pacientes que fueron sometidos a intervencionismo, se registraron variables angiográficas y características del procedimiento.

Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson sin edad<sup>11</sup> en el momento del ingreso, usando el punto de corte  $> 3$  puntos para definir un nivel alto de comorbilidad.

Se estratificó el riesgo de todos los pacientes mediante el score de riesgo GRACE en el momento del ingreso, según la recomendación de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>6,12</sup>. Se utilizó el punto de corte de más de 109 puntos para definir riesgo intermedio y más de 140 puntos para definir riesgo alto<sup>6,12</sup>.

Se registraron las complicaciones ocurridas durante la hospitalización: insuficiencia renal, hemorragias TIMI o necesidad de transfusión, ocurrencia de nuevo infarto de miocardio, accidentes isquémicos cerebrales o muerte.

### Definiciones

Se definió éxito en el procedimiento como un resultado final con la arteria tratada abierta, con estenosis residual  $< 50\%$  y con flujo final TIMI III, en ausencia de complicaciones (disección o perforación coronaria).

La función renal se calculó mediante la estimación del filtrado glomerular renal con la fórmula de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)<sup>13</sup>. Se definió deterioro de la función renal al alta como un empeoramiento del valor de creatinina  $> 0,5$  g/dl respecto al valor del ingreso.

Se definió como isquemia recurrente la recurrencia del dolor anginoso durante la hospitalización aunque no se demostraran cambios eléctricos o reelevación de troponina.

Se consideraron las hemorragias TIMI según lo definido previamente<sup>14</sup>, como hemorragia mayor a cualquier hemorragia intracraneal o hemorragia clínica que se acompaña de un descenso del valor de hemoglobina  $\geq 5$  g/dl, y hemorragia menor, la hemorragia clínica que se acompaña de un descenso del valor de hemoglobina entre 3 y 5 g/dl. Se registró asimismo la necesidad

de transfusión de algún concentrado de hematies durante la hospitalización.

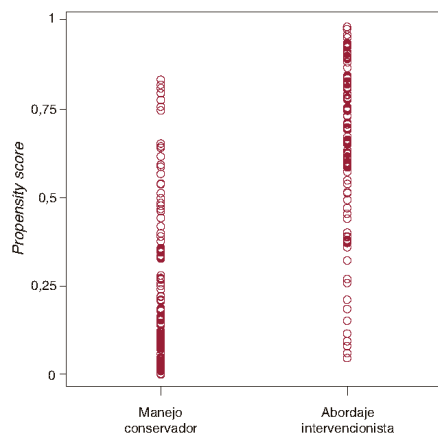
Se definió como infarto de miocardio la nueva elevación de troponina asociada a un nuevo episodio clínico, y como ictus un nuevo déficit neurológico acompañado de prueba de imagen compatible (tomografía computarizada o resonancia magnética).

Todos los seguimientos se llevaron a cabo en octubre de 2010, mediante revisión de historias clínicas, bases de datos hospitalarias y contacto telefónico. Se definió como evento la combinación de muerte por cualquier causa o evento cardiovascular adverso mayor (ECAM): reingreso por nuevo síndrome coronario agudo, necesidad de nueva revascularización o ictus durante el seguimiento. Se registraron también los reingresos por insuficiencia cardíaca o hemorragia.

#### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar; se utilizó el test de la t de Student para la comparación entre los dos grupos. Las cualitativas se expresan como porcentaje y se compararon mediante el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher si el valor esperado en alguna casilla era  $< 5$ .

Dado que los pacientes de nuestro estudio no fueron aleatorizados, esperamos un sesgo significativo entre ambos grupos. Para minimizar este sesgo utilizamos la metodología del *propensity score* (PS)<sup>15</sup>. Construimos un modelo de regresión logística no parsimonioso en el que la variable dependiente fue la realización de cateterismo cardíaco durante el ingreso y como variables independientes introdujimos las que presentaron diferencias significativas en el análisis univariable y varias comorbilidades que se relacionan con la mortalidad. Las covariables introducidas en el modelo fueron: edad, sexo, dislipemia, infarto previo, hemoglobina, valvulopatía significativa conocida, recurrencia de angina, ictus previo, arteriopatía periférica, demencia, insuficiencia renal, índice de comorbilidad de Charlson, troponina I positiva y el score GRACE. El modelo construido presentó buena discriminación entre ambos grupos, con un estadístico c de 0,854 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,804-0,903). La distribución del PS en cada grupo se muestra en la figura 1.



**Figura 1.** Distribución del *propensity score* según grupo de tratamiento. Grupo manejo conservador: mediana, 0,18 [0,076-0,476]. Grupo abordaje intervencionista: mediana, 0,68 [0,51-0,84].

Utilizamos la probabilidad estimada por el modelo de recibir AI de dos maneras:

- En primer lugar emparejamos a los pacientes de ambos grupos 1:1 sin reemplazamiento, en función de dicha probabilidad. La condición para cada pareja fue que la diferencia entre las probabilidades estimadas por el modelo fuese menor del 20% de la desviación estándar de las probabilidades. En nuestra serie la desviación estándar de las probabilidades fue 0,3 (20% = 0,06)<sup>16</sup>.

Para valorar si el emparejamiento equilibraba las características basales entre los dos grupos usamos la diferencia estandarizada<sup>17</sup> (tabla 1). Valores absolutos pequeños ( $\leq 10\%$ ) respaldan el supuesto de equilibrio entre ambos grupos<sup>18</sup>.

La supervivencia fue analizada mediante el método de Kaplan-Meier, usando el *log rank test* para la comparación entre ambos grupos.

- En segundo lugar, clasificamos a todos los pacientes en quintiles en función de la probabilidad pronosticada por el modelo. Calculamos la *hazard ratio* (HR) de los eventos en el seguimiento mediante la regresión de Cox ajustando por los quintiles de PS. Calculamos también las HR ajustando por los años de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009).

Se consideró un resultado estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

#### RESULTADOS

En total, 228 pacientes con 85 años o más ingresaron en el hospital con diagnóstico de SCAEST durante el periodo de análisis: 182 (79,8%) con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, 10 pacientes (4,4%) con descenso de ST sin elevación de troponina y 36 (15,8%) con dolor torácico compatible con angina inestable sin infradesnivel del ST ni elevación de marcadores. Se realizó prueba de detección de isquemia en 9 pacientes (8, ergometría convencional; 1, ecocardiograma de estrés), que fue positiva en 3 pacientes. Estos 3 pacientes y 2 con ergometría negativa fueron remitidos a cateterismo. Se realizó ecocardiograma al ingreso a 189 (82,9%) pacientes (el 78,1% de los pacientes del grupo MC y el 89% del grupo AI;  $p = 0,04$ ).

Según la escala GRACE, 189 pacientes (82,9%) tenían riesgo alto; 34 (14,9%), riesgo intermedio, y 5 (2,2%), riesgo bajo. De estos 5 pacientes, 4 presentaron recurrencia de angina durante el ingreso; por lo tanto, 227 pacientes (99,6%) de nuestra serie tenían indicación de cateterismo según las guías de práctica clínica<sup>6</sup>.

La decisión de realizar coronariografía se tomó a juicio del médico responsable de cada paciente. En un total de 100 pacientes se optó por AI y en 128, MC.

Los pacientes a los que se manejó invasivamente eran más jóvenes y más frecuentemente varones y tenían mayor prevalencia de dislipemia, antecedente de insuficiencia cardíaca, IAM y revascularización. Los pacientes manejados de forma conservadora tenían más frecuentemente fibrilación auricular, más prevalencia de demencia y mayor comorbilidad. En el momento de la presentación, los pacientes manejados invasivamente tenían un perfil de riesgo menor, con menos presencia de troponina positiva y una clase Killip menor, aunque no hubo diferencias en la fracción de eyección ni en la proporción de pacientes de riesgo en la escala GRACE. Los pacientes con isquemia recurrente durante el ingreso recibieron con más frecuencia AI. En la tabla 1 se describen las diferencias en las características basales entre los dos grupos.

A medida que trascurrieron los años del estudio, se hizo más frecuente la decisión de enviar a los pacientes a coronariografía.

**Tabla 1**

Características de la población basal y tras emparejamiento en el grupo de manejo conservador y abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	Diferencia estandarizada, %
Edad (años)	89±3,4	87±2,4	< 0,001	87,4±2,5	87,3±2,8	3,8
Edad > 90 años	50/128 (39,1)	11/100 (11)	< 0,001	10/63 (15,9)	10/63 (15,9)	0
Mujeres	85/128 (66,4)	46/100 (46)	0,002	34/63 (54)	36/63 (57,1)	6,2
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>						
Hipertensión	95/128 (74,2)	79/100 (79)	0,69	48/63 (76,2)	49/63 (77,8)	3,8
Diabetes mellitus	35/128 (27,3)	25/100 (25)	0,39	19/63 (30,2)	20/63 (31,7)	3,2
Dislipemia	40/128 (31,2)	48/100 (48)	0,01	24/63 (38,1)	26/63 (41,3)	6,5
Tabaquismo activo	2/128 (1,6)	1/100 (1)	0,71	2/63 (3,2)	1/63 (1,6)	10
> 2 FRCV	16/128 (12,5)	14/100 (14)	0,74	10/63 (15,9)	10/63 (15,9)	0
<b>Historia cardiovascular</b>						
IAM previo	31/128 (24,2)	38/100 (38)	0,02	20/63 (31,7)	22/63 (34,9)	6,8
ICP previo	6/128 (4,7)	13/100 (13)	0,02	6/63 (9,5)	7/63 (11,1)	5,3
CRC previa	3/128 (2,3)	5/100 (5)	0,27	2/63 (3,2)	2/63 (3,2)	0
ICC previa	28/128 (21,9)	13/100 (13)	0,08	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
FA/flutter previos	34/128 (26,6)	16/100 (16)	0,05	8/63 (12,7)	7/63 (11,1)	4,9
Ictus previo	18/128 (14,1)	16/100 (16)	0,68	7/63 (11,1)	9/63 (14,3)	9,6
Arteriopatía periférica	12/128 (9,4)	13/100 (13)	0,38	8/63 (12,7)	9/63 (14,3)	4,7
<b>Comorbilidad</b>						
EPOC	19/128 (14,8)	10/100 (10)	0,27	8/63 (12,7)	8/63 (12,7)	0
Demencia	21/128 (16,4)	4/100 (4)	0,003	5/63 (7,9)	4/63 (6,3)	6,2
IRC	24/128 (18,8)	24/100 (24)	0,33	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
Cáncer	26/128 (20,3)	16/100 (16)	0,41	12/63 (19)	11/63 (17,5)	3,9
Hemiplejía	6/128 (4,7)	4/100 (4)	0,81	1/63 (1,6)	2/63 (3,2)	10
Depresión tratada	10/114 (8,8)	8/95 (8,4)	0,92	4/58 (6,9)	6/61 (9,8)	10
Índice Charlson	3,3±2	2,8±1,9	0,1	2,97±1,98	3,06±2,04	4
Índice Charlson > 3	56/128 (43,8)	27/100 (27)	0,009	23/63 (36,5)	22/63 (34,9)	3,3
<b>Características al ingreso</b>						
Recurrencia de isquemia	28/128 (21,9)	41/100 (41)	0,002	14/63 (22,2)	16/63 (25,4)	7,5
Troponina I positiva	111/128 (86,7)	71/100 (71)	0,001	52/63 (82,5)	50/63 (79,4)	7,9
Descenso de ST	48/128 (37,5)	40/94 (42,6)	0,37	26/63 (41,3)	22/60 (36,7)	9,4
Clase Killip > 1	66/128 (51,6)	29/98 (29,6)	< 0,001	21/63 (33,3)	22/62 (35,5)	4,8
AAS previo	53/127 (41,7)	50/96 (52,1)	0,127	32/62 (51,6)	30/61 (49,2)	5
Creatinina	1,48±0,67	1,37±0,49	0,24	1,34±0,49	1,30±0,43	8,6
Aclaramiento de creatinina (MDRD) (mg/dl/1,73 m <sup>2</sup> )	46,7±19,4	51,2±17,7	0,12	52,6±19,2	51,6±15,9	5,9
Hb (mg/dl)	12±1,8	12,1±1,9	0,48	12,11±2,11	12,18±1,69	3,7
FEVI	53±11	52±10,5	0,57	54±10,6	53±10,1	9,6
FEVI < 35%	9/100 (9)	8/89 (9)	0,99	4/53 (7,5)	3/58 (5,2)	9,4
Valvulopatía (> 3+)	47/100 (47)	29/89 (32,6)	0,04	16/53 (30,2)	18/58 (31)	1,7
Estenosis aórtica (> 3+)	26/100 (26)	15/89 (16,9)	0,13	9/53 (17)	12/58 (20,7)	9,5
GRACE moderado riesgo	18/128 (14,1)	16/100 (16)	0,68	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
GRACE alto riesgo	110/128 (85,9)	79/100 (79)	0,17	52/63 (82,5)	50/63 (79,4)	7,9

AAS: ácido acetilsalicílico; AI: abordaje intervencionista; CRC: cirugía de revascularización coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IRC: insuficiencia renal crónica; MC: manejo conservador; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o n/N (%).

Antes del 1 de enero de 2007, en el 40,6% de los pacientes se decidió AI, y a partir de esa fecha aumentó a un 67% ( $p < 0,001$ ). Encontramos también esta diferencia en los pacientes emparejados (el 36,5 frente al 73%;  $p < 0,001$ ).

Como se describe en la tabla 1, tras el emparejamiento de los pacientes mediante el PS, los grupos quedaron bien balanceados, y no se encontró ninguna diferencia estandarizada > 10%.

### Coronariografía

Las características angiográficas y del intervencionismo se describen en la tabla 2.

No se realizó revascularización percutánea al 32% de los pacientes. La razón fue la presencia de enfermedad difusa, lechos finos o paciente no revascularizable en el 65,4%, y la ausencia de



**Tabla 2**  
Características angiográficas y del intervencionismo

Características angiográficas			
Vasos enfermos, %		Distribución de vasos enfermos, %	
Ningún vaso	3	Tronco común izquierdo	10
1 vaso	23	Descendente anterior	73
2 vasos	33	Arteria circunfleja	69
3 vasos	41	Coronaria derecha	63

Características del procedimiento			
Procedimiento		Stents	
Acceso radial, %	74	Stents/paciente, media (intervalo)	2 (1-7)
Dosis contraste (ml) <sup>a</sup> , media (intervalo)	193 (75-479)	Stents farmacológicos, %	24
ICP ostial/bifurcación, %	23	Longitud stent/paciente (mm), media (intervalo)	35 (9-102)
Rotablación/balón de corte, %	9	Stent en TCI, %	8

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TCI: tronco coronario izquierdo.  
<sup>a</sup> Iodixanol (Visipaque®).

lesiones graves en el 34,6% (9 pacientes). Sólo en 1 paciente se decidió revascularización quirúrgica (no llegó a realizarse porque falleció antes de la intervención).

Se llevó a cabo revascularización percutánea al 68% de los pacientes, con implante de stent en todos ellos. La revascularización fue exitosa en el 94% de los casos y completa en el 40%.

#### Tratamiento médico durante la hospitalización

En la tabla 3 se describe el tratamiento recibido durante la hospitalización. Los pacientes a los que se realizó coronariografía recibieron más antiagregantes orales, tanto aspirina como clopidogrel, y más estatinas, sin que hubiese diferencias en el resto de la medicación recomendada por las guías de práctica clínica. Recibió anti-GPIIb/IIIa sólo el 6% de los pacientes del grupo AI y ninguno en el grupo MC.

#### Evolución intrahospitalaria

Los eventos intrahospitalarios se presentan en la tabla 4.

Los pacientes del grupo AI presentaron más reinfarcto no fatal. Dos pacientes presentaron trombosis subaguda de stent. El 4% de los pacientes a los que se realizó coronariografía presentaron una complicación intraprocedimiento (3 disecciones coronarias, 1 rotura de arteria sin taponamiento) y el 7%, una complicación vascular (3 perforaciones radiales, 3 hematomas femorales y 1 pseudoaneurisma femoral). Ninguna de ellas requirió intervención quirúrgica.

No hubo ninguna hemorragia mayor y no hubo diferencias en la frecuencia de hemorragias menores ni en la necesidad de transfusión intrahospitalaria entre los dos grupos.

En la población emparejada en el PS, no hubo diferencias en la incidencia de los eventos intrahospitalarios analizados (tabla 4).

**Tabla 3**  
Tratamiento durante la hospitalización en la población total y la emparejada en función de manejo conservador y abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
AAS	93/114 (81,6)	98/100 (98)	0,001	51/58 (87,9)	62/63 (98,4)	0,02
Clopidogrel	26/114 (22,8)	82/100 (82)	<0,001	9/58 (15,5)	51/63 (80,9)	<0,001
AAS + clopidogrel	16/114 (14)	80/100 (80)	<0,001	6/58 (10,3)	50/63 (79,3)	<0,001
Anti-GPIIb/IIIa	0/114 (0)	6/100 (6)	0,004	0/58 (0)	1/63 (1,6)	0,31
HBPM	113/114 (99)	100/100 (100)	0,9	58/58 (100)	63/63 (100)	1
Bloqueadores beta	51/114 (44,7)	53/100 (53)	0,22	34/58 (58,6)	29/63 (46)	0,19
Antagonistas del calcio	38/114 (33,3)	28/100 (28)	0,52	23/58 (39,6)	17/63 (27)	0,13
IECA/ARA-II	72/114 (63,2)	64/100 (64)	0,91	31/58 (53,5)	32/63 (50,8)	0,84
Diuréticos de asa	56/114 (49,1)	35/100 (35)	0,36	21/58 (36,2)	26/63 (41,3)	0,59
Espirinolactona	9/114 (7,9)	12/100 (12)	0,17	4/58 (6,9)	6/63 (9,5)	0,56
Nitrosos	84/114 (73,7)	59/100 (59)	0,24	42/58 (72,4)	38/63 (60,3)	0,17
Estatinas	55/114 (48,2)	68/100 (68)	0,001	31/58 (53,4)	37/63 (58,7)	0,54
Acenocumamol	12/114 (10,5)	10/100 (10)	0,96	6/58 (10,3)	7/63 (11,1)	0,84
Antiarrítmico	9/114 (7,9)	11/100 (11)	0,36	4/58 (6,9)	7/63 (11,1)	0,39
Digoxina	9/114 (7,9)	8/100 (8)	0,95	5/58 (8,6)	5/63 (7,9)	0,93
Hierro	20/114 (17,5)	12/100 (12)	0,29	8/58 (13,8)	7/63 (11,1)	0,7

AAS: ácido acetilsalicílico; AI: abordaje intervencionista; ARA-II: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MC: manejo conservador.  
 Los resultados se muestran como n/N (%).

**Tabla 4**

Evolución intrahospitalaria de la población total y la emparejada en función del manejo conservador y el abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
Hemorragia TIMI	8/114 (7)	8/89 (9)	0,62	5/58 (8,6)	5/56 (8,9)	0,93
Transfusión	10/126 (7,9)	8/96 (8,3)	0,91	6/62 (9,7)	6/62 (9,7)	1
Deterioro de la función renal	7/105 (6,7)	11/95 (11,6)	0,22	3/50 (6)	7/56 (12,5)	0,22
Ictus	4/128 (3,1)	1/98 (1)	0,39	3/63 (4,8)	1/62 (1,6)	0,31
Re-IAM	0/128 (0)	4/98 (4,1)	0,03	0/63 (0)	1/62 (1,6)	0,31
Muerte	15/128 (11,7)	5/100 (5)	0,08	5/63 (7,9)	2/63 (3,2)	0,25

AI: abordaje intervencionista; MC: manejo conservador; Re-IAM: reingreso por infarto agudo de miocardio. Los resultados se muestran como n/N (%).

**Eventos en el seguimiento de la población total**

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 98,2, el 90,8 y el 78,9% de los pacientes respectivamente. Los eventos en el seguimiento de la población total (no ajustados por PS) se describen en la tabla 5.

La relación entre la realización de coronariografía y los eventos (muerte y muerte o ECAM) ajustada por los quintiles del PS y por el año de ingreso se presentan en la tabla 6. Se observa que en la población total, ajustando por los quintiles de PS, la realización de coronariografía se relaciona con menos mortalidad (HR = 0,518; IC del 95%, 0,316-0,85) y con menor número de muertes o ECAM en el seguimiento (HR = 0,483; IC del 95%, 0,315-0,741). Este resultado no se modifica cuando ajustamos también por año de ingreso (mortalidad, HR = 0,465; IC del 95%, 0,279-0,775; muerte o ECAM, HR = 0,459; IC del 95%, 0,294-0,715). La relación entre los quintiles de PS y la mortalidad en este análisis multivariable se acerca a la significación ( $p = 0,1$ ).

**Eventos en el seguimiento de la población emparejada**

Analizamos el pronóstico a 3 años de los 126 pacientes emparejados mediante el PS. Sus características se presentan en la tabla 1.

Entre estos pacientes hubo 2 muertes durante el ingreso en el grupo AI y 5 en el grupo MC. En el análisis de supervivencia incluimos los eventos durante la hospitalización.

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 99,2, el 88,9 y el 75,4% de los pacientes respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 151 [intervalo intercuartílico, 110-182] semanas, sin diferencias entre ambos grupos (mediana, 154 ± 59 frente a 150 ± 48;  $p = 0,78$ ).

En este periodo, los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia a los 2 años (el 78,6 frente al

58,1%;  $p = 0,015$ ) y a los 3 años (el 58 frente al 43,9%;  $p = 0,039$ ) (fig. 2). También presentaron mayor supervivencia libre del evento combinado ECAM al año (el 83,5 frente al 58,1%;  $p = 0,005$ ) a los 2 años (el 69,6 frente al 41,4%;  $p = 0,003$ ) y a los 3 años (el 48,7 frente al 27%;  $p = 0,003$ ) (fig. 3).

No se encontraron diferencias significativas en los reingresos por hemorragia o insuficiencia cardiaca (tabla 5).

**DISCUSIÓN**

El principal hallazgo de este estudio es que, en pacientes no seleccionados de edad muy avanzada y alta comorbilidad, la realización de coronariografía durante el ingreso con intención de revascularizar en el SCASEST se asocia a mayores supervivencia y supervivencia libre de ECAM a 3 años, a expensas de una baja tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento y sin aumentar significativamente las hemorragias.

Un estudio previo ha encontrado los mismos resultados en pacientes no tan ancianos (media, 80,4 años)<sup>19</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado estudios con pacientes de edad tan avanzada o que incluyan variables referentes a la comorbilidad. Nosotros hemos incluido el índice de Charlson, que tiene un valor pronóstico demostrado en pacientes que ingresan con un SCA<sup>20</sup>.

El análisis de nuestra cohorte confirma que los pacientes muy ancianos son un subgrupo con riesgo especialmente alto en el contexto del SCASEST. En nuestra serie, el 97,8% de los pacientes se encuadran en la categoría de moderado o alto riesgo en el score GRACE. El manejo recomendado por las guías de práctica clínica para estos pacientes es la realización de coronariografía<sup>6</sup>.

En diferentes registros sobre el manejo del SCASEST, tanto en nuestro país (MASCARA<sup>21</sup>) como internacionales (CRUSADE<sup>22</sup>, GRACE<sup>2</sup>), se ha descrito una tendencia a seleccionar para manejo intervencionista a pacientes con un perfil de riesgo menor. Este

**Tabla 5**

Eventos en el seguimiento a 3 años, en la población total y la emparejada en función de manejo conservador y abordaje intervencionista

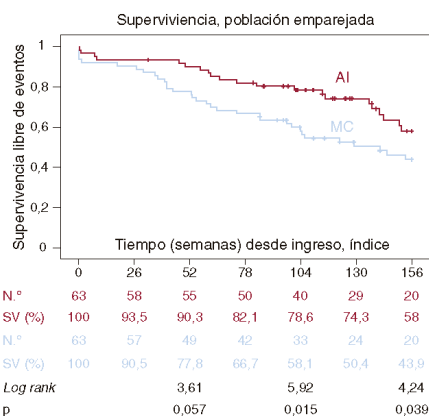
	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
Muerte	79/128 (61,7)	31/98 (31,6)	< 0,001	33/63 (52,4)	21/63 (33,3)	0,037
Muerte o ECAM	92/128 (71,9)	43/98 (43,9)	< 0,001	43/63 (68,3)	26/63 (41,3)	0,003
Reingreso por IAM	25/128 (19,5)	11/98 (11,2)	0,08	16/63 (25,4)	7/63 (11,1)	0,038
Reingreso por angina	9/128 (7)	9/98 (9,2)	0,58	7/63 (11,1)	5/63 (7,9)	0,54
Reingreso por ictus	8/128 (6,3)	4/98 (4,1)	0,45	4/63 (6,4)	4/63 (6,4)	1
Reingreso por hemorragia	10/128 (7,8)	10/98 (10,2)	0,56	4/63 (6,4)	5/63 (7,9)	1
Reingreso por ICC	30/128 (23,4)	24/98 (24,5)	0,92	14/63 (22,2)	18/63 (28,6)	0,41

AI: abordaje intervencionista; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; MC: manejo conservador. Los resultados se muestran como n/N (%).

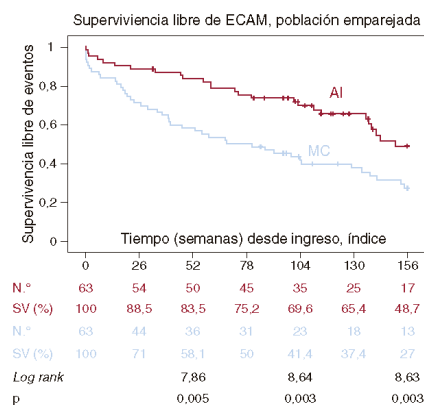
**Tabla 6**  
Regresión de Cox del abordaje intervencionista ajustado por propensity score: quintiles y emparejamiento

	Wald	p	Hazard ratio	IC del 95% OR
<b>Abordaje intervencionista ajustado por los quintiles del propensity score</b>				
<i>Muerte</i>				
Quintiles del propensity score	7,71	0,103		
Abordaje intervencionista	6,789	0,009	0,518	0,316-0,85
<i>Muerte o ECAM</i>				
Quintiles del propensity score	4,917	0,296		
Abordaje intervencionista	11,121	0,001	0,483	0,315-0,741
<b>Abordaje intervencionista ajustado por los quintiles del propensity score y año de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009)</b>				
<i>Muerte</i>				
Quintiles del propensity score	7,317	0,12		
Abordaje intervencionista	8,627	0,003	0,465	0,279-0,775
Año de ingreso	2,395	0,122		
<i>Muerte o ECAM</i>				
Quintiles del propensity score	5,183	0,269		
Abordaje intervencionista	11,834	0,001	0,459	0,294-0,715
Año de ingreso	0,805	0,37		
<b>Abordaje intervencionista en la población emparejada</b>				
<i>Muerte</i>				
Abordaje intervencionista	4,125	0,042	0,567	0,328-0,98
<i>Muerte o ECAM</i>				
Abordaje intervencionista	8,275	0,004	0,489	0,3-0,796
<b>Abordaje intervencionista en la población emparejada ajustado por año de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009)</b>				
<i>Muerte</i>				
Abordaje intervencionista	5,194	0,023	0,502	0,277-0,908
Año de ingreso	1,101	0,294		
<i>Muerte o ECAM</i>				
Abordaje intervencionista	8,542	0,003	0,454	0,267-0,771
Año de ingreso	0,589	0,443		

IC: intervalo de confianza; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; OR: odds ratio.



**Figura 2.** Probabilidad de supervivencia en función de realización de coronariografía (Kaplan-Meier). AI: abordaje intervencionista; MC: manejo conservador.



**Figura 3.** Probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función de realización de coronariografía (Kaplan-Meier). AI: abordaje intervencionista; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; MC: manejo conservador.

hecho también se ve reflejado en nuestra cohorte de pacientes muy ancianos. Los que se someten a AI tienen menor puntuación en el *score* GRACE, menor porcentaje de troponina positiva y menor clase Killip en el momento de la presentación.

En nuestra serie, apreciamos un sesgo del médico que trata al paciente, con tendencia a decidir MC para los pacientes más ancianos y comórbidos. Este hallazgo ya se ha descrito en otras series<sup>23,24</sup>. Estos pacientes también reciben en menor medida otras actuaciones recomendadas por las guías de práctica clínica: menos tratamiento con doble antiagregación y con estatinas y menos ecocardiografías durante la hospitalización.

Una de las posibles causas de que no se aplique AI a los pacientes ancianos es la percepción de que el riesgo de complicaciones supera el beneficio de la revascularización<sup>22</sup>. En nuestro estudio únicamente el 4% de los pacientes sufren complicaciones durante el procedimiento, porcentaje comparable al descrito en otros estudios en población no anciana<sup>25</sup>. Además, la tasa de hemorragias o necesidad de transfusión durante la hospitalización es baja comparada con otras series<sup>21,26</sup> y no difiere significativamente entre los pacientes con MC y con AI. Esto puede deberse a que el uso de fármacos antiagregantes anti-GPIIb/IIIa es muy bajo en nuestra serie y a que la mayor parte de los procedimientos se realizan por vía radial, lo que se ha demostrado que minimiza el riesgo de hemorragias<sup>27</sup>. Tampoco hemos encontrado más ingresos por hemorragias en el seguimiento a pesar de recibir en mayor proporción tratamiento con doble antiagregación.

A pesar del uso frecuente del abordaje radial, la tasa de complicaciones vasculares en nuestra serie es mayor que la descrita en otras series en pacientes jóvenes<sup>28</sup>, algo esperable por las mayores calcificación y tortuosidad arterial en los pacientes de más edad. Ninguna de las complicaciones requirió intervención quirúrgica.

En nuestra serie se revasculariza al 68% de los pacientes enviados a coronariografía, porcentaje similar al descrito en estudios aleatorizados y otras series de pacientes no tan ancianos<sup>19,26</sup>.

#### Limitaciones

La limitación fundamental de nuestro trabajo es el escaso número de pacientes, sobre todo después del emparejamiento con PS. Esto se debe a que hemos escogido a pacientes con edad muy avanzada y se ha realizado en un único centro, lo que podría limitar la generalización de nuestros resultados. No obstante, a pesar del número reducido, hemos encontrado diferencias significativas en el seguimiento a medio plazo similares a las de estudios con pacientes más jóvenes.

Los grupos de tratamiento son muy distintos por un importante sesgo de selección. Se ha realizado un ajuste mediante PS para minimizar dicho sesgo, pero es posible que no haya sido totalmente eliminado. Por un lado, porque lo utilizamos en una población pequeña y, por otro, es posible un sesgo en variables no registradas. Después del emparejamiento comparamos las características basales de los grupos comprobando que habían desaparecido las diferencias. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva, no ha sido posible registrar variables con influencia pronóstica demostrada en la población anciana con cardiopatía isquémica, como los índices de fragilidad, la capacidad de autocuidado o la institucionalización<sup>29</sup>. Cabe la posibilidad de que estas variables se distribuyan de forma diferente entre los dos grupos, lo que generaría un sesgo en el resultado.

Otra de las limitaciones consiste en que la decisión de coronariografía fue más frecuente en los últimos años del estudio. Es posible que en este tiempo haya habido avances en el tratamiento (más entrenamiento del cardiólogo intervencionista,

cambio de la vía de acceso, mejores dispositivos o nuevos fármacos) que favorezcan al grupo intervencionista. Sin embargo, hemos ajustado por el año de ingreso en el modelo de regresión de Cox, y no se modificó la relación entre la realización de coronariografía y el pronóstico.

Los pacientes del grupo AI recibieron con frecuencia mucho mayor clopidogrel y doble antiagregación. Existe la posibilidad de que esto haya influido en el mejor resultado de este grupo.

#### CONCLUSIONES

En nuestra serie, los pacientes muy ancianos ingresados por SCAEST tienen riesgo moderado o alto casi en su totalidad, por lo que, siguiendo las guías de práctica clínica actuales, tendrían indicación de coronariografía.

Nuestros datos indican que este manejo confiere un mejor pronóstico a medio plazo, a expensas de una baja tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento y sin aumentar de forma significativa la tasa de hemorragias.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286:708-13.
- Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack Jr CV, Harrington RA, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005;149:474-81.
- Ferreira-González I, Marsal JR, Mitjavila F, Parada A, Ribera A, Cascant P, et al. Patient registries of acute coronary syndrome: assessing or biasing the clinical real world data? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:540-7.
- 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. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
- Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J; DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry Heart. 2006;92:1571-6.
- Bermejo-García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón-Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1564-72.
- McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med.* 1996;156:799-805.
- Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345-53.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendiksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White H, Fox KA, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving

## ANEXO 3

G Model  
RECESP-291; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

Rev Esp Cardiol. 2011;xx(x):xxx-xxx

## Editorial

## Pacientes muy ancianos seleccionados para una estrategia invasiva: ¿un subgrupo de «menor edad» con síndrome coronario agudo sin elevación del ST?

## The Very Elderly Selected for Invasive Strategy: a “Younger” Subgroup With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes?

Uwe Zeymer\*

Klinikum Ludwigshafen und Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Ludwigshafen am Rhein, Alemania

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Europa. El número de personas ancianas en Europa aumentará en las próximas décadas. En consecuencia, el número relativo y absoluto de ancianos con síndrome coronario agudo incrementará de manera constante. Esto hace que la pregunta de cuál es la mejor estrategia terapéutica en estos pacientes sea cada vez más importante. Las guías actuales de la *European Society of Cardiology* para los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) no proporcionan ninguna recomendación definitiva acerca del enfoque que es preferible utilizar en los ancianos<sup>1</sup>, sino que dejan la decisión en mayor o menor medida al médico encargado del tratamiento, al indicar que «las decisiones terapéuticas deben individualizarse en función de la esperanza de vida estimada, los deseos del paciente y las comorbilidades».

Un subgrupo muy importante es el de los pacientes muy ancianos. Aunque no hay un valor de corte consensuado para clasificar a los pacientes como muy ancianos, la edad > 85 años podría ser apropiada para definirlos. Generalmente se ha propuesto que las consideraciones sintomáticas, más que las pronósticas, sirvan para orientar la estrategia de tratamiento de los pacientes muy ancianos. Dado que sólo rara vez, o nunca, se incluye a las personas de edad muy avanzada en los ensayos clínicos aleatorizados, hay una enorme incertidumbre respecto a cuál es la mejor estrategia terapéutica para ellos<sup>2</sup>. En el pasado, esto ha llevado a que los médicos fueran reacios a aplicar técnicas invasivas a los pacientes ancianos. Además, dado que la intervención en sí comporta un mayor riesgo de complicaciones en este grupo, se ha observado de manera universal que el uso de métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento disminuye a medida que avanza la edad. En un análisis del *European Heart Survey for Percutaneous Coronary Intervention*<sup>3</sup>, el valor de corte de la edad para un aumento de las complicaciones fue 75 años, tras lo cual había una tendencia constante al incremento con el avance de

la edad (fig. 1). En cambio, todos los estudios aleatorizados han mostrado de manera uniforme que el efecto beneficioso de una estrategia invasiva aumenta cuando el riesgo basal es más alto, y este suele ser elevado en los pacientes muy ancianos<sup>1</sup>. En el estudio aleatorizado TACTICS, el empleo de una estrategia invasiva se asoció a una mejora de los resultados en los pacientes ancianos con SCASEST<sup>4</sup>. Todo ello deja al médico encargado del tratamiento con un alto grado de incertidumbre respecto a lo que debe hacer con los pacientes muy ancianos ingresados en el hospital por un SCASEST.

El artículo de Villanueva-Benito et al<sup>5</sup> publicado en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA* aporta información interesante respecto al uso y los resultados de una estrategia invasiva en pacientes muy ancianos. De una serie de 228 pacientes con SCASEST, 100 fueron tratados con una estrategia invasiva y 68, con una intervención coronaria percutánea (ICP). La supervivencia a los 2 años fue del 58% con el tratamiento invasivo, frente al 43,9% con el tratamiento conservador. Tras introducir un ajuste para los factores de confusión, la supervivencia fue significativamente mejor en el grupo de tratamiento invasivo. Estos resultados concuerdan con los nuestros en pacientes mayores de 75 años con SCASEST, en los que observamos una reducción de la mortalidad a 1 año con una estrategia invasiva<sup>6</sup>.

Una consideración importante es que, según la puntuación de riesgo del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), casi todos los sujetos muy ancianos eran pacientes de riesgo moderado (20%) o incluso alto (80%), para quienes las guías actuales de la *European Society of Cardiology* recomiendan una estrategia invasiva<sup>1</sup>. Sin embargo, es bien sabido que, paradójicamente, la tasa de pacientes a los que se aplica una estrategia invasiva disminuye a medida que aumenta el riesgo basal<sup>7</sup>. Ciertamente, un factor importante para decidir no aplicar una estrategia invasiva es la edad; otro factor es la presencia de comorbilidades graves. En el presente estudio, la demencia fue un factor importante para el empleo de una estrategia conservadora. Hay otros factores, como la actividad social o la inmovilidad, que no se documentaron pero tienen una enorme influencia en nuestras estrategias terapéuticas.

Otra observación interesante de este estudio fue que la ICP podía realizarse en el 68% de los pacientes muy ancianos; esta cifra no difiere de la tasa de ICP en los estudios amplios realizados en pacientes con SCASEST, como el ensayo EARLY-ACS<sup>8</sup>. Por otro lado, la cirugía de *bypass* arterial coronario, que generalmente se indica en alrededor del 10% de los casos de SCASEST, no se utilizó en

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.04.022

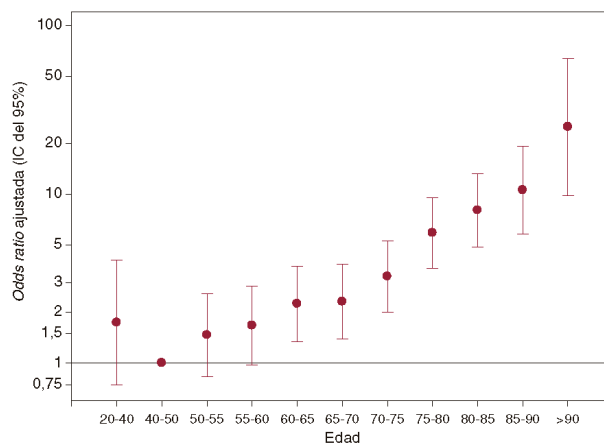
\* Autor para correspondencia: Klinikum Ludwigshafen, Med. Klinik B, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg, Bremerstr. 79, D-67063 Ludwigshafen am Rhein, Alemania.

Correo electrónico: Uwe.Zeymer@t-online.de

Full English text available from: www.revespcardiol.org

0300-8932/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
doi:10.1016/j.recesp.2011.06.006

Cómo citar este artículo: Zeymer U. Pacientes muy ancianos seleccionados para una estrategia invasiva: ¿un subgrupo de «menor edad» con síndrome coronario agudo sin elevación del ST? Rev Esp Cardiol. 2011. doi:10.1016/j.recesp.2011.06.006



**Figura 1.** Aumento de la mortalidad a medida que avanza la edad de los pacientes a los que se practica una intervención coronaria percutánea en el registro Euro Heart Survey of Percutaneous Coronary Interventions. IC: intervalo de confianza.

ninguno de los pacientes, a pesar de que se observó enfermedad de tres vasos en el 40% de los casos. Parece que se opta por la estrategia invasiva en un intento de realizar una ICP de la lesión causal en vez de una revascularización completa. Las complicaciones intrahospitalarias como la hemorragia mayor, la necesidad de transfusión y el ictus no aumentaron en el grupo de tratamiento invasivo, mientras que hubo una tendencia no significativa a una mayor incidencia del deterioro de la función renal. Estos resultados indican que la estrategia invasiva en casos seleccionados no es nociva para los pacientes muy ancianos.

Merece destacarse el uso relativamente bajo de la terapia adyuvante recomendada en las guías, como los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II y las estatinas. Concretamente las estatinas, que sólo tienen unas pocas contraindicaciones, deben administrarse a casi todos los pacientes con síndrome coronario agudo. Este infratratamiento de los pacientes ancianos se ha observado también en otros análisis<sup>9</sup>. En consecuencia, parece haber margen de mejora respecto al tratamiento conservador de los pacientes muy ancianos con SCASEST.

En resumen, un enfoque invasivo para los pacientes muy ancianos con SCASEST parece factible y puede mejorar los resultados a medio plazo. Serán necesarios nuevos estudios para identificar el subgrupo de pacientes que puede obtener mayor beneficio con esta estrategia. Mientras tanto, a los pacientes muy ancianos con un buen estado mental y social, no se les debe negar un tratamiento invasivo únicamente en función de su edad.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Dodd KS, Szacynski JS, Zhao Y, Dodd KS, Szczyński JS, Zhao Y, et al. Exclusion from older patients and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:506-11.
- Bauer T, Möllmann H, Weidinger F, Zeymer U, Seabra-Gomes R, Eberli F, et al. Predictors of hospital mortality in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes and stable angina. *Int J Cardiol.* 2010. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.006.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.
- Villanueva-Benito I, Solla-Ruiz I, Paredes-Galán E, Díaz-Castro O, Calvo-Iglesias JA, Baz-Alonso FE, et al. Impacto pronóstico del abordaje intervencionista en el paciente muy anciano con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2011. doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.022.
- Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al.; the Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2873-8.
- Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL, et al.; the Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry Investigators. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2006;151:352-9.
- Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional epifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2176-90.
- Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Eberli FR, et al. Age-related differences in the use of guideline recommended medical and interventional therapies for acute coronary syndromes: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:510-6.

Cómo citar este artículo: Zeymer U. Pacientes muy ancianos seleccionados para una estrategia invasiva: ¿un subgrupo de «menor edad» con síndrome coronario agudo sin elevación del ST? *Rev Esp Cardiol.* 2011. doi:10.1016/j.recesp.2011.06.006