

# Insuficiencia cardiaca aguda post-alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST y riesgo de muerte e infarto agudo de miocardio subsiguiente

Julio Núñez<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup>, Eduardo Núñez<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Luis Mainar<sup>b</sup>, Gema Miñana<sup>a</sup>, Pilar Merlos<sup>a</sup>, Patricia Palau<sup>a</sup>, Oliver Husser<sup>c</sup>, Eva Rumiz<sup>a</sup>, Francisco J. Chorro<sup>a</sup> y Àngel Llàcer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Requena. Valencia. España.

<sup>c</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II. Centro Médico de la Universidad de Regensburg. Regensburg. Alemania.

**Introducción y objetivos.** La información disponible acerca del impacto pronóstico de un episodio de rehospitalización por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es escasa. El objetivo de este trabajo fue evaluar el valor pronóstico atribuible a un primer ingreso por ICA en cuanto a riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad en pacientes supervivientes a un episodio de SCASEST de alto riesgo.

**Métodos.** Analizamos consecutivamente a 972 pacientes supervivientes a la fase hospitalaria de un SCASEST de alto riesgo. El reingreso por ICA se consideró como la variable principal de estudio, y su asociación con IAM y mortalidad por cualquier causa se analizó mediante regresión de Cox para variables dependientes del tiempo y, además, se aplicó ajuste para episodios competitivos.

**Resultados.** Tras una mediana de seguimiento de 30 [intervalo intercuartílico, 12-48] meses, 82 (8,4%) pacientes ingresaron por ICA, 146 (15%) presentaron un IAM y 202 (20,8%) fallecieron. El reingreso por ICA se produjo con una mediana de 203 [56-336] días tras el SCASEST. Los pacientes que reingresaron por ICA presentaron un mayor riesgo de muerte (*hazard ratio* [HR] = 1,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,13-2,45;  $p = 0,009$ ) e IAM (HR = 2,15; IC del 95%, 1,41-3,27;  $p < 0,001$ ), independientemente de las variables pronósticas basales y las dependientes del tiempo.

**Conclusiones.** Tras un SCASEST de alto riesgo, el reingreso por ICA se asocia con un mayor riesgo de IAM ulterior y muerte.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Insuficiencia cardiaca aguda. Mortalidad. Infarto de miocardio.

## Effect of Acute Heart Failure Following Discharge in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome on the Subsequent Risk of Death or Acute Myocardial Infarction

**Introduction and objectives.** Little is known about how prognosis is influenced by readmission for acute heart failure (AHF) following non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). The aim of this study was to determine the prognostic effect of a first admission for AHF on the risk of acute myocardial infarction (AMI) or death in patients who survived an episode of high-risk NSTEMACS.

**Methods.** The study involved 972 consecutive patients with high-risk NSTEMACS who survived after hospital admission. Readmission for AHF was selected as the main exposure variable, and its association with subsequent AMI or all-cause death was assessed using Cox proportional hazards models for time-dependent covariates that also included adjustment for competing risks.

**Results.** After a median follow-up period of 30 [interquartile range, 12-48] months, 82 patients (8.4%) were admitted for AHF, 146 (15%) had an AMI, and 202 (20.8%) died. The median time to readmission for AHF was 203 [56-336] days after NSTEMACS. Patients readmitted for AHF had an increased risk of subsequent death (*hazard ratio* [HR]=1.67; 95% confidence interval [CI], 1.13-2.45;  $P=0.009$ ) or AMI (HR=2.15; 95% CI, 1.41-3.27;  $P<.001$ ), which was independent of baseline prognostic and time-dependent variables.

**Conclusions.** Readmission for AHF after high-risk NSTEMACS was associated with an increased risk of subsequent death or AMI.

**Key words:** Non-ST-segment acute coronary syndrome. Acute heart failure. Mortality. Myocardial infarction.

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

Estudio financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, RED HERACLES RD06/0009/1001, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. J. Núñez.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: yulnunez@gmail.com

Recibido el 5 de octubre de 2009.  
Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2010.

## ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.  
ICA: insuficiencia cardiaca aguda.  
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

## INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han destacado el elevado riesgo de complicaciones vasculares en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca durante un ingreso por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)<sup>1-4</sup>. La elección de una estrategia invasiva en este subgrupo de pacientes, con una mayor utilización de procedimientos de revascularización, se ha asociado a una reducción de episodios adversos como insuficiencia cardiaca y muerte<sup>5,6</sup>. No obstante, se dispone de escasa información acerca de la incidencia, los factores de riesgo y las implicaciones pronósticas atribuibles a un episodio de reingreso por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) en pacientes que han sobrevivido a un ingreso por SCASEST. A este respecto, algunos trabajos se han diseñado con la finalidad de analizar cómo se modifica la historia natural de la cardiopatía isquémica cuando aparece un episodio de ICA tras un infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>7-9</sup>. De dichos estudios, se ha concluido que la aparición de insuficiencia cardiaca tras un IAM se asociaba con un incremento del riesgo de mortalidad; sin embargo, se desconoce la asociación entre la aparición de ICA secundaria a un episodio anterior de SCASEST y el riesgo de aparición de otros episodios isquémicos ulteriores. Asimismo, la mayoría de estas observaciones provienen de pacientes incluidos en ensayos clínicos<sup>10</sup>, con resultados aplicables a población seleccionada que no representa la práctica clínica habitual. Más aún, la mayoría de estos estudios incluyeron a pacientes estables que superaron la fase precoz tras el alta hospitalaria y se excluyó a los pacientes en fase precoz tras el alta hospitalaria, momento en que el riesgo de complicaciones cardiovasculares es mayor<sup>7,8</sup>. Por lo tanto, es importante recalcar que la aplicabilidad de los hallazgos anteriores a pacientes con SCASEST de alto riesgo es escasa. De igual manera, no se aportó información relativa al riesgo de nuevos episodios isquémicos, particularmente IAM, tras una hospitalización por ICA.

Tras analizar la evidencia disponible, y por las implicaciones terapéuticas posibles, creímos importante investigar los factores asociados a la aparición de ICA tras un SCASEST y cómo este episodio modifica la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es determinar el riesgo de muerte e IAM atribuible a un ingreso hospitalario por ICA tras un SCASEST de alto riesgo.

## MÉTODOS

### Población

Analizamos a un total de 1.017 pacientes ingresados de forma consecutiva en nuestro hospital desde enero de 2001 a mayo de 2005 con el diagnóstico de SCASEST de alto riesgo, definido por dolor torácico en las últimas 24 h más elevación de troponina I (TnI) o descenso del segmento ST en el electrocardiograma. Por definición, se excluyó del presente análisis a los pacientes que fallecieron durante la hospitalización índice (n = 45), lo que dejó la población del estudio en 972. En el momento del ingreso se obtuvieron datos clínicos y electrocardiográficos y las determinaciones analíticas habituales. Los valores de TnI se determinaron al ingreso y seriadamente cada 8-12 h según las condiciones del paciente. Se trató a todos los pacientes con aspirina y heparina de bajo peso molecular durante 5-7 días o hasta que se realizara una intervención coronaria percutánea (ICP). El tratamiento con bloqueadores beta fue altamente recomendado. El tratamiento médico con nitratos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, estatinas, bloqueadores de los canales de calcio y antagonistas de los receptores de angiotensina II se dejó a discreción del cardiólogo clínico encargado del paciente. La prescripción de clopidogrel se realizó de acuerdo con lo establecido en las guías de práctica clínica vigentes en cada momento<sup>11,12</sup>. Siguiendo las recomendaciones vigentes<sup>12</sup>, a partir de noviembre de 2002 se recomendó la adopción de una estrategia invasiva de revascularización. No obstante, la decisión terapéutica final a este respecto se dejó a cargo del cardiólogo clínico responsable. A los pacientes a los que se implantó un *stent* intracoronario se les pautó clopidogrel y aspirina de acuerdo con lo recomendado<sup>11,12</sup>. El uso de abciximab se reservó para indicaciones aprobadas y se administró de forma exclusiva en el laboratorio de hemodinámica de 10 a 60 min antes de realizar la angioplastia coronaria. La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se efectuó mediante ecocardiografía transtorácica durante el ingreso inicial.

Se registraron los episodios adversos ocurridos tras el alta hospitalaria. Definimos ICA e IAM de acuerdo con las recomendaciones vigentes<sup>13,14</sup>. El diagnóstico inicial de ICA lo establecía el cardiólogo de guardia y se confirmaba durante la hospitalización. Se hospitalizó y se trató a los pacientes con ICA según procediese (diuréticos intravenosos, vasodilatadores o inotrópicos) hasta su estabilización clínica. El IAM complicado con presencia de ICA durante las primeras 72 h del ingreso se consideró IAM, y no como episodio de ICA. El seguimiento clínico se realizó tanto durante hospitalizaciones re-

**TABLA 1. Características basales, procedimientos, medicaciones al alta y resultados según insuficiencia cardiaca aguda tras el alta**

Características basales	ICA tras el alta (n = 82)	Sin ICA tras el alta (n = 890)	p
Edad (años)	76,9 ± 8,8	68 ± 12,4	< 0,001
Mujeres	42 (51,2)	305 (34,3)	0,002
Hipertensión	60 (73,2)	557 (62,6)	0,057
Dislipemia	37 (45,1)	398 (44,7)	0,944
Tabaquismo	8 (9,8)	213 (23,9)	0,003
Ex fumadores	20 (24,4)	258 (29)	0,378
Diabetes mellitus	44 (53,7)	299 (33,6)	< 0,001
Diabetes mellitus insulinodependiente	18 (21,9)	111 (12,5)	0,015
Cardiopatía familiar	1 (1,22)	69 (7,7)	0,024
Cardiopatía isquémica	44 (53,7)	334 (37,5)	0,004
IAM previo	28 (34,1)	204 (22,9)	0,023
ACTP previa	2 (2,4)	49 (5,5)	0,307
Cirugía previa	6 (7,3)	52 (5,8)	0,59
Insuficiencia renal crónica	21 (25,6)	91 (10,2)	< 0,001
Ictus	4 (4,9)	75 (8,4)	0,395
EPOC	15 (18,3)	74 (8,3)	0,003
Antecedente de insuficiencia cardiaca	12 (4,5)	40 (4,6)	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	10 (12,2)	57 (6,4)	0,048
Uso previo de aspirina	48 (58,5)	383 (43)	0,007
Elevación de troponina	71 (86,6)	754 (84,7)	0,652
Pico de troponina (ng/ml)	3,4 ± 10,6	2,5 ± 8	0,116
Descenso de ST	43 (52,4)	416 (46,7)	0,323
FEVI (%)	52 ± 13	60 ± 12	< 0,001
FEVI ≤ 50%	37 (45,1)	190 (21,3)	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	55 ± 21	69 ± 22	< 0,001
Procedimientos de revascularización intrahospitalarios			
Cateterismo intrahospitalario	24 (29,3)	582 (65,4)	< 0,001
Angioplastia intrahospitalaria	7 (8,5)	276 (31)	< 0,001
Cirugía de revascularización intrahospitalaria	6 (7,3)	87 (9,8)	0,469
Revascularización	13 (15,8)	363 (40,8)	< 0,001
Medicación prescrita al alta			
Aspirina	80 (97,6)	851 (95,6)	0,402
Clopidogrel	8 (9,8)	303 (34)	< 0,001
IECA	41 (50)	423 (47,5)	0,668
ARA-II	10 (12,2)	147 (16,5)	0,309
Bloqueadores beta	66 (80,5)	733 (82,4)	0,672
Estatinas	43 (52,4)	504 (56,6)	0,464
Antagonistas de aldosterona	10 (12,2)	53 (8,4)	0,028

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular estimado (modificación de MDRD); IAM: infarto agudo de miocardio; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

currentes como con visitas ambulatorias sucesivas. El comité ético de nuestro centro aprobó el protocolo del presente estudio.

### Análisis estadístico

La comparación entre las variables basales y la incidencia de ICA tras el alta hospitalaria se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  y el test de la t de Student. Las incidencias acumuladas para IAM y mortalidad se delinearon según hubiera reingreso por ICA o no, y sus diferencias se compararon mediante el test de Gray<sup>15</sup>.

Para la valoración de la asociación entre ICA y muerte y la asociación entre ICA y ulterior IAM, se utilizó el modelo de análisis de riesgos proporcionales de Cox para variables dependientes del tiempo<sup>16</sup>. Para el modelo en que se consideró el episodio de IAM como variable dependiente del tiempo, el seguimiento se realizó hasta que se produjera el primer IAM, y se ignoró los episodios posteriores. En la creación de los modelos iniciales multivariados, se consideraron todas las variables que aparecen en la tabla 1. El proceso de selección de variables se hizo por su valor pronóstico reconocido en la literatura médica e independiente-

mente del valor de *p*. Mediante la estrategia de exclusión secuencial *stepdown*<sup>17</sup>, se obtuvo un modelo multivariable parsimonioso, con una alta capacidad discriminativa y con al menos una relación 10:1 entre el número de variables del modelo y el número de episodios adversos. La forma funcional de las variables continuas en el modelo (su relación con el log del riesgo instantáneo del evento) se determinó mediante la técnica de «polinomios fraccionados»<sup>18</sup>. En todos los casos se consideró significativo un valor de *p* < 0,05. Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos STATA 10.1 y R (cmprsk).

## RESULTADOS

### Características basales de la población

La media de edad de la muestra era  $68 \pm 12$  años, con un 64,3% de varones. El 15,6, el 84,9 y el 47,2% de los pacientes presentaron Killip > I, elevación de TnI y depresión del segmento ST, respectivamente.

Se registró un total de 82 (8,4%) hospitalizaciones por ICA durante el seguimiento. Los pacientes que presentaron un episodio de ICA eran mayores (media de edad, 77 frente a 68 años) y predominantemente mujeres (el 51 y el 34%). Asimismo, presentaron una mayor proporción de diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad arterial periférica y tratamiento previo con aspirina y antagonistas de la aldosterona (tabla 1). Por el contrario, en este subgrupo se encontró menor prevalencia de fumadores activos, historia familiar de cardiopatía isquémica, procedimientos de ICP durante el ingreso inicial, prescripción de clopidogrel al alta y menor tasa de filtrado glomerular (TFG) (tabla 1). También se observaron cifras de FEVI más bajas en el subgrupo de población que sufrió ICA.

### Incidencia de episodios adversos tras el alta hospitalaria

Durante una mediana de seguimiento de 30 [intervalo intercuartílico, 12-48] meses, 82 (8,4%) pacientes fueron hospitalizados por ICA, 146 (15%) sufrieron un IAM, se realizó ICP a 47 (4,8%), 38 (3,9%) fueron revascularizados quirúrgicamente y 202 (20,8%) fallecieron. La secuencia de episodios adversos durante el seguimiento se muestra en la figura 1. El reingreso por ICA e IAM fue más frecuente durante el primer año, mientras que la mortalidad por cualquier causa mostró un incremento continuo durante el seguimiento (fig. 2). La mediana de tiempo transcurrido desde el alta por el episodio de SCASEST y el primer reingreso por ICA fue de 203 [56-336] días y únicamente 17

(18,3%) de los casos de ICA ocurrieron tras un episodio de IAM (fig. 1).

### Predictores de hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda

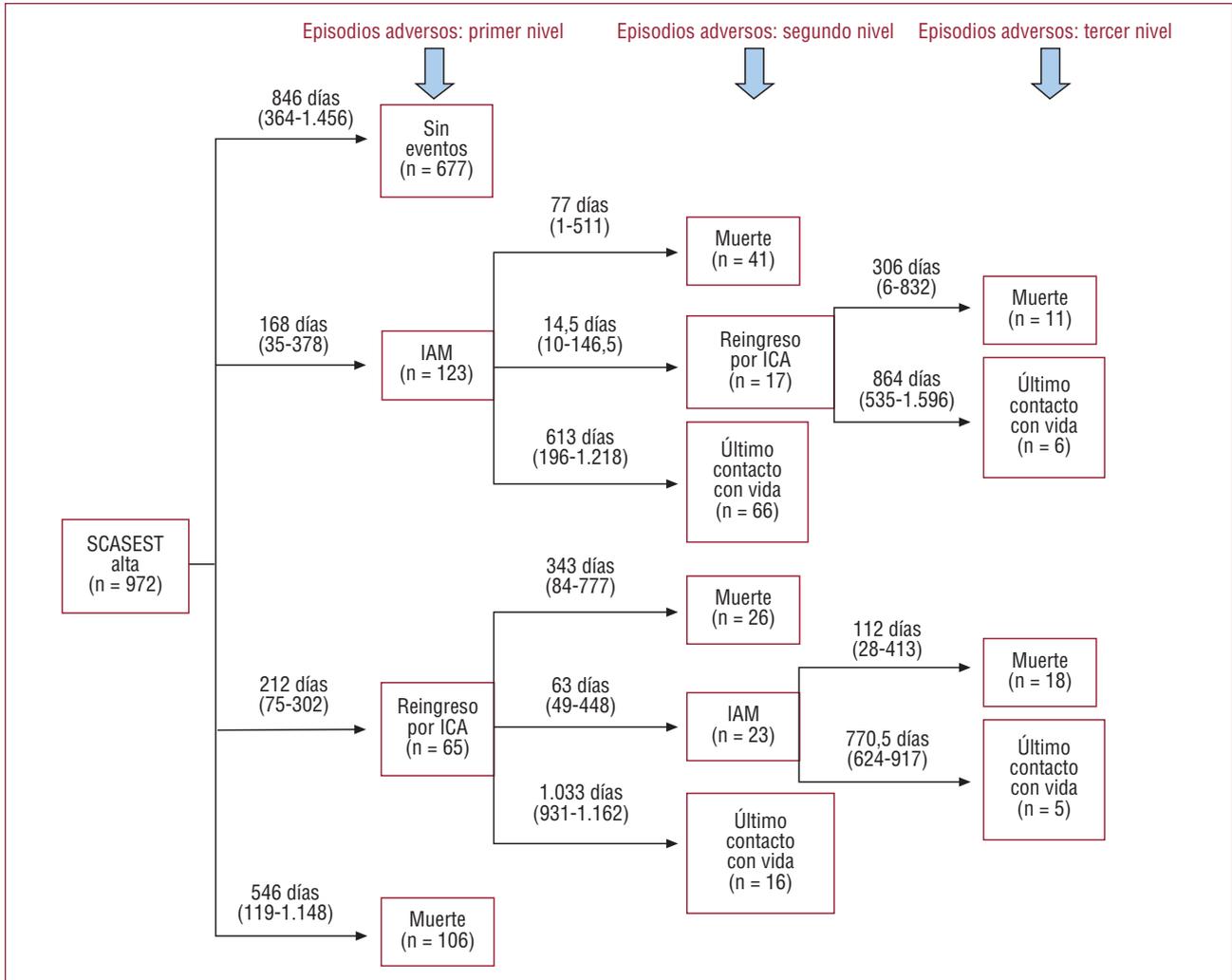
Independientemente de los factores de riesgo tradicionales (fig. 3), sufrir un IAM tras el alta hospitalaria se asoció de manera independiente con un incremento del riesgo de un episodio de ICA (*hazard ratio* [HR] = 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,15-3,14; *p* = 0,013).

### Hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda como predictor de mortalidad

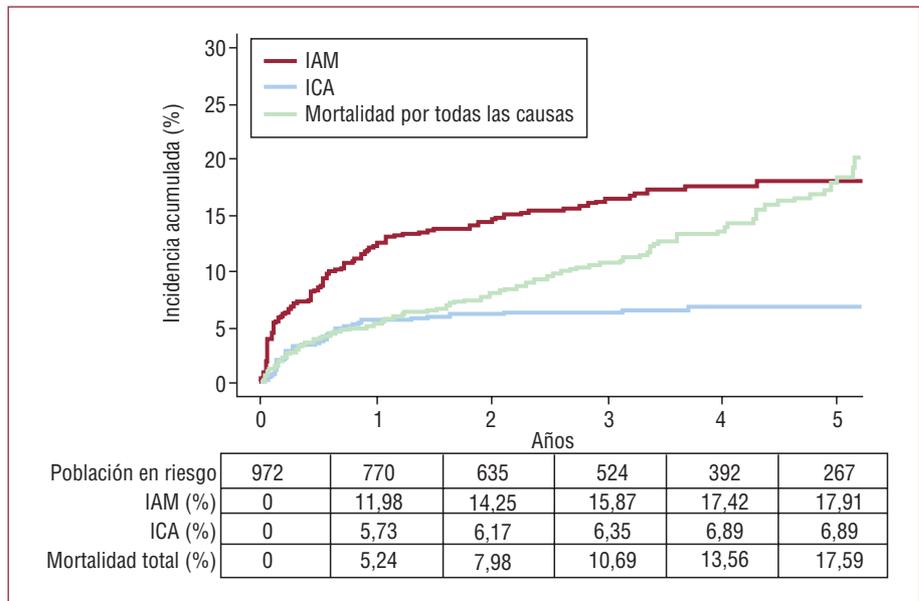
Tras un ingreso por ICA, 55 (67,1%) pacientes murieron. Los pacientes que presentaron un reingreso por ICA mostraron mayores tasas de mortalidad (fig. 4A). En el análisis univariable, estos sujetos mostraron un riesgo de mortalidad 5 veces superior al de los demás. Esta asociación positiva se mantuvo significativa en el análisis multivariable, tras ajustar por factores de riesgo obtenidos durante el episodio índice y el IAM como variable dependiente del tiempo (HR = 1,67; IC del 95%, 1,14-2,65; *p* = 0,009) (fig. 4B). Las variables basales incluidas en el modelo final fueron edad, sexo, año de ingreso, dislipemia, diabetes mellitus, historia familiar de enfermedad coronaria, ictus previo, enfermedad arterial periférica, tratamiento previo con aspirina, TFG, Killip > I, FEVI < 50%, procedimientos de revascularización realizados durante el ingreso inicial (ICP o revascularización quirúrgica) y prescripción de estatinas al alta. Un análisis de sensibilidad realizado tras excluir a los pacientes con Killip > I durante el ingreso inicial mostró que la ICA tras el alta se mantuvo asociada de manera independiente con un mayor riesgo de muerte (fig. 4C).

### Hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda como predictor de infarto agudo de miocardio

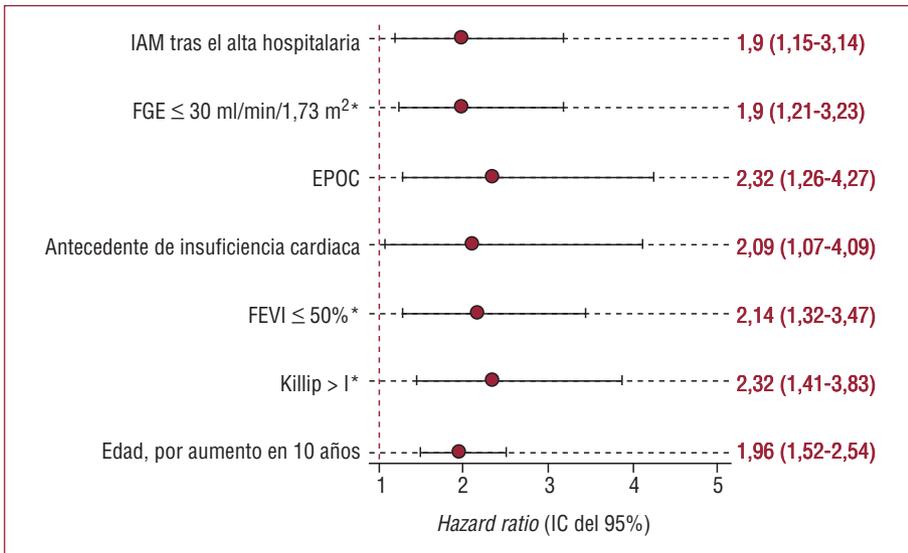
Tras un episodio de ICA, 23 (28%) pacientes sufrieron un IAM. Un ingreso por ICA se asoció con un riesgo considerablemente superior de IAM, con diferencias ya evidentes desde el primer año (fig. 5A). En el análisis univariable, un episodio de ICA se asoció con un riesgo 4,2 veces superior de sufrir un ulterior IAM. Tras ajustar por edad, sexo, año de ingreso, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, elevación de TnI, Killip > I, TFG, FEVI < 50%, ICP y revascularización quirúrgica durante el ingreso inicial, la presencia de ICA se mantuvo asociada con un



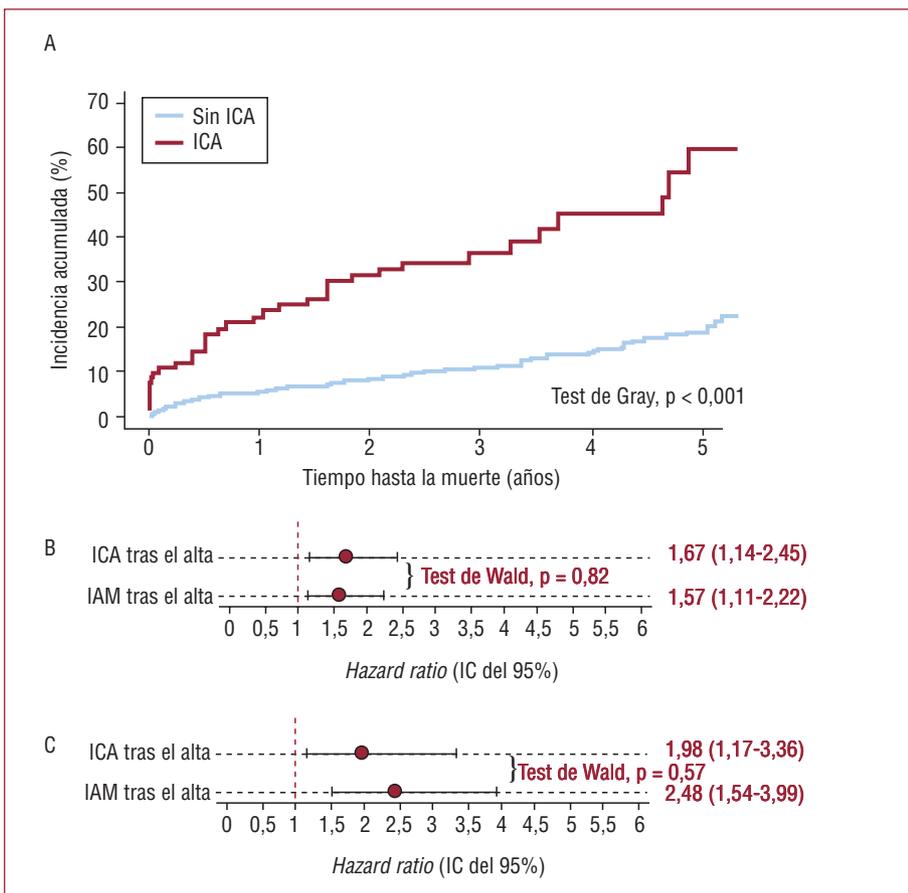
**Fig. 1.** Secuencia de episodios (IAM, ICA y muerte) tras un episodio de SCASEST de alto riesgo. IAM: infarto agudo de miocardio; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.



**Fig. 2.** Tasas de incidencia para el primer episodio adverso cardiovascular (el primero que se produzca) tras un episodio de SCASEST de alto riesgo. IAM: infarto agudo de miocardio; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.



**Fig. 3.** Predictores de rehospitalización por ICA tras un episodio de SCASEST de alto riesgo. Modelo estratificado por sexo y año de ingreso. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TFG: tasa de filtrado glomerular. \*Al ingreso inicial.



**Fig. 4.** Episodios adversos dependientes del tiempo (ICA e IAM) tras el alta hospitalaria y muerte. A: incidencia acumulada de mortalidad tras ingreso por ICA. B: episodios adversos (ICA e IAM) tras el alta y riesgo de muerte en toda la población. C: episodios adversos (ICA e IAM) tras el alta y riesgo de muerte excluyendo a los pacientes con Killip > I en el ingreso inicial. Modelo estratificado por sexo y año de ingreso y ajustado por las siguientes variables: edad, sexo, año de ingreso, dislipemia, diabetes mellitus, historia familiar de enfermedad coronaria, ictus previo, enfermedad arterial periférica, tratamiento previo con aspirina, tasa de filtrado glomerular, Killip > I, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%, procedimientos de revascularización realizados durante el ingreso inicial (ICP o revascularización quirúrgica) y prescripción de estatinas al alta. IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

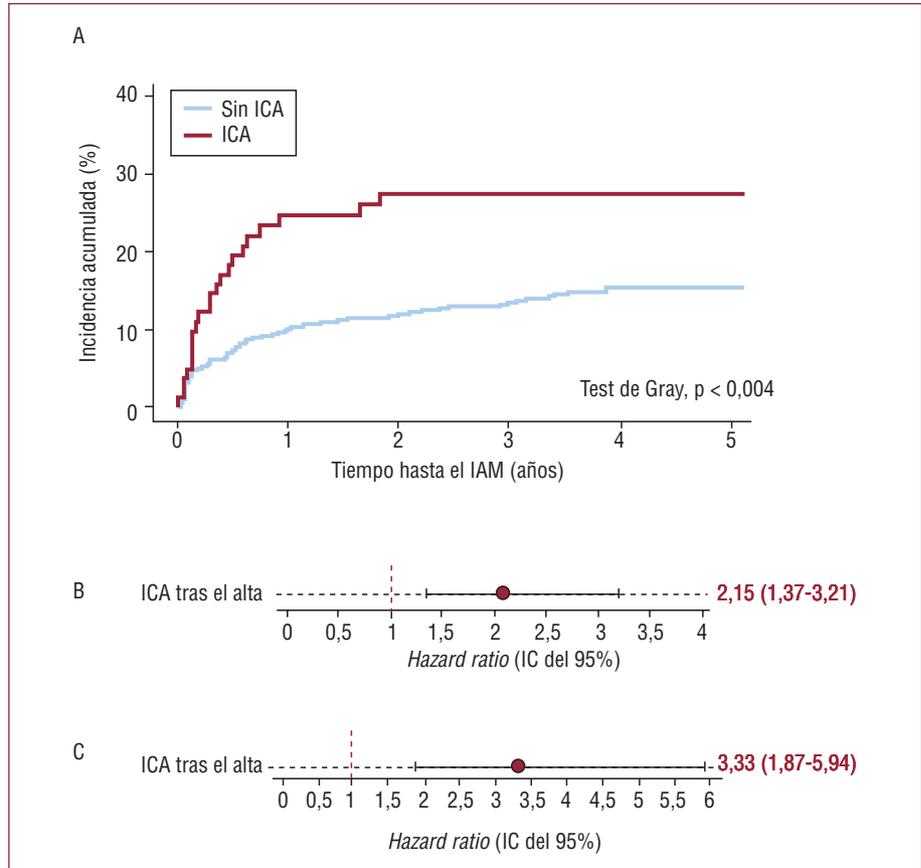
incremento significativo de sufrir un IAM (HR = 2,15; IC del 95%, 1,41-3,27; p < 0,001) (fig. 5B). En un análisis de sensibilidad tras excluir a los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca (Killip > I) durante el episodio índice, se siguieron observando resultados similares; así, un episodio de ICA se asoció con un mayor riesgo de IAM, tanto en el análisis univariable como con el

multivariable (HR = 3,33; IC del 95%, 1,87-5,94; p < 0,001) (fig. 5C).

### Implicaciones pronósticas de un infarto agudo de miocardio tras el alta hospitalaria

Como era de esperar, el IAM tras el alta hospitalaria se asoció con un incremento del riesgo de

**Fig. 5.** Insuficiencia cardiaca aguda tras hospitalización y ulterior infarto de miocardio. A: incidencia acumulada de IAM tras el alta hospitalaria por ICA. B: ICA tras hospitalización y riesgo de ulterior IAM. C: ICA tras hospitalización y riesgo de ulterior IAM excluyendo a los pacientes con Killip > I en el ingreso inicial. Modelo estratificado por sexo y año de ingreso y ajustado por las siguientes variables: edad, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, elevación de troponina I, Killip > I, tasa de filtrado glomerular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y procedimientos de revascularización realizados durante el ingreso inicial (ICP o revascularización quirúrgica). IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.



muerte tanto en el análisis univariable (HR = 4,09; IC del 95%, 3,03-5,49; p < 0,001) como en el multivariable (HR = 1,56; IC del 95%, 1,11-2,22; p = 0,011). Cuando se compararon la HR para mortalidad atribuible a un ingreso por ICA con la de un IAM, no se encontraron diferencias significativas (p = 0,821) (fig. 3B).

**DISCUSIÓN**

En el presente estudio, en el que se analiza a una amplia cohorte consecutiva de sujetos supervivientes a la fase hospitalaria de un SCASEST de alto riesgo, se observa que los pacientes que ingresaron por ICA durante el seguimiento sufrieron un incremento significativo del riesgo de ulterior IAM y muerte. Esta asociación se mantuvo tras ajustar por los principales factores de riesgo, entre los que se incluyen la insuficiencia cardiaca y la FEVI durante el ingreso inicial. Además, mientras que trabajos previos<sup>19</sup> han destacado que los nuevos episodios de IAM se asocian a mayor riesgo de ICA, nosotros proponemos que la ICA tras un SCASEST también identifica a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de IAM durante el seguimiento. Nuestros resultados resaltan la necesidad de reevaluar el diagnóstico y el enfoque terapéutico de estos pacientes.

**Limitaciones de los modelos de estratificación de riesgo clásicos**

Tradicionalmente, los modelos estadísticos de predicción de episodios cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se han efectuado evaluando únicamente factores pronósticos basales. El beneficio que se obtiene al incluir variables que se modifican en el tiempo, como es el caso de la aparición de episodios adversos intermedios (p. ej., un nuevo IAM o SCA), se traduce en la capacidad para estimar variaciones importantes del riesgo basal, situación que no sucede en los modelos de riesgo clásicos<sup>20,21</sup>.

**Insuficiencia cardiaca aguda como signo de alerta**

La insuficiencia cardiaca es una complicación común en los pacientes con enfermedad coronaria, especialmente tras un SCASEST<sup>1-4</sup>. A pesar de que el antecedente de cardiopatía isquémica constituye un reconocido factor de riesgo de insuficiencia cardiaca, el ingreso por ICA no se ha catalogado usualmente como episodio adverso mayor en esta población. Recientemente, se ha generado un interés creciente en identificar factores de riesgo asociados al desarrollo posterior de ICA, ya que su

aparición constituye un importante factor de riesgo de muerte en pacientes que han sufrido un IAM<sup>7-9</sup>. Utilizando un contexto metodológico dependiente del tiempo, dos estudios han mostrado un aumento significativo de la mortalidad cuando se registra un episodio de ICA tras el alta hospitalaria por IAM. El primero de ellos fue un análisis secundario del ensayo CARE<sup>8</sup> que incluyó un 85% de pacientes con IAM con onda Q, con una mediana de tiempo de inclusión de 10 meses tras el IAM, y excluyó a aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca. El segundo, un estudio proveniente del ensayo VALIANT<sup>7</sup>, con un 70% de antecedentes de IAM no Q, en el que se excluyó del análisis a aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y FEVI normal o que hubieran tenido episodios adversos en los primeros 45 días después del alta tras el IAM. A pesar de que ambos estudios incluyeron poblaciones heterogéneas y seleccionadas, sus resultados fueron similares a los nuestros; además, ambos estudios encontraron variables predictoras de ICA, tanto basales (edad, FEVI y TFG), como dependientes del tiempo (IAM recurrente), similares a nuestros resultados.

En el presente estudio, se evaluó por primera vez el valor pronóstico atribuible a un reingreso por ICA en pacientes no seleccionados que sufrieron un SCASEST de alto riesgo como episodio índice incluyendo el periodo inmediato tras el alta hospitalaria, cuando *a priori* el riesgo de complicaciones cardiovasculares es mayor<sup>22,23</sup>. Nuestros hallazgos principales fueron: *a*) tras un ingreso por SCASEST de alto riesgo la incidencia de ICA es elevada, principalmente durante el primer año (fig. 2); *b*) la ICA no es siempre una consecuencia directa de un IAM; *c*) la ICA es un predictor de la aparición de IAM, y *d*) el riesgo de muerte atribuible a la ICA fue equiparable al riesgo de muerte tras un IAM.

Como era de esperar, se observó una asociación independiente entre ICA y muerte, ya descrita en registros previos<sup>24</sup> (con tasas de mortalidad al año de un 30-35%). Sin embargo, hallamos una asociación firme e independiente entre ICA y reinfarto. En este sentido, Orn et al<sup>25</sup> observaron recientemente que el IAM recurrente, confirmado mediante necropsia, era la causa más frecuente de muerte (57%) en pacientes con IAM y disfunción sistólica. Se confirman resultados similares en otros registros, en los que un Killip > I durante la hospitalización índice se asoció de manera independiente con el riesgo de reinfarto<sup>4</sup>. Para explicar esta asociación se podrían postular varios mecanismos. Por un lado, los pacientes que tienen un episodio de ICA exhibirían mayor extensión y más gravedad de la isquemia miocárdica, lo cual se traduciría en un mayor porcentaje de miocardio aturdido o hibernado<sup>26</sup>. En el presente estudio encontramos en el

subgrupo de sujetos a los que se realizó una coronariografía (n = 606) que el porcentaje de casos de ICA fue mayor entre los pacientes con enfermedad multivaso que en aquellos con enfermedad monovaso (el 7,5 frente al 2,7%; p = 0,005). Por otro lado, la activación inmunoinflamatoria habitualmente presente en la ICA podría ser determinante en la aparición de nuevos episodios isquémicos<sup>27,28</sup>. De cualquier manera, los hallazgos del presente trabajo cuestionan la teoría ampliamente aceptada de que la insuficiencia cardíaca es un estadio final de la enfermedad coronaria, donde predomina la escara necrótica miocárdica, y nos da pie a especular que la ICA también pudiera representar a un subgrupo de pacientes con una significativa extensión de miocardio viable (ya sea aturdido o hibernado). De manera congruente con nuestros hallazgos, una publicación reciente derivada del estudio CHARM<sup>29</sup>, en la que se incluyó a un total de 7.599 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional II-IV y un seguimiento medio de 3,3 años, observó que el IAM durante el seguimiento apareció en el 5,82% de los pacientes, con el consiguiente incremento del riesgo de mortalidad a 30 días.

Aunque las guías de práctica clínica recomiendan que en los pacientes con SCA complicado con insuficiencia cardíaca se realice una minuciosa evaluación de la isquemia miocárdica y se aplique una estrategia invasiva de revascularización y una correcta prevención secundaria, no se sigue tales recomendaciones cuando la ICA aparece en un paciente isquémico fuera del contexto de un SCA<sup>30</sup>. La correcta evaluación de los pacientes con ICA y antecedentes de cardiopatía isquémica, especialmente aquellos que han presentado un SCASEST, no ha sido bien establecida<sup>29,30</sup>. Las guías de práctica actuales coinciden en que no hay datos provenientes de ensayos clínicos multicéntricos que respalden una evaluación sistemática de la isquemia miocárdica con miras a recomendar una estrategia invasiva de revascularización en este tipo de pacientes<sup>30</sup>. Este hecho se ve reflejado en este trabajo, en el que únicamente a 7 (8,54%) de los pacientes que reingresaron por clínica de ICA se realizó coronariografía, y 6 de ellos fueron revascularizados (3 mediante procedimientos percutáneos y 3, por quirúrgicos). Como se muestra en nuestros resultados, el valor pronóstico de un episodio de ICA tras un ingreso por SCASEST de alto riesgo es similar al de un nuevo episodio de SCA y, por lo tanto, proponemos que: *a*) la ICA se incorpore como un episodio adverso mayor en pacientes con SCA, y *b*) futuros estudios controlados deberían evaluar el valor práctico y clínico de implementar una evaluación isquémica completa, que incluya el test de detección de isquemia y viabilidad, en aras de guiar el

tratamiento médico y considerar opciones de revascularización. En apoyo de esto, trabajos recientes indican que la revascularización aporta beneficios pronósticos en sujetos con cardiopatía isquémica e ICA<sup>31</sup> y en presencia de miocardio viable<sup>32</sup>.

### Limitaciones

Éste es el primer trabajo que analiza las implicaciones pronósticas de un reingreso por ICA en una cohorte amplia y representativa de pacientes que tuvieron un episodio índice de SCASEST de alto riesgo. Para minimizar potenciales sesgos de confusión, nuestros modelos se ajustaron, además de por los factores de riesgo clásicos (tales como Killip > I en el momento del ingreso, FEVI, procedimientos de revascularización y tratamiento prescrito al alta), por los episodios adversos intermedios en forma de variables dependientes del tiempo.

Además de las limitaciones inherentes a todo estudio observacional, hay una serie de limitaciones que debemos mencionar: *a)* no se identificó a los pacientes con formas subclínicas o leves de insuficiencia cardiaca, puesto que en su mayoría no solicitaron asistencia hospitalaria; por consiguiente, no pudimos constatar una relación de proporcionalidad entre los grados de gravedad de la insuficiencia cardiaca y la incidencia de mortalidad e IAM; *b)* la ausencia de ciertos biomarcadores pronósticos, como el péptido natriurético cerebral, en nuestros modelos pronósticos se debió a que no se determinaron sistemáticamente; *c)* algunas variables, como la fracción de eyección, únicamente se determinaron durante el episodio índice y no durante el seguimiento; *d)* para los episodios intermedios repetidos, el seguimiento de los pacientes sólo se realizó hasta la aparición del primer episodio; *e)* debido a que el periodo de inclusión de los pacientes en nuestro registro es amplio, la posibilidad de un «efecto cohorte» no puede ignorarse; por ello, todos los modelos de regresión se estratificaron según el año de admisión, con el fin de minimizar la posibilidad de sesgo; *f)* no pudimos incluir la mortalidad como un episodio competitivo en el modelo de Cox para IAM, lo cual nos impide evaluar la posibilidad de sesgo al estimar la asociación entre reingreso por ICA e incidencia de IAM, y *g)* aunque se ajustó por los principales grupos farmacológicos al alta, durante el seguimiento no se registraron los cambios terapéuticos ni se evaluó el grado de adherencia al tratamiento.

### CONCLUSIONES

La ICA es una complicación común tras un episodio de SCASEST de alto riesgo. La hospitalización por ICA es un episodio adverso clínico que se

asocia de manera independiente a un mayor riesgo de IAM futuro y muerte.

### BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction —2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
- Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494-9.
- Segev A, Strauss BH, Tan M, Mendelsohn AA, Lai K, Ashton T, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registries Investigators. Prognostic significance of admission heart failure in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). *Am J Cardiol*. 2006;98:470-3.
- Steg PG, Kerner A, Van de Werf F, López-Sendón J, Gore JM, Fitzgerald G, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Impact of in-hospital revascularization on survival in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and congestive heart failure. *Circulation*. 2008;118:1163-71.
- Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
- Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, Hellkamp AS, McMurray JJ, Mathias J, et al. Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: a VALIANT study. *Eur Heart J*. 2008;29:748-56.
- Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, et al. CARE Study. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-53.
- Torabi A, Cleland JG, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:859-70.
- Steg PG, López-Sendón J, López de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr, et al. GRACE Investigators. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2007;167:68-73.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-32.

12. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
13. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
14. Myocardial infarction redefined —a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
15. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16:1141-54.
16. Altman DG, De Stavola BL. Practical problems in fitting a proportional hazard models to data with updated measurements of the covariates. *Stat Med*. 1994;13:301-41.
17. Ambler G, Brady AR, Royston P. Simplifying a prognostic model: a simulation study based on clinical data. *Stat Med*. 2002;21:3803-22.
18. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1999;28:964-74.
19. Macchia A, Levantisi G, Marfisi RM, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Determinantes de insuficiencia cardíaca tardía postinfarto de miocardio: resultados del estudio GISSI Prevenzione. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1266-72.
20. Møller JE, Torp-Pedersen C, Køber LV. Is heart failure the critical warning sign for death following myocardial infarction? *Eur Heart J*. 2008;29:833-4.
21. Cleves M, Gould WW, Gutierrez RG, Marchenko Y. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. 2.<sup>a</sup> ed. Stata Press; 2008.
22. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309:331-6.
23. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;105:2605-10.
24. Heidenreich PA, Fonarow GC. Are registry hospitals different? A comparison of patients admitted to hospitals of a commercial heart failure registry with those from national and community cohorts. *Am Heart J*. 2006;152:935-9.
25. Orn S, Cleland JG, Romo M, Kjekshus J, Dickstein K. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med*. 2005;118:752-8.
26. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:750-8.
27. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44.
28. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:747-52.
29. Abrahamsson P, Dobson J, Granger CB, McMurray JJ, Michelson EL, Pfeffer M, et al. CHARM Investigators. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:338-45.
30. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, Rossi JS, Davidson CJ, Filippatos G, et al. Acute Heart Failure Syndromes International Working Group. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease early assessment and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:254-63.
31. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, Nunez E, Gattis Stough W, Abraham WT, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: A report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1215-23.
32. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8.