



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Incidencia y Factores Predictores
de Desarrollo de Insuficiencia Cardíaca
tras un Síndrome Coronario Agudo

Dña. Ana Isabel Rodríguez Serrano

2022



**INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES DE
DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDIACA TRAS
UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Presentada por
Dña. Ana Isabel Rodríguez Serrano

Dirigida por
Dr. Pedro José Flores Blanco
Dr. Ángel Antonio López Cuenca

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2022

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	17
ABREVIATURAS	23
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares	31
1.2. Insuficiencia cardíaca tras un síndrome coronario agudo.....	36
1.3. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca	37
1.4. Incidencia y determinantes de insuficiencia cardíaca intrahospitalaria.....	43
1.5. Incidencia y determinantes de insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria .	47
1.6. Justificación del estudio	50
2. HIPÓTESIS.....	55
2.1. Hipótesis principal.....	57
2.2. Hipótesis secundarias	57
3. OBJETIVOS	59
3.1. Objetivo principal.....	61
3.2. Objetivos secundarios.....	61
4. MATERIAL Y MÉTODOS	63
4.1. Población de estudio	65
4.1.1. Criterios de inclusión.....	65

4.1.2. Criterios de exclusión	65
4.2. Diseño del estudio.....	65
4.2.1. Justificación del tipo de estudio	65
4.2.2 Tamaño muestral.....	66
4.3. Gestión y registro de los datos	66
4.3.1. Fuente de datos	66
4.3.2. Control de calidad de los datos recogidos	67
4.3.3. Análisis de datos	68
4.4. Aspectos éticos y legales	68
Confidencialidad de los datos	68
4.5. Variables de estudio	69
4.5.1. Variables principales.....	69
4.5.2. Variables secundarias.....	70
4.6. Análisis estadístico.....	78
5. RESULTADOS.....	81
5.1. Número de ingresos/pacientes y distribución por años.....	83
5.2. Descripción de la población de estudio.....	84
5.3. Comparación de la población en función del periodo de estudio.....	89
5.4. Insuficiencia cardiaca intrahospitalaria.....	92
5.4.1. Incidencia y características de los pacientes.....	92
5.4.2. Factores asociados	98
5.4.3. Evolución temporal de la incidencia y de las características de los pacientes.....	105
5.5. Ingreso por insuficiencia cardiaca en el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.....	109
5.5.1. Incidencia y características de los pacientes.....	109
5.5.2. Factores asociados	113
5.5.3. Evolución temporal de la incidencia y de las características de los pacientes.....	115

5.6. Impacto de la insuficiencia cardíaca intrahospitalaria en la mortalidad....	119
5.6.1. Mortalidad intrahospitalaria.....	119
5.6.2. Mortalidad en el primer año tras el alta.....	125
6. DISCUSIÓN	135
6.1. Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria.....	138
6.2. Incidencia y factores asociados al primer ingreso por insuficiencia cardíaca en el primer año tras alta.....	146
6.3. Impacto de la insuficiencia cardíaca intrahospitalaria en la mortalidad hospitalaria y en la mortalidad durante el seguimiento	151
7. LIMITACIONES	155
8. CONCLUSIONES	159
9. BIBLIOGRAFÍA.....	163

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento al Dr. Pedro Flores Blanco por su valiosa ayuda, su capacidad infinita de trabajo y su apoyo incondicional. Al Dr. Ángel López Cuenca, mi co-director de tesis, por sus consejos y su constante motivación en estos últimos meses. Sois un referente para mí.

Al Dr. Sergio Manzano Fernández por incentivar la importancia de la investigación clínica y ser el origen de este proyecto.

A Juan, por ser el mejor compañero de vida y hacerme tan feliz cada día.

A mis padres y mi hermana, por transmitirme los valores de constancia y responsabilidad. Gracias por animarme a crecer y recordarme de dónde vengo.

A mis amigos, por estar siempre conmigo en los buenos y en los malos momentos.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ingresos anuales por SCA durante el periodo del estudio (2011 - 2019)	83
Figura 2. Porcentaje de pacientes en función de FEVI	86
Figura 3. Porcentaje de pacientes en función del número de vasos con enfermedad severa en coronariografía.....	86
Figura 4. Porcentaje de pacientes en función del tratamiento de revascularización coronaria realizado durante el ingreso	87
Figura 5. Incidencia de IC intrahospitalaria en función de la presencia o no de FA al ingreso y tipo de FA (previos o de novo).....	95
Figura 6. Incidencia de IC intrahospitalaria en función de la categoría de FEVI en ecocardiografía realizada durante ingreso	96
Figura 7. Incidencia de IC intrahospitalaria en función del número de vasos coronarios con enfermedad severa en la coronariografía realizada durante el ingreso.....	97
Figura 8. Curvas ROC para el evento IC intrahospitalaria para cada uno de los modelos propuestos.....	104
Figura 9. Evolución temporal de la incidencia anual de IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio	105
Figura 10. Evolución temporal de la tasa de incidencia de ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras un SCA a lo largo del periodo de estudio	116
Figura 11. Incidencia de muerte intrahospitalaria en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria	123
Figura 12. Evolución temporal de la mortalidad intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.....	123

Figura 13. Evolución temporal de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.....	124
Figura 14. Incidencia de muerte intrahospitalaria en pacientes con y sin IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio	124
Figura 15. Evolución temporal del porcentaje de pacientes fallecidos en el primer año de seguimiento tras el alta	125
Figura 16. Causas de muerte y tipo de muerte cardiovascular en el seguimiento a 1 año.....	125
Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria durante el ingreso por SCA.....	126
Figura 18. Tipo de muerte cardiovascular en el seguimiento a 1 año en pacientes con y sin IC intrahospitalaria	129
Figura 19. Evolución temporal de la mortalidad tras el alta durante el primer año de seguimiento a lo largo del periodo de estudio	132
Figura 20. Evolución temporal de la mortalidad tras el alta durante el primer año de seguimiento en pacientes con IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.....	133
Figura 21. Tasa de incidencia de muerte en el primer año de seguimiento en pacientes con y sin IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio	133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios previos sobre IC intrahospitalaria tras SCA.....	52
Tabla 2. Estudios previos sobre IC en el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA.....	53
Tabla 3. Características basales de la población	84
Tabla 4. Diagnóstico al ingreso	88
Tabla 5. Escala de riesgo GRACE para la predicción de mortalidad intrahospitalaria.....	88
Tabla 6. Tratamiento médico al alta	88
Tabla 7. Comparación de las características de los pacientes en función del periodo de estudio	90
Tabla 8. Comparación del tratamiento médico al alta en función del periodo de estudio	92
Tabla 9. Comparación de las características de los pacientes en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria.....	93
Tabla 10. Comparación de los datos ecocardiográficos (FEVI) en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria.....	96
Tabla 11. Comparación de los datos de la coronariografía (vasos coronarios con enfermedad severa) en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria	97
Tabla 12. Comparación del tratamiento médico al alta en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria	98
Tabla 13. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis de regresión logística univariado)	98
Tabla 14. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis de regresión multivariado) (Modelo 1)	100

Tabla 15. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos ecocardiográficos (FEVI) (Modelo 2).....	101
Tabla 16. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos angiográficos (número de vasos con enfermedad severa) (Modelo 2).....	102
Tabla 17. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos ecocardiográficos (FEVI) y angiográficos (número de vasos con enfermedad severa) (Modelo 4).....	102
Tabla 18. Comparación de los modelos multivariados de factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria	104
Tabla 19. Odds ratios ajustados del periodo de ingreso para el evento IC intrahospitalaria	106
Tabla 20. Comparación de las características de los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio.....	107
Tabla 21. Comparación del tratamiento médico al alta de los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio.....	109
Tabla 22. Comparación de las características de los pacientes en función del evento ingreso por IC en primer año tras SCA.....	110
Tabla 23. Factores asociados al ingreso por IC al año (análisis de riesgo competitivo univariado)	113
Tabla 24. Factores asociados al ingreso por IC al año (análisis multivariado de riesgos competitivos).....	115
Tabla 25. Comparación de las características de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento en función del periodo de estudio	117

Tabla 26. Comparación del tratamiento médico al alta de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento en función del periodo de estudio.....	119
Tabla 27. Comparación de las características de los pacientes en función del evento muerte intrahospitalaria	120
Tabla 28. Comparación de las características de los pacientes en función del evento muerte en el seguimiento a 1 año.....	127
Tabla 29. Factores asociados a la mortalidad durante el primer año de seguimiento (análisis de regresión Cox univariado)	130
Tabla 30. Factores asociados a la mortalidad durante el primer año de seguimiento (análisis de regresión de Cox multivariado).....	131
Tabla 31. Comparación del tipo de muerte en el seguimiento a 1 año en pacientes con y sin IC intrahospitalaria	132

ABREVIATURAS

AAS:	Ácido acetilsalicílico
ACV:	Accidente cerebrovascular
AI:	Angina inestable
AIT:	Accidente isquémico transitorio
ARA-II:	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARM:	Antagonistas del receptor mineralcorticoide
BAV:	Bloqueo auriculo-ventricular
BRD:	Bloqueo completo de rama derecha
BRI:	Bloqueo completo de rama izquierda
CI:	Cardiopatía isquémica
CD:	Coronaria derecha
CRC:	Cirugía de revascularización coronaria
CRDs:	Cuadernos de recogida de datos
CX:	Circunfleja
DA:	Descendente anterior
DLP:	Dislipemia
DM:	Diabetes mellitus
EAP:	Enfermedad arterial periférica
EC:	Enfermedad coronaria
ECG:	Electrocardiograma
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	Enfermedad renal crónica
FA:	Fibrilación auricular

FC:	Frecuencia cardiaca
FEVI:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FR:	Factores de riesgo
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular
HTA:	Hipertensión arterial
HR:	Hazard ratio
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IAMSEST:	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC:	Insuficiencia cardiaca
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
ICP:	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IMC:	Índice de masa corporal
IR:	Insuficiencia renal
MS:	Muerte súbita
NT-proBNP:	Fracción amino-terminal del propéptido natriurético tipo B
OMV:	Obstrucción microvascular
OR:	Odds ratio
PA:	Presión arterial
PCR:	Parada cardiorrespiratoria
p99:	percentil 99
RCV:	Riesgo cardiovascular
SCA:	Síndrome coronario agudo
SCACEST:	SCA con elevación del segmento ST

SCASEST:	SCA sin elevación del segmento ST
SCC:	Síndrome coronario crónico
SMS:	Sistema murciano de salud
SRAA:	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCI:	Tronco coronario izquierdo
TFG:	Tasa de filtrado glomerular
TnT-Us:	Troponina T ultrasensible

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares

En el actual contexto europeo y mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de mortalidad y discapacidad lo que explica su gran repercusión e impacto económico en nuestra sociedad (1,2). A nivel mundial, el número total de fallecidos a causa de ECV aumentó un 14,5% entre 2006 y 2016, y un 53,7% entre las personas de más de 70 años (3). Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2018 fallecieron en España un total de 120.859 personas (el 53,7% mujeres y el 46,3% hombres) como consecuencia de las ECV, lo que supone una tasa estandarizada de mortalidad por ECV de 230,5 muertes por cada 100.000 habitantes (4). La edad media de la muerte en los hombres fue de 78 años, mientras que la de las mujeres fue de 84 años. La cardiopatía isquémica (CI) ocupa el primer puesto entre las causas de muerte por ECV en hombres; y el ictus, en mujeres. Todo ello hace que las ECV sean la principal causa de muerte en España (explicando el 28,3% de todos los fallecimientos), seguida del cáncer (26,4%) y de las enfermedades respiratorias (12,6%). En las últimas décadas, hemos asistido a un descenso de la mortalidad de las ECV en España. En el año 2004, las ECV representaban el 33,3% del total de defunciones de nuestro país, mientras que en 2018, esta cifra se redujo al 28,3% (4,5). Esta paulatina disminución se debe, probablemente, a la elevada calidad de la atención médica, junto a la introducción de técnicas innovadoras con mayor efectividad y eficiencia en los diferentes sistemas de salud de nuestro país. No obstante, el riesgo y la prevalencia de ECV aumenta con la edad y con el deterioro funcional inevitablemente asociado al envejecimiento. Se estima que, en 2040, más de 155 millones de europeos serán mayores de 65 años y que, de aquí a mediados de siglo, la población española de entre 16 y 64 años se reducirá en 3,7 millones, situándose por debajo de los 27 millones (niveles de 1996) (6).

Las ECV tienen un origen multifactorial y destacan, por su importancia, los denominados factores de riesgo cardiovascular (FRCV), entre los que destacan la edad y el sexo como FRCV no modificables y el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo,

la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y la diabetes mellitus (DM) como FRCV modificables. Respecto a los FRCV modificables su influencia negativa está modulada por factores de comportamiento (dieta, actividad física, tabaquismo) que, a su vez, dependen de factores estructurales (características demográficas cambiantes de la sociedad en que vivimos, desarrollo económico, coyuntura sociopolítica, educación, cultura y globalización). Paradójicamente a la tendencia a la baja de la mortalidad por ECV, existe una tendencia creciente en el aumento de la incidencia tanto de los FRCV modificables como de las ECV (7). Este hecho se explica porque los FRCV tienen un efecto acumulativo, aditivo y progresivo respecto al riesgo de presentar ECV. Por tanto, es necesaria una estrategia global de prevención de las ECV a través de la prevención, el control y el tratamiento de los FRCV. Todo ello, conlleva un coste total estimado de las ECV en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud, y da lugar a un 24% de las pérdidas en productividad (8).

De entre el conjunto de las ECV, la insuficiencia cardíaca (IC) (9) y la CI, por su elevada prevalencia, morbimortalidad y coste económico, representan dos de las principales patologías cardiovasculares. Un estudio publicado en 2013 en nuestro país señala que la CI fue la ECV más prevalente entre los varones mayores de 65 años (12,1%) y la IC entre las mujeres (10,4%) (10).

La IC es un síndrome clínico complejo, caracterizado por síntomas (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga) y signos (como presión venosa yugular elevada, crepitanes pulmonares y edema periférico), causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que produce una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o con el estrés (11). Las enfermedades que pueden conducir a una situación de IC son muy variadas y varían dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. La incidencia de IC crónica ha aumentado de modo exponencial en las últimas décadas (12,13) por lo que el reconocimiento de los factores de riesgo (FR) asociados a su desarrollo tiene gran trascendencia, ya que permite modificar el enfoque

diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico. La principal causa predisponente etiológica de IC, que produce una alteración de la fisiología normal del corazón, es la CI, responsable de más del 50% de los casos de IC en EE. UU. (14). La presencia de un síndrome coronario agudo (SCA) o de un evento isquémico miocárdico silente, aumenta la incidencia a largo plazo de la IC en hasta un 38% (15–17).

La HTA se considera otra de las principales causas predisponentes de IC sin que exista una relación causal demostrada, aunque es probable que influya de forma “indirecta” en el deterioro progresivo de la función ventricular (18). Actualmente, la incidencia de IC en Europa es de aproximadamente 3 casos/1.000 persona-año en todos los grupos de edad o alrededor de 5 casos/1.000 persona-año en adultos (19). Se estima una prevalencia entre el 1% y el 2% de IC en adultos, aumentando esta significativamente con la edad, alcanzando un 10 - 20% en población mayor de 65 años (11,20). En nuestro entorno, la incidencia de IC se ha visto incrementada de forma significativa en las últimas décadas pasando de una tasa de 3/1.000 personas-año en el año 2000 a 3,9/1.000 personas-año en 2007 (9). Tanto en nuestro medio como en otros países desarrollados el consumo de recursos sanitarios atribuibles a la IC es ingente. Históricamente, la IC ha sido causa del 3 - 5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio, y es la primera causa de hospitalización de mayores de 65 años (20). Se estima que un 2% del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC, y no parece que haya tendencia a la reducción de ingresos por IC en la última década.

La CI representa un conjunto de alteraciones cardíacas que ocurren por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo de las arterias coronarias y el requerimiento de oxígeno del miocardio. Este desequilibrio produce isquemia miocárdica que tiene efectos a nivel metabólico, mecánico y eléctrico. Desde el punto de vista epidemiológico, se considera un problema de primera magnitud por frecuencia, consumo de recursos y mortalidad. La prevalencia de CI se incrementa con la edad tanto en varones como en mujeres. Existe un contundente predominio masculino en todos los grupos de edad, con

tendencia a disminuir en los grupos de mayor edad conforme las mujeres alcanzan el periodo postmenopáusico. La carga económica y la mortalidad de la CI se concentran en su fase aguda. En España, al igual que en la mayor parte de países occidentales, la mortalidad por CI está descendiendo desde 1976, gracias principalmente a un descenso de la letalidad de los casos que consiguen ser atendidos en los hospitales (21). Hay que destacar la importante variabilidad entre estudios y estadísticas oficiales en cuanto a terminología para valorar el impacto de la CI en una población, mientras algunas se refieren de manera genérica a “enfermedad isquémica miocárdica”, otras se centran en el SCA (22). Según la American Heart Association, cuya última actualización se publicó en febrero de 2021, se estima que en EE. UU. aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años tienen CI (23), lo que constituye una prevalencia del 6,8% entre los mayores de 20 años (el 7,4% de los varones y el 6,2% de las mujeres). Si consideramos de forma específica el infarto agudo de miocardio (IAM), la prevalencia aproximada es del 3,1% (el 4% de los varones y el 2,3% de las mujeres), lo que muestra un predominio masculino de la enfermedad coronaria (23,24). El estudio OFRECE (*Observación de Fibrilación y Enfermedad Coronaria en España*) muestra una prevalencia en España de angina estable en la población de 40 o más años en torno al 2% (25).

El SCA es la manifestación clínica más frecuente, costosa y nociva de la CI (26,27). Constituye un síndrome clínico provocado por la obstrucción aguda (parcial o completa) del flujo de una arteria coronaria. El territorio coronario correspondiente a dicha arteria presenta una drástica disminución del aporte sanguíneo y como consecuencia se produce isquemia. La lesión fundamental es la placa de ateroma, debido a procesos multifactoriales dicha placa se desestabiliza lo que provoca su ruptura y formación de un trombo superpuesto a esta lesión. El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de SCA es el dolor torácico de tipo opresivo, con localización retroesternal e irradiación hacia brazos, cuello o mandíbula. La clasificación inicial de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG),

dividiéndose en tres tipos en función del mismo: SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y SCA indeterminado. El SCASEST, se subdivide en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (AI) en función de si existe o no elevación de biomarcadores de daño miocárdico. A nivel global, se ha documentado un aumento relativo en la incidencia de SCASEST en comparación con el SCACEST (28). En la primera década del siglo XXI hubo en España 132.000 SCA, teniendo en cuenta que la expectativa de vida promedio de los pacientes con SCA está en torno a 7 años, la cifra de pacientes con antecedentes de SCA ronda los 900.000 (132.000×7 años de expectativa de vida) (29). La distribución de los SCA en 2013 fue la siguiente: 38,2% de SCACEST, 55,8% de SCASEST y 6% de SCA indeterminado (8). Se estima un importante aumento en la incidencia de SCA durante los próximos 35 - 40 años, paralelo al envejecimiento poblacional, especialmente en el grupo de edad más avanzada, aunque también se espera mayor incidencia en grupos de menor edad (28).

El estudio DIOCLES (*Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español*) analizó la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por SCA en España en 2012. Observaron una tasa de mortalidad hospitalaria de 4,1% en el total de la población analizada; del 6,6% en la población con SCACEST, del 2,4% con SCASEST y del 7,8% en los pacientes con SCA indeterminado (30). El registro MASCARA (*Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado*) es un estudio prospectivo que fue diseñado para determinar el perfil clínico, el manejo y los efectos de las estrategias intervencionistas en pacientes con SCA en 32 hospitales de nuestro país. Realizado en los años 2004 - 2005, y tras exhaustivos controles de calidad, describe los datos de 7.251 pacientes incluidos (56% con SCASEST, 38% con SCACEST y 6% con SCA inclasificable) (26). Dicho registro mostró el incuestionable beneficio que las estrategias invasivas de revascularización o de perfusión tienen en los pacientes con SCA. El 68% de los pacientes con SCACEST incluidos en el MASCARA recibieron tratamientos de

reperusión. Sin embargo, los pacientes que no recibieron terapias de reperusión son los que mostraron características basales de más elevado riesgo (edad más avanzada, mayor prevalencia de DM, CI previa, vasculopatía, insuficiencia renal (IR) y clase Killip II/III) y una mayor mortalidad tanto inicial como durante el seguimiento.

La asistencia del SCA consume una gran cantidad de recursos en España. A comienzos del siglo XXI, sólo los costes directos de la asistencia sanitaria a los pacientes que se encontraban en el primer año tras el diagnóstico del SCA fueron 1.030 millones de euros anuales (31). En las últimas décadas hemos asistido a importantes mejoras en el manejo y tratamiento del SCA con la creación de unidades coronarias, el acceso al tratamiento revascularizador urgente, el desarrollo e implantación de los protocolos de angioplastia primaria y la optimización del tratamiento médico (beta-bloqueantes, bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), anti-agregantes plaquetarios, anticoagulantes). No obstante, son principalmente las mejoras en el tratamiento agudo del SCA las culpables del descenso en la letalidad del SCA. Desde 1995 se ha producido una disminución de un 30 - 50% en la letalidad del SCA en la población y una disminución de un 50 - 60% en la letalidad del SCA en los casos hospitalizados (32). Todos estos datos concuerdan con la reducción estimada del 33% en la letalidad a 28 días del SCA en pacientes hospitalizados (28). Este descenso de la mortalidad en la fase aguda del SCA ha conducido a un aumento en la incidencia de sus complicaciones. De entre estas, la IC tras un SCA, por su elevada prevalencia y enorme impacto pronóstico, se posiciona como una de las principales complicaciones a evitar.

1.2. Insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo

La IC presenta una relevancia especial a nivel mundial debido a su creciente prevalencia y morbimortalidad debido en parte al envejecimiento de la población, a la introducción de tratamientos que han mejorado la supervivencia de los pacientes que

presentan IC y a la mejoría de la supervivencia de otras cardiopatías en las que se puede producir desarrollo de este síndrome, especialmente tras un SCA.

La combinación de estas dos entidades implica muy mal pronóstico y cuadruplica la mortalidad de los pacientes que la presentan. En una estimación pronóstica grosera, el 50% o más de los pacientes con IC tras SCA mueren dentro de los primeros 5 años, y el 80% de los que mueren tras un SCA presentan o han presentado IC. Esta relación con el pronóstico es similar en pacientes con SCACEST y SCASEST, incluso cuando la IC ha sido transitoria. Por ello, no cabe duda de que la identificación de factores asociados a la aparición de IC tras SCA, tanto durante la hospitalización por SCA como tras el alta hospitalaria, puede tener importante utilidad en la evaluación del pronóstico y en la actitud a adoptar en el manejo y seguimiento de los pacientes con SCA.

La CI es la causa más frecuente de IC para un 60 - 70% de los pacientes, especialmente los de edad avanzada. En pacientes con IC, es frecuente la IR, cuya prevalencia aumenta con la gravedad de la IC, la edad, los antecedentes de HTA o la DM (33). La IR está aceptada como un factor de mal pronóstico en la IC y se estima que pueden sufrirla un 30-50% de los pacientes ingresados por dicha causa (34).

1.3. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

La alteración miocárdica secundaria que con más frecuencia ocasiona IC es la CI, y lo hace mediante varios mecanismos: necrosis miocárdica, isquemia crónica, aneurisma ventricular y disfunción valvular mitral (35).

La fisiopatología de la IC es notablemente heterogénea, con muchos mecanismos patogénicos superpuestos que pueden actuar en mayor o menor medida. La disponibilidad de métodos de análisis sensibles para detectar proteínas contráctiles circulantes (como las troponinas) ha llevado a una gran mejora en el conocimiento de la importancia de la lesión miocárdica en la fisiopatología de la IC. Los mecanismos precisos que

median la lesión miocárdica en la IC aguda están mal definidos, aunque el aumento de la tensión parietal miocárdica, la disminución de la presión de perfusión coronaria, el aumento del consumo miocárdico de oxígeno, la disfunción endotelial, la activación de ejes neurohormonales inflamatorios y la activación plaquetaria pueden contribuir a la lesión de los miocitos. Las intervenciones terapéuticas específicas que puedan aumentar el consumo miocárdico de oxígeno (como los fármacos inotrópicos positivos) o reducir la presión de perfusión coronaria (como los vasodilatadores) pueden empeorar la lesión miocárdica y contribuir aún más al ciclo de descompensación.

La IC, como todos los hechos biológicos, tiene un momento de inicio. Este momento es cuando se produce por primera vez la agresión sobre el músculo cardíaco (36,37), que supone la puesta en marcha de una serie de mecanismos compensadores. Inicialmente estos mecanismos compensadores pueden conseguir la mejoría de la afectación cardíaca sin embargo a medio y largo plazo, de manera aislada y/o asociados a la progresión de la enfermedad, pueden ser claves en el deterioro progresivo de la función cardíaca.

Cuando comienza la lesión miocárdica (por ejemplo, la isquemia) se activan diferentes mecanismos de compensación: activación neurohormonal, activación inflamatoria, alteraciones del sistema de los péptidos natriuréticos y activación plaquetaria. La activación neurohormonal incluye la activación de los siguientes sistemas: SRAA, sistema nervioso simpático (vasoconstricción periférica), arginina-vasopresina, endotelina-1 y adrenomedulina. La activación neurohormonal, en su conjunto, conduce a un aumento del gasto cardíaco a expensas de un aumento del llenado diastólico modificando así la curva de presión/volumen ventricular. Asimismo, al producirse un descenso de la repleción arterial, los barorreceptores de alta presión (en ventrículo izquierdo, seno carotídeo y arco aórtico) dejan de emitir impulsos inhibidores de la actividad del centro vasomotor y como consecuencia se activa el sistema nervioso central, y este, al actuar sobre la médula suprarrenal produce un aumento de la secreción de catecolaminas.

Las catecolaminas aumentan la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares periféricas, de manera, que inicialmente consiguen mantener la presión de perfusión y redistribuir el flujo hacia los órganos principales (corazón, riñón y cerebro) en detrimento de otros. Por otro lado, se pone en marcha la activación de todo un grupo de moléculas vasodilatadoras, que incluyen péptidos natriuréticos, prostaglandinas y óxido nítrico para contrarrestar la excesiva vasoconstricción periférica resultante de la activación adrenérgica. Observaciones recientes han mostrado formas anormales de elevado peso molecular de péptidos natriuréticos con actividad biológica reducida, y pueden ser la forma circulante predominante en pacientes con IC. La activación plaquetaria y el estado de hipercoagulabilidad presente tras el SCA puede contribuir a la fisiopatología de la IC al producir no sólo episodios embólicos sistémicos sino también embolia pulmonar y episodios coronarios que con frecuencia pasan inadvertidos. La activación inflamatoria también parece tener una participación patogénica en la progresión de IC. Los cambios del equilibrio de los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios circulantes pueden producir un aumento de la rigidez diastólica y de la permeabilidad capilar pulmonar.

Respecto a la arquitectura ventricular, diferentes estudios señalan al progresivo remodelado del ventrículo izquierdo como el elemento fisiopatológico clave para el desarrollo de IC tras un SCA. El remodelado ventricular se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a nivel celular y molecular como son las alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito, la pérdida progresiva de los miocitos por necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica, la desensibilización de los receptores beta adrenérgicos, las anomalías en la producción de energía y metabolismo del miocardio, así como reorganización de la matriz extracelular con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución por una matriz de colágeno intersticial que no les proporciona apoyo estructural (38). El primer problema es que la zona necrosada, que ya no tiene miocitos con capacidad contráctil, se dilata y

adelgaza y pierde por completo la capacidad contráctil. El resto del tejido miocárdico sufre una sobrecarga de trabajo, para intentar compensar la función de la zona alterada. La forma en que lo hace es con la hipertrofia miocárdica excéntrica, esta se debe a la aposición de nuevos sarcómeros que aumentan la longitud de los miocitos. Las principales consecuencias del cambio de arquitectura ventricular son el aumento de la tensión de pared ventricular, fenómenos de hipoperfusión transitoria subendocárdica, aumento del consumo de oxígeno y desincronización miocárdica. El cambio en la arquitectura ventricular con frecuencia se acompaña de cambios en el miocito, con un mayor contenido en el mismo de cadenas pesadas beta-miosina a expensas de cadenas alfa-miosina, produciéndose al mismo tiempo la desensibilización al estímulo betaadrenérgico. Determinadas alteraciones en la geometría ventricular pueden justificar por sí mismas la progresión de la IC, independientemente del grado de activación neurohormonal que presente el paciente, o potenciarse ambos (39).

La apoptosis es una vía de muerte celular programada provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, sin las consecuencias bioquímicas de la necrosis miocitaria. La apoptosis es mediada por dos vías centrales: la extrínseca, que utiliza receptores de muerte en la superficie celular; y la intrínseca, que involucra mitocondrias y retículo endoplásmico. En el contexto del IAM, la pérdida miocitaria está fundamentalmente provocada por necrosis, resultado de la hipoxia. No obstante, en las zonas marginales al infarto, se produce pérdida celular a través de mecanismos de apoptosis, por medio de la vía intrínseca. Tardíamente, en las regiones más distantes al infarto, los miocitos muestran aumento en la expresión de receptores de muerte y en la circulación sanguínea hay un aumento de las interleucinas específicas para este receptor, lo que puede activar la vía extrínseca de la apoptosis y provocar la pérdida miocitaria tardía que caracteriza al remodelado ventricular adverso post SCA (40).



Esquema reproducido de Mendez-Ortiz (41)

Sin embargo, pese a la prevalencia del concepto de que el remodelado ventricular post SCA provoca un deterioro progresivo de la función ventricular, los mecanismos responsables de ese fenómeno no están todavía completamente aclarados. Independientemente del estímulo, una de las características más destacadas de la remodelación ventricular es la modificación de la expresión de diversas proteínas, con el aumento o la reexpresión de genes del período fetal. Existe una teoría que sugiere que la expresión genética fetal puede estar relacionada con los mecanismos implicados en que el proceso de remodelación conduzca a la aparición de la disfunción ventricular (42).

Asimismo, hoy en día se reconoce que la disfunción diastólica desempeña también un papel importante en la sintomatología de la CI (43). La disfunción diastólica puede definirse como la condición en la cual, para mantener un gasto cardíaco normal, la presión de llenado ventricular se encuentra aumentada. La enfermedad coronaria puede afectar a la relajación por limitación del sustrato energético durante episodios de isquemia aguda. En pacientes con infarto previo y/o HTA crónica, donde existe fibrosis intersticial que afecta a la distensibilidad ventricular, los episodios de isquemia pueden ocasionar IC.

Limitar la extensión del tejido necrótico mediante técnicas de diagnóstico y reperfusión eficaz precoz del SCA disminuye el remodelado y la disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica). Si bien la incidencia de IC es mayor en pacientes que no reciben reperfusión miocárdica, también constituye un problema relevante en un número considerable de pacientes con reperfusión y revascularización coronaria realizadas con éxito. Esto ocurre debido a que a pesar de que se restablezca satisfactoriamente el flujo de sangre por la arteria epicárdica la microcirculación puede seguir gravemente dañada. Este fenómeno, que se denomina obstrucción microvascular (OMV), consiste en una pérdida masiva de pequeños vasos y presagia un efecto negativo en la evolución clínica del paciente con mayor riesgo de arritmias ventriculares, IC, remodelado adverso del ventrículo izquierdo y muerte (44). Sin embargo, el momento adecuado para determinar la OMV y la capacidad de valorar el estado de perfusión tisular final no está claro. En un estudio se indicó que solamente la OMV que persiste más allá de una semana predice un pronóstico clínico tórpido (45). El deterioro del flujo en la microcirculación tras la reperfusión continúa siendo un problema de complejidad tanto espacial como temporal. La tumefacción de los miocitos y las células endoteliales dañados, la infiltración y la activación de neutrófilos y plaquetas y el depósito de fibrina causan una obstrucción capilar y finalmente rotura, con el consiguiente depósito de residuos e incluso hemorragia. Estos mecanismos que conducen a la formación de la OMV como consecuencia de la isquemia prolongada seguida de una reperfusión tardía son rápidos. Se ha señalado que cada 30 minutos de retraso en la reperfusión se aumenta en un 20% el riesgo de OMV (46). No obstante, la OMV es un proceso dinámico. En estudios experimentales y estudios de imagen cardíaca se ha observado no solo un inicio rápido tras la reperfusión, sino también una tendencia a una resolución espontánea tardía (en semanas o meses) después del SCA. Indudablemente, la formación de nuevos vasos es de gran importancia en el restablecimiento de la circulación coronaria, puesto que aporta oxígeno y nutrientes, salva el miocardio isquémico, y evita el remodelado adverso del ventrículo izquierdo.

De acuerdo con las características hemodinámicas del paciente en el momento agudo del SCA, se puede clasificar a los pacientes en diferentes grupos basados en la congestión pulmonar (clínica y radiológica) y el índice cardíaco, constituyendo así la base de las clasificaciones de Killip y la de Forrester. Han transcurrido más de 40 años desde que Killip describiera por primera vez la importancia de los signos clínicos de disfunción e IC tras el SCA en la evaluación del riesgo de mortalidad (47). La clasificación Killip que estratifica a los pacientes en cuatro grupos: ausencia de insuficiencia cardíaca (I), presencia de crepitantes húmedos, tercer ruido cardíaco o aumento de la presión venosa yugular (II), edema agudo de pulmón (III) y shock cardiogénico (IV). Varios estudios han demostrado que el empeoramiento en la clase Killip se asocia a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria, a los 6 meses y al año. La clasificación de Forrester asigna a los pacientes a cuatro categorías basándose en datos hemodinámicos: los valores de la presión capilar pulmonar e índice cardíaco medidos con el catéter de Swan-Ganz. Esto mostrará 4 patrones hemodinámicos: sin congestión pulmonar con índice cardíaco adecuado (1), congestión pulmonar con índice cardíaco adecuado (2), índice cardíaco bajo sin congestión pulmonar (3) y congestión pulmonar e índice cardíaco bajo. Estas clasificaciones son importantes tanto desde el punto de vista del manejo como del pronóstico de los pacientes, con una mortalidad en clase I de Killip del 6%, hasta 80% en clase IV.

1.4. Incidencia y determinantes de IC intrahospitalaria

Es bien sabido que el SCA es un desencadenante frecuente de IC y la asociación de ambas condiciones en un paciente se asocia a un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo comparado con los pacientes que presentan únicamente un SCA (48). Asimismo, el diagnóstico del SCA en el contexto de IC aguda puede ser un reto. La presentación clínica puede ser un dolor torácico atípico o, incluso, sin dolor; el ECG puede ser difícil de interpretar por la presentación de alteraciones previas, además, los biomarcadores

cardiacos están frecuentemente elevados en pacientes con IC aguda o crónica, independientemente de la coexistencia de un SCA (49). Estudios previos han mostrado una incidencia variable de IC, desde el 3 - 22% en pacientes con un primer SCA (50), hasta el 33% en pacientes con SCA previo (51,52). En la era pretrombolítica, la mortalidad hospitalaria era tres veces superior en el grupo que desarrollaba IC tras el SCA. El reconocimiento precoz de la IC tras SCA y su prevención podrían reducir su morbimortalidad. Las variables pronósticas más importantes tras un SCA son las relacionadas con la extensión del daño miocárdico, como la liberación biomarcadores de daño miocárdico, los signos clínicos de IC, el tamaño de las cavidades cardíacas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (53,54). Las guías de práctica clínica actuales recomiendan determinar la FEVI tras un SCA, ya que entre un tercio y la mitad de los pacientes que sufren un SCA recibe el alta con una disfunción sistólica ventricular izquierda (55). Sin embargo, aunque la FEVI es un potente predictor de mortalidad y rehospitalizaciones, no es el único factor predictor de IC tras un SCA. Diferentes estudios señalan que los factores basales que se encuentran asociados a un mayor riesgo de IC tras un SCA son el incremento de la edad, la mayor frecuencia cardíaca (FC) en el momento del ingreso y la DM.

En 2002, Spencer et al. (56) analizaron los resultados de los registros nacionales americanos de IAM (NRMI 2 y 3) en los que se incluyeron a pacientes consecutivos con IAM en la segunda mitad de los años noventa con independencia de la estrategia de tratamiento seguida y de su evolución. Se incluyeron 606.500 pacientes dados de alta con el diagnóstico de IAM, siendo los criterios para definir IC la presencia de estertores bibasales, tercer ruido o signos de edema pulmonar. La incidencia de IC fue del 29%. La mayoría de los enfermos (más del 70%) ya presentaban IC en el momento del ingreso y su pronóstico era más benigno que el de aquellos que no presentaban IC en el momento del ingreso y la desarrollaron durante el mismo. Este estudio también reveló que la mortalidad relativa transcurrido un año desde el alta hospitalaria tras un SCA complicado

con IC intrahospitalaria permaneció constante, alrededor del 21%, a lo largo de todos los periodos del estudio.

En 2004, Steg et al. publicaron un estudio basado en los datos del registro GRACE (57). De todos los pacientes analizados un 13% presentaron IC en el momento del ingreso por SCA (definido como Killip II o III). Cabe destacar que este porcentaje fue idéntico entre los pacientes que presentaron un SCA con o sin elevación del segmento ST. La presencia de IC en el momento del ingreso se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad tanto durante la hospitalización (12,0% vs. 2,9%) como transcurridos 6 meses del alta hospitalaria (8,5% vs. 2,8%). Asimismo, la presencia de IC en el momento del ingreso por SCA también incrementó el riesgo de mortalidad en los pacientes con AI a pesar de la ausencia de elevación de marcadores de necrosis miocárdica. A los seis meses de seguimiento los pacientes que presentaron IC durante la hospitalización precisaron mayor número de ingresos durante el seguimiento (25% vs. 14,7% para los SCACEST, 24,7% vs. 15,8% para los SCASEST). Además, observaron que aquellos pacientes con Killip > I en el momento de la presentación que fueron revascularizados, presentaron una reducción del 50% del riesgo de mortalidad, frente a aquellos con IC no revascularizados. Un 6,3% adicional desarrolló IC durante el ingreso, lo cual se asoció a una mayor mortalidad en el seguimiento a 6 meses respecto los que presentaron IC en el momento del ingreso.

En 2005, Macín et al. (48) publicaron un estudio de diseño observacional, prospectivo, en el que se incluyó a 836 pacientes consecutivos admitidos en la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto de Cardiología de Corrientes (Argentina) con el diagnóstico de SCA entre el 1 de mayo de 1990 y el 1 de marzo de 2000. De un total de 836 pacientes se produjo IC intrahospitalaria en 263 (31,5%). La mortalidad hospitalaria en el grupo con IC fue 6 veces mayor (15,6% vs. 2,3%). La tasa de complicaciones durante la estancia hospitalaria tras el SCA fue mayor en el grupo de pacientes que desarrolló IC intrahospitalaria. La supervivencia a los 120 meses en los grupos con

y sin IC intrahospitalaria fue del 10 frente al 30% ($p < 0,001$). Durante los primeros 6 meses se observó una amplia separación entre las curvas y esta diferencia se mantuvo con posterioridad.

El grupo de Mehta examinó la incidencia, predictores y los resultados clínicos de pacientes incluidos en el OASIS-2 que desarrollaron IC tras un SCASEST (58). La incidencia de IC fue 2,7% a las 24 horas, 4,9% a los 7 días y 6,3% a los 6 meses. La edad, la DM, el antecedente de SCA y diagnóstico de IAMSEST en el momento del ingreso resultaron predictores independientes de IC. El desarrollo de IC se asoció a un mayor riesgo de mortalidad y reinfarto tanto a los 7 días como a los 6 meses. No obstante, a pesar de su conocido peor pronóstico en los pacientes con IC se realizó más tratamiento conservador.

En 2011 Cháfer et al. (59) publicaron un estudio observacional realizado en el hospital Universitario de Valencia que incluyó de forma prospectiva y consecutiva a 1.398 pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA desde enero de 2001 hasta mayo de 2005. Los pacientes que fallecieron durante el ingreso fueron excluidos. El 15,6% de los pacientes presentaron Killip $> I$ al ingreso. Se observó que a este subgrupo de pacientes (Killip $> I$) se les aplicó un enfoque terapéutico menos agresivo, con menor tasa de realización de coronariografía y revascularización percutánea, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo (no sólo de muerte sino también de nuevos episodios isquémicos a largo plazo). No se encontraron diferencias en cuanto a la revascularización quirúrgica. En general, los pacientes con Killip $> I$ al ingreso presentaron un perfil basal de mayor riesgo en cuanto a la edad, los FRCV, antecedentes de CI y disfunción ventricular izquierda. La presencia de síntomas y signos de IC durante el ingreso por un SCACEST o SCASEST se asoció de manera independiente y consistente a un aumento del riesgo de nuevos eventos isquémicos tras el alta hospitalaria.

En 2013 Bahit et al. (60) publicaron un metaanálisis en el que incluyeron 46.519 pacientes con SCASEST procedentes de 7 ensayos clínicos randomizados (1994 - 2008).

Un 10,6% presentó IC en el momento del ingreso definida como Killip II o III y, de los restantes, un 2,9% desarrolló IC durante el ingreso hospitalario. En cuanto a las características basales, los pacientes con IC tenían mayor edad y mayor número de comorbilidades. El estudio concluyó que en pacientes con SCASEST la presencia de IC intrahospitalaria, tanto en el momento del ingreso como el desarrollo de esta durante el ingreso, se asocia a una mayor mortalidad y reinfarto a los 30 días. En este análisis se excluyó a los pacientes con shock cardiogénico en el momento del ingreso debido a su ya descrita elevada tasa de mortalidad a los 90 días.

En la Tabla 1 se detallan la incidencia y los factores predictores de IC intrahospitalaria de los diferentes estudios.

1.5. Incidencia y determinantes de IC tras el alta hospitalaria

Se dispone de escasa información acerca de la incidencia, factores de riesgo y las implicaciones pronósticas atribuibles a un episodio de IC en pacientes que han sobrevivido a un ingreso por SCA y no habían desarrollado IC durante el mismo.

El grupo de Wylie (61) validó un score de riesgo que ayuda a estratificar el riesgo de desarrollar IC durante el seguimiento post SCASEST. Para ello, analizaron 4.861 pacientes que habían presentado SCASEST entre octubre de 1997 y diciembre de 1999. Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaban antecedentes de IC previa al ingreso por SCA o habían desarrollado IC intrahospitalaria durante el ingreso por SCA. La incidencia de desarrollo de IC durante el seguimiento fue del 4,9% a los 30 días y del 5,6% a los 10 meses.

Hellermann J et al. (62) publicaron en 2002 una revisión bibliográfica donde analizaron la IC tras el SCA en un total de 33 estudios. Varios de estos estudios, no sólo hacían referencia a la aparición de IC intrahospitalaria tras el SCA, sino que también valoraron la incidencia y los determinantes de desarrollo de IC durante diferentes

periodos del seguimiento. Se encontraron resultados dispares en cuanto a la incidencia global, desde el 4% del ensayo clínico de Vecchio hasta el 51% descrito por Lichstein tras 30 meses de seguimiento. Los autores de esta revisión bibliográfica atribuyeron estas diferencias a cuestiones metodológicas relacionadas con los criterios de exclusión de los estudios incluidos.

En 2006, Shibata et al. analizaron los SCASEST incluidos en el registro “*Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK, PRAIS-UK*” (63). Un 6,5% de los pacientes dados de alta tras SCASEST y sin antecedentes de IC desarrolló IC de novo durante los seis primeros meses de seguimiento. El desarrollo de IC de novo durante el seguimiento se asoció a una mayor tasa de mortalidad durante el seguimiento (20% vs. 5%, $p = 0,001$).

En 2010, el grupo de Nuñez analizó a un total de 972 pacientes ingresados de forma consecutiva en el hospital Clínico de Valencia desde enero de 2001 a mayo de 2005 con el diagnóstico de SCASEST de alto riesgo (64). Se registró un total de 82 (8,4%) hospitalizaciones por IC durante el seguimiento. Los pacientes que presentaron un ingreso por IC mostraron mayores tasas de mortalidad. En el análisis univariable, estos sujetos mostraron un riesgo de mortalidad 5 veces superior al de los demás. Un análisis de sensibilidad realizado tras excluir a los pacientes con Killip > I durante el ingreso inicial por SCA mostró que la aparición de IC tras el alta hospitalaria se mantuvo asociada de manera independiente con un mayor riesgo de muerte.

En 2013 se publicó un estudio realizado en Canadá, por Kaul P et al. que analizó la incidencia de IC tras SCA y su asociación con la mortalidad (65). Para ello se incluyeron todos los pacientes consecutivos ingresados por un SCA entre abril de 2002 y diciembre de 2008. Se excluyeron aquellos con ingreso previo por IC y/o SCA en los 5 años previos y se llevó a cabo un seguimiento de 1 año tras el ingreso índice por SCA. Durante la hospitalización por SCA desarrollaron IC: 13,6% de pacientes con SCA-

CEST, 14,8% con SCASEST y 5,2% con AI. La tasa global de IC durante el primer año de seguimiento en pacientes que superaron un ingreso por su primer SCA sin desarrollar IC fue de 12,2%. Los autores desgranar esta incidencia en función del tipo de SCA presentado, de modo que el 12,8% de los pacientes con SCASEST presentaron IC al año del alta, por el 12% de los pacientes con SCACEST y el 11,4% de los pacientes con AI. En el análisis multivariado tanto el desarrollo de IC durante el ingreso hospitalario por SCA (HR = 3,2, IC95% = 2,7 - 3,7) como su desarrollo durante el seguimiento (HR = 4,6, IC95% = 3,9 - 5,4) se asociaron con un incremento de mortalidad al año. Dicha asociación fue superior en la IC posterior al alta hospitalaria. Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta parámetros ecográficos como la FEVI ni angiográficos (enfermedad multivaso, localización del infarto).

El grupo de Raposeiras-Roubín realizó otro estudio en el hospital de Santiago de Compostela cuyo objetivo era evaluar la utilidad del score GRACE para la predicción de IC tras el alta hospitalaria por SCA (66). Encontraron una incidencia de IC tras el alta hospitalaria del 10,5% (con una mediana de seguimiento de 3,1 años); aconteciendo el 5,6% de los ingresos en el primer año. Un 48% de los pacientes que desarrollaron IC durante el seguimiento no tenían historia previa de IC. En el análisis multivariante se identificaron algunos factores independientes asociados al desarrollo de IC como: DM, HTA, enfermedad arterial periférica (EAP), fibrilación auricular (FA), SCASEST, anemia, FEVI disminuida por debajo del 40%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y puntuación moderada o alta en el propio score de riesgo GRACE. El desarrollo de IC durante el seguimiento tras un SCA se mostró como predictor independiente de mortalidad incluso tras ajustar los resultados por la puntuación del score GRACE.

En la Tabla 2 se detallan la incidencia y los factores predictores de desarrollo de IC tras el alta hospitalaria de los diferentes estudios.

1.6. Justificación del estudio

Los estudios observacionales de cohortes proporcionan habitualmente la información sobre la incidencia de IC tras un SCA. Sin embargo, desde una perspectiva crítica, hay que tener en cuenta que se trata de estudios con limitaciones metodológicas por lo que ninguno de ellos refleja con exactitud la verdadera magnitud del problema. Estas diferencias metodológicas residen, entre otras, en los criterios diagnósticos utilizados para IC (clasificación de Killip, criterios de Framingham, exigencia de alteraciones radiológicas), para el SCA y en diferentes sesgos de selección en función de los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio. Asimismo, la mayoría de estas observaciones provienen de pacientes incluidos en ensayos clínicos, con resultados aplicables a población seleccionada que no representa la práctica clínica habitual. En cuanto al desarrollo de IC tras el alta hospitalaria por SCA, la mayoría de los estudios incluyen a pacientes estables que superaron la fase precoz tras el alta hospitalaria excluyéndose los pacientes en fase precoz, momento en el que el riesgo de complicaciones cardiovasculares es mayor.

El desarrollo de IC tras el alta hospitalaria se ha descrito en cualquiera de los tipos de SCA. Pese a la innegable importancia de la IC tras un SCA a nivel epidemiológico, pronóstico y como determinante de la actitud clínica, existen pocos estudios sobre el tema y los existentes tienen resultados con un alto nivel de variabilidad, debido a la propia naturaleza metodológica de los mismos, en parte derivada de la necesidad de un amplio período de seguimiento y recogida de datos para obtener valores fiables.

Recientemente, se ha generado un interés creciente en identificar la incidencia y los factores de riesgo asociados al ingreso por IC en pacientes que han sobrevivido a un ingreso por SCA, ya que su aparición constituye un importante factor de riesgo de muerte y nuevos eventos isquémicos en pacientes que han sobrevivido a un SCA.

Conocer dichos determinantes nos permitiría estratificar el riesgo de nuestros pacientes. La identificación de los pacientes de alto riesgo y con un pronóstico más desfavorable permitiría que los esfuerzos terapéuticos se centren en este grupo de pacientes, con independencia de la FEVI, con el objetivo de disminuir la incidencia de IC tras el SCA y mejorar su pronóstico a corto y largo plazo.

Tabla 1. Estudios previos sobre IC intrahospitalaria tras SCA

Estudio	Años	Población	Incidencia de IC	Predictores de IC intrahospitalaria
Spencer et al. (2002)	07/94 – 06/00	IAM (n = 606.500)	Al ingreso: 20,4%. Durante la hospitalización: 8,6%.	Edad, sexo femenino, HTA, DM, ictus, IAM anterior, BRI, FEVI < 50% y enfermedad arterial coronaria.
Steg et al. (2004)	04/99 – 09/01	SCA (n = 13.703)	Al ingreso: 13%. - SCACEST: 15,6%. - IAMSEST: 15,7%. - AI: 8,2%. Durante la hospitalización: 6,3%.	Edad, sexo femenino, DM, tabaquismo, historia previa de ictus, EAP, ICP previo, antecedentes de IAM, tratamiento previo con betabloqueantes, tratamiento previo con diuréticos, FC, creatinina al ingreso, SCACEST e IAMSEST (respecto a AI), BRI, presencia de onda Q al ingreso y BAV.
Macin et al. (2005)	05/90 – 03/00	IAM (n = 836)	Durante la hospitalización: 31,5%.	Edad, DM, uso previo de IECA, uso previo de diuréticos, IC previa, historia previa de IAM, FC y SCA de localización anterior.
Mehta et al. (2005)	08/96 – 04/98	SCASEST (n = 10.141)	A las 24h: 2,7%. A los 7 días: 4,9%.	No analizados.
Cháfer et al. (2011)	01/01 – 05/05	SCA (n = 1.398) 30% SCACEST 70% SCASEST	Al ingreso: - SCACEST: 21,1%. - SCASEST: 15,8%.	No analizados.
Bahit et al. (2013)	1994 – 2008	SCASEST (n = 4.659)	Al ingreso: 10,6%. Durante la hospitalización: 2,9%.	IC al ingreso: Edad, sexo femenino, raza no caucásica, peso > 70Kg, HTA, DM, tabaquismo, EAP, IAM previo, FC, creatinina > 1mg/dl, IAMSEST (respecto AI) y cambios dinámicos del segmento ST. IC durante el ingreso: Edad, peso > 70Kg, HTA, DM, EAP, IAM previo, no antecedentes de ICP, FC, creatinina > 1mg/dl, IAMSEST (respecto AI) y cambios dinámicos del segmento ST.
Kaul et al. (2013)	04/02 – 12/08	SCA (n = 25.324) 37% SCACEST 44% IAMSEST 20% AI * Se excluyen si IC previa.	Total (AI ingreso + durante hospitalización): 12,5% 2002-2003: 15,5% - 2008: 10,6% - SCACEST 14,8%. - IAMSEST 13,6% - AI 5,2%	Edad, sexo femenino, DM, HTA, EPOC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, FA, cáncer.

Tabla 2. Estudios previos sobre IC en el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA

Estudio	Años	Población	Incidencia de IC	Predictores de IC seguimiento
Wylie et al. (2004)	10/97 – 12/99	SCASEST (n = 4.861) * Se excluyen si IC previa o IC intrahospitalaria.	4,9% a los 30 días. 5,6% a los 6 meses.	Edad ≥ 65 años, DM, FC ≥ 100 lpm, BNP ≥ 80 pg/mL, cambios eléctricos en derivaciones laterales del ECG y enfermedad coronaria en cateterismo.
Mehta et al. (2005)	08/96 – 04/98	SCASEST (n = 10.141)	6,3% a los 6 meses.	Edad, DM, IAM previo, IC previa, IAM-SEST (respecto a AI).
Shibata et al. (2006)	05/98 – 02/99	SCASEST (n = 907) * Se excluyen si IC previa.	6,5% a los 6 meses.	No analizados.
Núñez et al. (2010)	01/01 – 05/05	SCASEST (n = 972)	8,4% (mediana de seguimiento de 30 meses).	Edad, IC previa, EPOC, reingreso por IAM, Killip $> I$, TFG estimada ≤ 30 mL/min/1.73m ² y FEVI $\leq 50\%$.
Kaul et al. (2013)	04/02 – 12/08	SCA 36% SCACEST 43% IAMSEST 22% AI * Se excluyen si IC intrahospitalaria.	12,2% (seguimiento 1 año). - SCACEST 12%. - IAMSEST 12,8%. - AI 11,4%.	Edad, DM, HTA, enfermedad renal, FA, EPOC, SCACEST y ausencia de revascularización.
Raposeiras-Roubin et al. (2015)	12/03 – 02/11	SCA (n = 4.137) 32% SCACEST 51% IAMSEST 17% AI	10,5% (mediana de seguimiento de 3,1 años). 5,6% en 1er año de seguimiento. 2% (aprox.) tras 1er año de seguimiento.	DM, HTA, EAP, IC previa, EPOC, FA, SCASEST, anemia, GRACE moderado, GRACE alto y FEVI $< 40\%$.

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis principal

- La incidencia de IC, tanto durante el ingreso hospitalario como tras el alta, en los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es desconocida. Se prevé una incidencia elevada y que, a pesar de las mejoras en el manejo del SCA, no se ha modificado significativamente a lo largo del periodo de estudio.

2.2. Hipótesis secundarias

- Los pacientes que desarrollan IC durante la hospitalización o tras el alta de un SCA muestran características diferentes del resto de pacientes.
- A pesar de la compleja fisiopatología que subyace en el desarrollo de IC tras un SCA se espera identificar factores asociados a una mayor probabilidad de desarrollo de IC, tanto durante el ingreso hospitalario como tras el alta.
- El impacto en la mortalidad del desarrollo de IC intrahospitalaria en los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es desconocido. Se prevé un impacto significativo e independiente de otros factores asociados a mortalidad tanto durante la hospitalización como tras el alta.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Determinar la incidencia y evolución temporal del evento IC intrahospitalaria e IC en el primer año de seguimiento tras el alta en pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

3.2. Objetivos secundarios

- Describir las características de los pacientes que desarrollan el evento IC intrahospitalaria e ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras el alta en pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Identificar los factores asociados al desarrollo del evento IC intrahospitalaria e ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras el alta en pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Evaluar el impacto en la mortalidad intrahospitalaria y en el primer año de seguimiento tras el alta del evento IC intrahospitalaria en pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población de estudio

La población de estudio está constituida por pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por SCA procedentes de urgencias, consultas externas y atención primaria pertenecientes a su área de referencia. El estudio se ha realizado con los pacientes ingresados en el servicio de Cardiología de dicho hospital desde 1 de enero de 2011 a 31 de diciembre de 2019.

4.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por SCA de cualquier tipo durante el periodo de tiempo indicado con anterioridad independientemente de su edad.

4.1.2. Criterios de exclusión

No se estableció ningún criterio de exclusión.

4.2. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo basado en un registro ambipectivo. Desde enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2011 los pacientes fueron incluidos retrospectivamente, y desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019 se incluyeron prospectivamente.

4.2.1. Justificación del tipo de estudio

La principal ventaja de los estudios basados en registros radica en que son fuentes de datos rápidas, sencillas y económicas. Asimismo, si los registros son exhaustivos no existen pérdidas significativas de información. Este tipo de estudios es laborioso, pero fácil de seguir y describe variables, su distribución y, en ocasiones, su posible asocia-

ción. Al mismo tiempo, los estudios observacionales permiten responder a un importante número de preguntas encaminadas a conocer la prevalencia e incidencia de los eventos, los FR, las medidas preventivas y terapéuticas, la evolución y pronóstico. Además, permite conocer los criterios que definen la calidad y adecuación de una intervención, por lo que son útiles para la planificación sanitaria y para la descripción de las diferentes características de una población. Por tanto, consideramos que el diseño de estudio propuesto es útil para conocer la incidencia de IC tras un SCA y determinar los factores asociados al desarrollo de la misma.

4.2.2. Tamaño muestral:

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de 9 años de registro. Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

4.3. Gestión y registro de los datos

4.3.1. Fuente de datos

Se recogieron los antecedentes personales de todos los pacientes ingresados con SCA mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada y de su historia clínica antigua (en papel, no informatizada). Durante el período de hospitalización fueron recogidos los datos: demográficos, clínicos, electrocardiográficos, analíticos, sobre los tratamientos, de las pruebas de imagen y de las complicaciones. Toda esta información fue recogida por personal médico de la institución. Las decisiones en cuanto a las pruebas complementarias realizadas y el tratamiento aplicado tanto durante el ingreso como durante el seguimiento posterior las llevó a cabo su médico responsable según su criterio clínico. Los datos necesarios para el estudio se extrajeron de la historia clínica electrónica del paciente dentro del programa Selene de atención hospitalaria del Servicio

Murciano de Salud (SMS), del sistema de procesado y lectura de imágenes Xcelera y de la base de datos de cardiología intervencionista Medivector.

Se realizó seguimiento clínico de los pacientes tras el alta hospitalaria. Los eventos clínicos adversos tras el alta se registraban mediante llamada telefónica o consulta de historia clínica informatizada. Para ello, se utilizaron dos sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para el SMS que integran la información de atención primaria y especializada: Ágora Plus y Selene. Dichas plataformas incluyen datos relevantes del paciente como tratamiento crónico, cuidados de enfermería, informes clínicos, analíticas y pruebas complementarias digitalizadas. Los eventos clínicos adversos fueron asignados por un cardiólogo experto.

4.3.2. Control de calidad de los datos recogidos

La calidad de la información recogida depende de los distintos errores que pueden acontecer en la recogida de la historia clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la evolución del paciente; también depende de las personas que realizan tal actividad. Con el objetivo de eliminar todos los posibles datos erróneos se realizó:

- En las fases previas al inicio de la recogida de datos: se formó y entrenó adecuadamente los responsables de la recogida de datos.
- Durante la recogida de datos: se procedió al control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de los cuadernos de recogida de datos (CRDs). Todos los controles metodológicos y de calidad, previos a los análisis principales y a la fase de interpretación de los datos, se realizaron utilizando las técnicas habituales de detección y corrección de errores.
- Durante el análisis de los datos recogidos: se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis es-

tadístico de los datos. Este control de la información obtenida implicó cuatro fases: (1) Introducción de datos en el ordenador, (2) Depuración de los datos, (3) Transformación de los datos, y (4) Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

4.3.3. Análisis de datos

Los datos de los CRDs, disociados y anonimizados, fueron almacenados en el programa Microsoft Access y tratados estadísticamente mediante programas estadísticos. La gestión de los datos clínicos se llevó a cabo conforme a las normas y los procedimientos de depuración de datos pertinentes para garantizar su integridad, por ejemplo, eliminando los errores e incongruencias de los mismos.

4.4. Aspectos éticos y legales

Al tratarse de un estudio observacional, la participación en el mismo no implica riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. Este estudio de investigación respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos y la bioética (Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica; y la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal).

4.4.1. Confidencialidad de los datos

Los datos de los pacientes se exportaron de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron incluidos en una base de datos informatizada donde sus datos figuraban disocia-

dos y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas. La información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos y nunca fue desvelada ni divulgada. Para la utilización y custodia de dicha información se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 298, de 14-12-1999, p. 43088-43099).

4.5. Variables de estudio

4.5.1. Variables principales

- Insuficiencia cardiaca intrahospitalaria (IC intrahospitalaria): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como la existencia de clase Killip ≥ 2 al ingreso o el desarrollo de síntomas y signos de IC durante la hospitalización.
- Ingreso por IC descompensada durante el 1º año de seguimiento: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como el primer ingreso hospitalario no programado en el que el diagnóstico principal o secundario fuese insuficiencia cardiaca aguda o crónica descompensada.
- Mortalidad total: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como mortalidad por cualquier causa (*cardiovascular, no cardiovascular y desconocida o indeterminada*). La muerte de causa cardiovascular incluye la muerte secundaria a IAM, muerte súbita, descompensación de IC, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar e isquemia mesentérica. La muerte de causa no cardiovascular incluye todas aquellas muertes secundarias a una causa no incluida en el apartado previo de muerte de causa cardiovascular. Cuando no fue posible determinar la causa de la muerte se catalogó como muerte de causa

indefinida. Si la muerte ocurrió entre la fecha de ingreso y alta, se catalogó como muerte intrahospitalaria; mientras que si ocurrió posterior al alta hospitalaria, como muerte en el seguimiento.

4.5.2. Variables secundarias

Variables administrativas y de gestión

- Fecha de ingreso hospitalario: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Fecha de alta hospitalaria: variable tipo fecha (DD-MM-AA).

Variables sociodemográficas

- Fecha de nacimiento: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años. Definida como la diferencia en años entre la fecha de ingreso hospitalario y la fecha de nacimiento.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).

Variables antropométricas

- Peso: variable cuantitativa continua expresada en kilogramos (Kg).
- Talla: variable cuantitativa continua expresada en metros (m).
- Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua expresada en Kg/m² definida por la siguiente fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Talla m}^2$

Variables relacionadas con los antecedentes personales

- Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como presión arterial (PA) sistólica > 140 mmHg y/o PA diastólica > 90 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos, o antecedente de HTA reflejado en la historia clínica.

- Diabetes mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$, tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina o antecedentes de diabetes mellitus en la historia clínica. No se diferenció entre el tipo de DM.
- Dislipemia (DLP): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como hallazgo en analítica colesterol total elevado > 200 mg/dl, colesterol-HDL bajo ≤ 40 mg/dl, colesterol-LDL elevado ≥ 160 mg/dl o triglicéridos elevados valores ≥ 150 mg/dl, estar bajo tratamiento hipolipemiante o antecedente de DLP recogido en la historia clínica.
- Tabaquismo: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como aquella persona que ha fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses (se excluyen exfumadores). Los datos son obtenidos tanto de la anamnesis como de la historia clínica.
- Cardiopatía isquémica (CI) previa: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como diagnóstico previo SCA, angina estable, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario en base a los antecedentes recogidos en su historia clínica.
- Intervencionismo coronario percutáneo (ICP) previo: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como antecedentes de intervencionismo coronario percutáneo en su historia clínica.
- Cirugía de revascularización coronaria (CRC) previa: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como antecedentes de revascularización coronaria quirúrgica (bypass aortocoronario) en su historia clínica.
- IC previa: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como: (1) Signos y síntomas de IC derecha y/o izquierda asociados a una disfunción ventricular

izquierda moderada-severa ($FEVI \leq 40\%$); o (2) Disfunción ventricular izquierda leve-moderada ($FEVI > 40\%$) con elevación de péptidos natriuréticos y evidencia ecocardiográfica de alteración estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda y/o aumento de aurícula izquierdo) y/o disfunción diastólica.

- Fibrilación auricular (FA) previas: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como antecedente de FA a partir de los datos clínicos y la revisión de los ECGs recogidos en su historia clínica. Se incluyen también los pacientes con flutter auricular.
- Ictus y/o accidente isquémico transitorio (AIT) previo: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como antecedentes de ictus o AIT. El accidente cerebrovascular (ACV) o ictus se define como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a la presencia de un flujo sanguíneo cerebral deficiente lo cual produce muerte celular. El AIT se define como un déficit neurológico focal brusco, de un máximo de 24 horas de duración, que se presume de origen vascular pero sin evidencia de lesión en pruebas de neuroimagen.
- Enfermedad arterial periférica (EAP): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como la presencia de síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90 o antecedente recogido en la historia clínica previa de claudicación intermitente y/o intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA EXPLORACIÓN FÍSICA AL INGRESO

- Frecuencia cardíaca (FC): variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto (lpm).

- Presión arterial sistólica (PA sistólica): variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio (mmHg).
- Parada cardiorrespiratoria reanimada (PCR): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definida como el cese brusco e inesperado de la circulación sanguínea y de la respiración espontánea reanudadas tras maniobras de reanimación cardiopulmonar básica y/o avanzada.
- Killip al ingreso: variable politómica (I/II/III/IV). Definido como la puntuación de la clasificación Killip calculada en el momento del ingreso hospitalario. Killip I: pacientes sin signos ni síntomas de IC izquierda. Killip II: pacientes con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardíaco o aumento de la presión venosa yugular. Killip III: pacientes con edema agudo de pulmón. Killip IV: pacientes en shock cardiogénico, hipotensión (TAS < 90 mmHg), y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o diaforesis).

VARIABLES ANALÍTICAS AL INGRESO

- Creatinina: variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- Tasa de filtrado glomerular (TFG) estimado: variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73 m² calculada mediante la ecuación CKD-EPI. La ecuación CKD-EPI incluye como variables la concentración sérica de creatinina, la edad, el sexo y la raza.
- Hemoglobina: variable cuantitativa continua expresada en mg/dL.
- Troponina T ultrasensible > percentil 99 (TnT-Us > p99): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Para la mayoría de los pacientes con SCASEST, los niveles de TnT-Us fueron determinados a su llegada a urgencias y a las 3 horas. Para la mayoría de pacientes con SCACEST, los niveles de TnT-Us fueron determinados al ingreso en la unidad de cuidados intensivos tras la angioplastia primaria.

La concentración de TnT-Us se determinó mediante técnica de electroquimio-luminiscencia utilizando el ensayo Elecsys Troponin T HS (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics). El valor de TnT-Us se midió en picogramos por mililitro (pg/mL). El p99 para la población de referencia es de 14 pg/ml con un coeficiente de variación del 9% (datos proporcionados por el fabricante).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL ECG AL INGRESO

- Desviación del ST: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como cambios dinámicos en el segmento ST del ECG que incluyen: la elevación del segmento ST o la depresión del segmento ST. La elevación del segmento ST (medida en el punto J) se considera significativa en los siguientes casos: al menos 2 derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST $\geq 2,5$ mm en los varones menores de 40 años, ≥ 2 mm en los de 40 años o más o $\geq 1,5$ mm en las mujeres en las derivaciones V2-V3 o ≥ 1 mm en otras derivaciones. El descenso del segmento ST se considera patológico si el punto J está descendido en las derivaciones V2-V3 $\geq 0,5$ mm o ≥ 1 mm en el resto de las derivaciones seguido de una pendiente horizontal o descendente del segmento ST ≥ 80 milisegundos.
- Bloqueo completo de rama derecha (BRD): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como QRS ancho (mayor de 120 milisegundos), morfología de rSR' con onda R' ancha en derivación V1, morfología de qRS con onda S ancha en derivación V6 y alteraciones de la repolarización en derivaciones V1 y V2 (onda T contraria a la onda final del QRS).
- Bloqueo completo de rama izquierda (BRI): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como QRS ancho (mayor de 120 milisegundos), onda R ancha con muescas o empastamientos en las derivaciones I, aVL, V5 y V6 y ausencia de ondas q pequeñas en las derivaciones I, V5 y V6.

Variables relacionadas con el diagnóstico de SCA

- Diagnóstico final: variable cualitativa politómica.
 - Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST): definido como dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST. La elevación del segmento ST se define por elevación del punto J de al menos 0,1 mV en dos o más derivaciones contiguas excepto en las derivaciones V2 y V3 donde debe ser $\geq 0,25$ mV en varones de menos de 40 años de edad, $\geq 0,2$ mV en varones de más de 40 años o $\geq 0,15$ mV en mujeres.
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST): definido como dolor torácico agudo sin elevación persistente del segmento ST. En el ECG se pueden evidenciar cambios electrocardiográficos como la elevación transitoria del segmento ST, la depresión transitoria o persistente del segmento ST, la inversión de las ondas T, ondas T planas o seudonormalización de las ondas T, aunque el ECG también puede ser normal. Dentro del SCASEST se distingue el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) cuando se documenta la necrosis miocitaria por la elevación de la troponina; o la angina inestable (AI), cuando la troponina es normal.
 - SCA indeterminado: definido como aquel SCA donde el ECG no es interpretable debido a la presencia de BRI o estimulación ventricular por marcapasos.
- SCACEST anterior: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como SCACEST en el cual la elevación del segmento ST se localiza en las derivaciones precordiales del ECG que indican isquemia en la cara anterior del corazón (V1-V4).

- SCACEST evolucionado: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Definido como aquel SCACEST que ingresa con más de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas y presenta cambios eléctricos compatibles con isquemia evolucionada.

Variables ecocardiográficas

- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI): variable cualitativa politómica. Este dato se obtiene de la ecocardiografía realizada durante el ingreso por el SCA.
 - FEVI preservada: definida como una FEVI \geq al 50%.
 - FEVI intermedia: definida como una FEVI \geq al 40% y $<$ al 50%.
 - FEVI reducida: definida como una FEVI $<$ al 40%.

Variables relacionadas con la extensión de la enfermedad coronaria

- Extensión de la enfermedad coronaria: variable politómica. Este dato se obtiene de la coronariografía realizada durante el ingreso por el SCA.
 - Enfermedad severa de 3 vasos y/o tronco coronario izquierdo (TCI): definida como el hallazgo en la coronariografía durante el ingreso por el SCA de una obstrucción superior al 70% del diámetro de las tres arterias coronarias principales (descendente anterior (DA), circunfleja (CX) o coronaria derecha (CD)) o una obstrucción mayor al 50% del diámetro del TCI.
 - Enfermedad severa de 2 vasos: definida como el hallazgo en la coronariografía durante el ingreso por el SCA de una obstrucción superior al 70% del diámetro de dos de las tres arterias coronarias principales (DA, CX o CD).
 - Enfermedad severa de 1 vaso: definida como el hallazgo en la coronariografía durante el ingreso por el SCA de una obstrucción mayor al 70% del diámetro de una de las tres arterias coronarias principales (DA, CX o CD).

- Coronarias sin lesiones severas: definida como la ausencia de lesiones coronarias severas en cualquiera de las tres arterias coronarias principales (DA, CX o CD) o TCI.

Variables relacionadas con el tratamiento intrahospitalario del SCA

- Revascularización coronaria: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye la revascularización coronaria vía percutánea, quirúrgica o mixta.

Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico

- Ácido acetilsalicílico (AAS): variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Inhibidores del receptor P2y12: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.
- Anticoagulantes: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye tanto antagonistas de la vitamina K como los anticoagulantes de acción directa.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye cualquier IECA/ARA-II, independientemente de su dosis.
- Betabloqueantes: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye cualquier betabloqueante, independientemente de su dosis.
- Antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM): variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye cualquier ARM, independientemente de su dosis.
- Estatinas: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Incluye cualquier estatina, independientemente de su dosis.

4.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar; y las no normales, como mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Para la comparación de variables entre grupos se emplearon diferentes pruebas estadísticas. Para la comparación de medias de variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba estadística t de Student, mientras que para la comparación de medianas de variables cuantitativas con distribución no normal se utilizó la prueba estadística de la U de Mann-Withney. En el caso de variables categóricas, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia), empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

La incidencia de IC o muerte intrahospitalaria, expresada en porcentaje (%), se calculó dividiendo el número de pacientes que desarrollaron el evento a estudio entre el número total de pacientes ingresados. La tasa de incidencia de los mismos eventos en el seguimiento, expresada en pacientes-año, se calculó como el número de pacientes que desarrollaron el evento a estudio entre la suma del tiempo de seguimiento de cada paciente (expresado en años). La incidencia/tasa de incidencia anual se calculó del mismo modo, pero sólo teniendo en cuenta los pacientes ingresados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año correspondiente. Se evaluó la existencia de una tendencia temporal monótonica (asociación lineal) en las incidencias/tasa de incidencias de los eventos estudiados mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Para comparar la evolución de las características de la población a lo largo del estudio se dividió la población en dos períodos de similar duración (4,5 años). El primer período incluyó los pacientes ingresados entre el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio

de 2015. El segundo período incluyó los pacientes ingresados entre el 1 de julio de 2015 y el 31 de diciembre de 2019.

Para el estudio de los factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria se calcularon las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y la significación estadística en cada caso, obtenidos del análisis de regresión logística. Para identificar los factores independientes asociados a IC intrahospitalaria se realizaron análisis de regresión logística multivariable en el que se incluyeron aquellas variables asociadas a IC intrahospitalaria en el análisis univariante y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Debido a que existió un número de pacientes en los que no se disponía de los datos ecocardiográficos y/o angiográficos, se decidió realizar 4 modelos (el primero con las características basales, el segundo incluyendo los datos ecocardiográficos, el tercero incluía los datos angiográficos y el último que incluía ambos tipos de datos). La bondad del ajuste global de cada modelo fue comprobada con la prueba de Hosmer-Lemeshow. La capacidad discriminativa de cada modelo se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (estadístico C) con las probabilidades predichas y se compararon mediante el método de DeLong. Para valorar el efecto del momento del ingreso en el desarrollo de IC intrahospitalaria se realizaron nuevos análisis multivariados incluyendo el periodo de ingreso en los 4 modelos previos.

Para el estudio de los factores asociados a la IC al año del seguimiento se calcularon los cocientes de riesgo de subdistribución o sub hazard ratio (sHR) con sus IC95% y la significación estadística en cada caso mediante análisis univariante y multivariado (incluyendo las variables asociada en el univariante y las que fueron consideradas importantes para el ajuste a juicio del investigador) con el modelo de riesgos de subdistribución proporcional de Fine y Gray teniendo en cuenta la muerte como evento adverso competitivo.

Para evaluar el efecto de la IC intrahospitalaria en la mortalidad intrahospitalaria se calcularon las OR con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y la significación estadística mediante análisis de regresión logística binaria para identificar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria. Se incluyó en el análisis multivariado la IC intrahospitalaria y aquellas variables con mayor asociación en el análisis univariante y aquellas consideradas con más relevantes a juicio del investigador con el objetivo de mantener un máximo de una variable por cada 10 eventos para no realizar sobreajuste del modelo multivariante. En el caso del efecto de la IC intrahospitalaria en la mortalidad al año de seguimiento se realizó un análisis univariante de regresión de Cox, calculando la razón instantánea de riesgo o Hazard Ratio (HR) (con IC95% y la significación estadística en cada caso) para identificar los factores predictivos de mortalidad en el seguimiento y nuevamente se incluyó en el análisis multivariado la IC intrahospitalaria y aquellas variables con mayor asociación en el análisis univariante y aquellas consideradas con más relevantes a juicio del investigador.

En el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS v21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y STATA v13.

5. RESULTADOS

5.1. Número de ingresos/pacientes y distribución por años

Durante el periodo de estudio, se registraron un total de 2.966 ingresos por SCA que correspondieron a 2.533 pacientes. De estos ingresos, 433 (15%) fueron ingresos recurrentes por SCA de pacientes previamente incluidos. Del total de pacientes que reingresaron al menos una vez durante el periodo de estudio, 232 pacientes (54%) lo hicieron transcurridos menos de 12 meses del SCA previo y 201 (46%) lo hicieron una vez superado el primer año tras el mismo.

La Figura 1 muestra el número de ingresos anuales por SCA en nuestro centro. El número de ingresos anuales por SCA, aunque con una cierta variabilidad interanual, se mantuvo relativamente estable, en una horquilla entre los 265 (2017) y los 376 (2013) ingresos anuales.

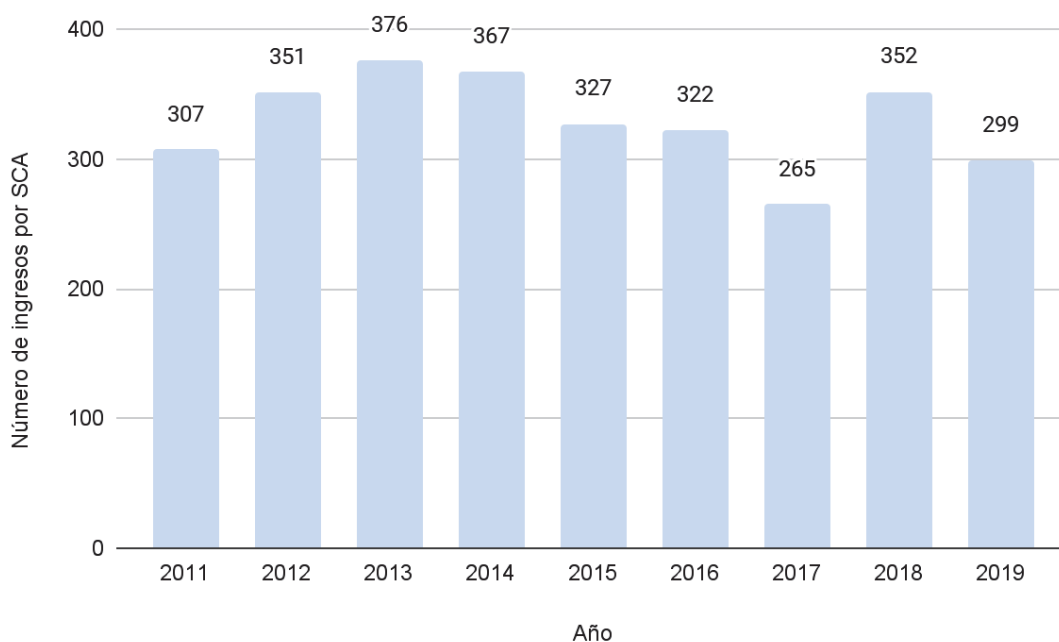


Figura 1. Ingresos anuales por SCA durante el periodo del estudio (2011-2019).

5.2. Descripción de la población de estudio

La Tabla 3 muestra las características demográficas y clínicas de los 2.966 pacientes que ingresaron por SCA durante el periodo de estudio. La edad media de estos pacientes fue de 67 ± 13 años con predominio del sexo varón (72%). La mayoría de estos pacientes presentaban HTA y DLP (75%) y cerca de la mitad (49%) presentaba antecedentes de DM. La mediana del IMC fue de 28 [25 - 31] Kg/m² y un 32% eran fumadores. En el 37% de los pacientes existía CI previa y en un 6% antecedentes de IC. Un 10% de los pacientes tenía antecedentes de FA y un 5% adicional fue diagnosticado en el ingreso por SCA. Un 10% de los pacientes presentaban antecedentes de ictus/AIT. La TFG estimada media fue de 73 ± 23 mL/min/1.73 m² en base a la creatinina al ingreso. Un 55% de los pacientes presentó cambios dinámicos del segmento ST relacionados con isquemia en el ECG al ingreso y un 85% elevación de marcadores de daño miocárdico.

Respecto a las constantes vitales, en el momento del ingreso hospitalario, la FC fue de 75 [61 - 85] lpm y la PA sistólica media fue de 132 [114 - 152] mmHg. La PCR previa al ingreso fue muy poco frecuente (2%).

Tabla 3. Características basales de la población

	Población total (n = 2.966)
Edad (años)	67 ± 13
Sexo (mujer)	818 (28)
<i>Antecedentes</i>	
HTA	2.223 (75)
DM	1.464 (49)
DLP	2.209 (75)
Tabaquismo	940 (32)
CI previa	1.110 (37)
ICP previo	841 (28)
CRC previa	139 (5)
IC previa	172 (6)

	Población total (n = 2.966)
FA:	
- Previa	286 (10)
- De novo	132 (5)
Ictus/AIT previo	299 (10)
EAP	227 (8)
<i>Tratamiento previo</i>	
AAS	1.293 (44)
Inhibidor P2Y12	623 (21)
Anticoagulante	254 (9)
IECA/ARA-II	1.692 (57)
Betabloqueantes	1.134 (38)
ARM	140 (5)
Estatinas	1.559 (53)
<i>Exploración física al ingreso</i>	
PA sistólica (mmHg)	132 [114 – 152]
FC (lpm)	75 [61 – 85]
IMC (kg/m ²)	28 [25 – 31]
Clase Killip:	
- I	2.355 (79)
- II	403 (14)
- III	137 (5)
- IV	71 (2)
PCR	49 (2)
<i>ECG al ingreso</i>	
BRD	249 (8)
BRI	102 (3)
Desviación ST	1.632 (55)
<i>Analítica al ingreso</i>	
TFG estimada (ml/min/m ²)	73 ± 23
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,9
TnT-U _s > p99	2.514 (85)

De los 2.966 pacientes, a 2.749 (93%) se le realizó una ecocardiografía durante el ingreso hospitalario. La mayoría (66%) presentaba FEVI normal. Los pacientes con FEVI en rango intermedio y reducida representaban el 19% y 15% de la población, respectivamente (Figura 2).

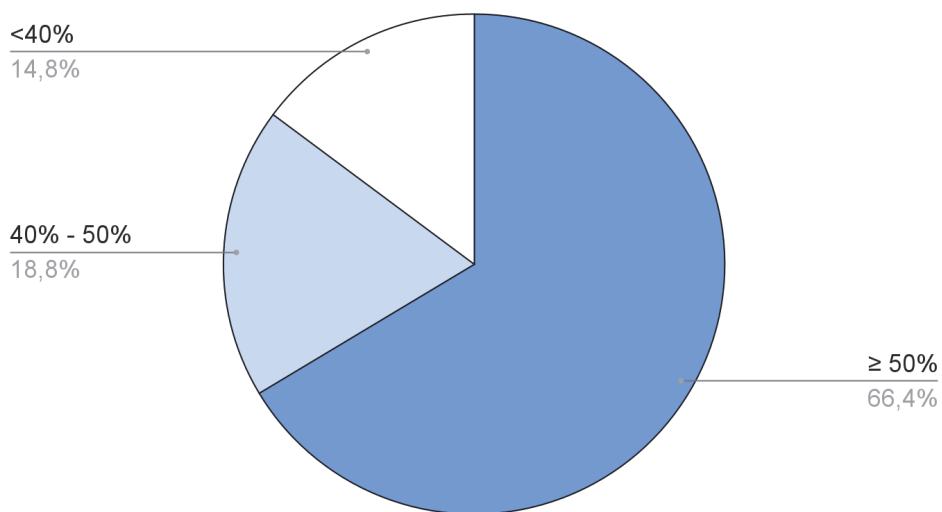


Figura 2. Porcentaje de pacientes en función de FEVI.

La realización de coronariografía durante el periodo de hospitalización se llevó a cabo en el 90% pacientes. En el 90% de estos, se evidenciaron lesiones coronarias severas. El 46% presentó lesión severa de un solo vaso coronario, 26% lesiones severas en dos vasos coronarios y un 18% enfermedad severa de TCI y/o tres vasos (Figura 3).

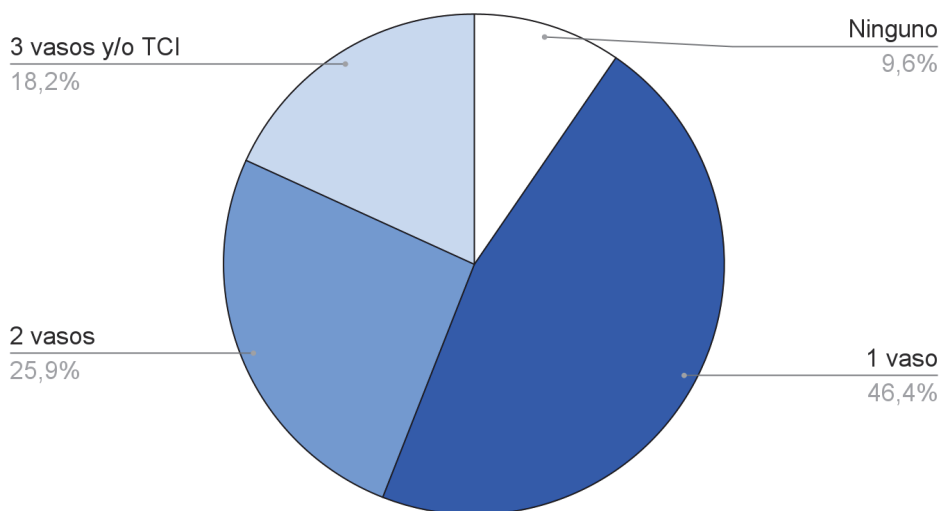


Figura 3. Porcentaje de pacientes en función del número de vasos con enfermedad severa en coronariografía.

En cuanto a la estrategia de revascularización coronaria, 762 (26%) no recibieron ningún tratamiento de revascularización específico. En la mayoría de los casos la revascularización se realizó de forma percutánea (71%) y únicamente un 3% fueron sometidos a CRC (Figura 4). De los 88 pacientes sometidos a CRC, 4 recibieron también tratamiento percutáneo.

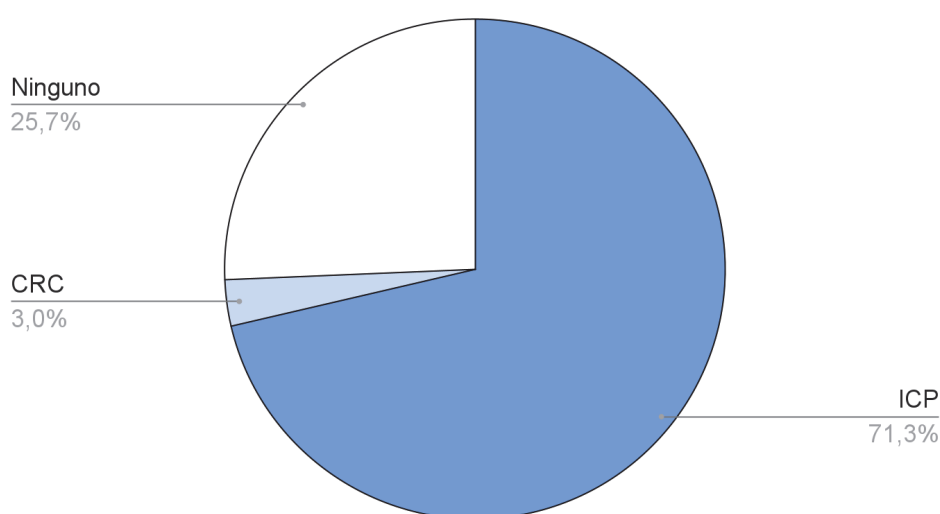


Figura 4. Porcentaje de pacientes en función del tratamiento de revascularización coronaria realizado durante el ingreso.

El diagnóstico fue de SCACEST en aproximadamente un tercio de los pacientes y SCASEST en los dos tercios restantes, con un 5% de pacientes con SCA indeterminado. De entre los pacientes con SCACEST, un 19% fueron catalogados como infartos evolucionados y en un 45% la localización del infarto era anterior (Tabla 4). Un total de 93 (3,1%) pacientes fallecieron durante el ingreso. La mediana de la puntuación GRACE en la población se situó en 143 puntos que corresponde a una mortalidad intrahospitalaria estimada del 3% (coincidiendo con la mortalidad observada), estando el 50% de los pacientes en la categoría de riesgo alto (Tabla 5).

Tabla 4. Diagnóstico al ingreso

	Población total (n = 2.966)
SCASEST	1.859 (63)
SCACEST	971 (33)
- Evolucionado	184 (19)
- Anterior	437 (45)
SCA indeterminado	136 (5)

Tabla 5. Escala de riesgo GRACE para la predicción de mortalidad intrahospitalaria

	Población total (n = 2.966)
Puntuación total	143 [115 - 173]
Categorías de riesgo	
- Bajo (≤ 108)	587 (20)
- Intermedio (109 - 140)	820 (28)
- Alto (> 140)	1.521 (52)

En la Tabla 6 se detalla el tratamiento médico al alta de los pacientes. Se aprecia como la mayoría de los pacientes recibieron doble antiagregación, IECA/ARA-II, beta-bloqueantes y estatinas acorde a los estándares vigentes del manejo del SCA.

Tabla 6. Tratamiento médico al alta

	Población al alta (n = 2.873)
AAS	2.748 (96)
Inhibidor P2Y12	2.707 (94)
Anticoagulante	411 (14)
IECA/ARA-II	2.554 (89)
Betabloqueantes	2.569 (89)
ARM	418 (15)
Estatinas	2.792 (97)

5.3. Comparación de la población en función del periodo de estudio

Para los análisis de tendencias temporales la población fue dividida en dos grupos. El grupo I incluyó a 1.576 pacientes ingresados entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de junio de 2015 (periodo inicial), mientras que el grupo II incluyó a 1.390 ingresados entre el 1 de julio de 2015 y 31 de diciembre de 2019 (periodo final). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes (Tabla 7). Los pacientes del segundo periodo eran un poco más jóvenes, con menos comorbilidades (HTA, DM, CI previa, ictus/AIT previo) y más fumadores, si bien no hubo diferencias entre ambos grupos en el antecedente de FA o IC. Al ingreso, los pacientes del segundo periodo mostraron una PA sistólica y FC ligeramente inferior. En ambos grupos el porcentaje de pacientes con BRD o cambios dinámicos del ST fue similar, pero hubo más pacientes con BRI en el periodo inicial. La TFG estimada fue similar en ambos grupos, mientras que el porcentaje de pacientes con troponinas elevadas fue mayor en el segundo periodo. El porcentaje de pacientes a los que se les realizó una ecocardiografía y/o coronariografía aumentó en el segundo periodo. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes según la FEVI, pero sí se observó una menor extensión de la enfermedad coronaria en el segundo periodo (mayor porcentaje de pacientes con enfermedad monovaso). El porcentaje de pacientes con SCACEST anterior o evolucionado fue similar en ambos grupos. La puntuación en la escala de riesgo GRACE y la mortalidad intrahospitalaria fue menor en el segundo periodo. Finalmente, respecto al tratamiento al alta (Tabla 8) se observó un aumento de la prescripción de anticoagulación, en detrimento del uso de AAS, y una menor prescripción de betabloqueantes en el segundo periodo.

Tabla 7. Comparación de las características de los pacientes en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		<i>P</i> valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 1.576)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 1.390)	
Edad (años)	68 ± 13	67 ± 13	0,003
Sexo (mujer)	436 (28)	382 (28)	0,911
<i>Antecedentes</i>			
HTA	1.201 (76)	1.022 (74)	0,093
DM	807 (51)	657 (47)	0,032
DLP	1.209 (77)	1.000 (72)	0,003
Tabaquismo	464 (29)	476 (34)	0,005
CI previa	635 (40)	475 (34)	0,001
ICP previa	479 (30)	362 (26)	0,009
CRC previa	82 (5)	57 (4)	0,156
IC previa	92 (6)	80 (6)	0,928
FA			
- Previa	156 (10)	130 (9)	0,830
- De novo	68 (4)	64 (5)	
Ictus/AIT previo	177 (11)	122 (9)	0,027
EAP	129 (8)	98 (7)	0,246
<i>Tratamiento previo</i>			
AAS	733 (47)	560 (40)	0,001
Inhibidor P2Y12	384 (24)	239 (17)	< 0,001
Anticoagulante	127 (8)	127 (9)	0,288
IECA/ARA-II	905 (58)	787 (57)	0,651
Betabloqueantes	621 (40)	37 (513)	0,160
ARM	79 (5)	61 (4)	0,425
Estatinas	825 (53)	734 (53)	0,763
<i>Exploración física al ingreso</i>			
PA sistólica (mmHg)	134 [115 – 153]	131 [114 – 150]	0,013
FC (lpm)	75 [65 – 90]	73 [60 – 80]	< 0,001
IMC (kg/m ²)	28,4 [26 – 32]	27,9 [25 – 31]	0,009
PCR	27 (2)	22 (2)	0,783
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	138 (9)	111 (8)	0,367
BRI	68 (4)	34 (2)	0,004
Desviación ST	879 (56)	753 (54)	0,407

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 1.576)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 1.390)	
<i>Análítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	72 ± 23	73 ± 23	0,224
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,9	13,7 ± 2,0	0,136
TnT-U _s > p99	1.314 (83)	1.200 (87)	0,007
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	1.422 (90)	1.327 (96)	< 0,001
FEVI*			
- FEVI ≥ 50%	926 (65)	897 (68)	0,382
- FEVI 40% - 50%	274 (19)	242 (18)	
- FEVI < 40%	220 (16)	188 (14)	
Coronariografía	1.387 (88)	1.279 (92)	< 0,001
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	124 (9)	131 (10)	0,001
- 1 vaso	600 (43)	636 (50)	
- 2 vasos	394 (28)	296 (23)	
- 3 vasos y/o TCI	269 (19)	216 (17)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	437 (28)	325 (23)	0,016
- ICP	1.089 (69)	1.027 (74)	
- CRC	50 (3)	38 (3)	
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	993 (63)	866 (62)	< 0,001
- SCACEST	483 (31)	488 (35)	
- SCA indeterminado	100 (6)	36 (3)	
SCACEST evolucionado**	97 (20)	87 (18)	0,370
SCACEST anterior**	229 (47)	208 (43)	0,134
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	194 [141 – 234]	192 [143 – 224]	0,036
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	320 (20)	267 (20)	0,024
- Intermedio (109 - 140)	406 (26)	414 (30)	
- Alto (> 140)	841 (54)	680 (50)	
<i>Eventos intrahospitalarios</i>			
Muerte	61 (4)	32 (2)	0,014

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

Tabla 8. Comparación del tratamiento médico al alta en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		<i>P</i> valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 1.515)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 1.358)	
AAS	1.472 (97)	1.276 (95)	0,001
Inhibidor P2Y12	1.419 (94)	1.288 (95)	0,256
Anticoagulante	188 (12)	223 (16)	0,002
IECA/ARA-II	1.355 (90)	1.199 (88)	0,280
Betabloqueantes	1.385 (92)	1.184 (87)	< 0,001
ARM	238 (16)	180 (13)	0,058
Estatinas	1.475 (98)	1.317 (97)	0,246

5.4. Insuficiencia cardiaca intrahospitalaria

5.4.1. Incidencia y características de los pacientes

Durante el periodo de estudio, un total de 675 pacientes presentaron IC intrahospitalaria, resultando en una incidencia del evento a estudio del 22,7%. De estos, 611 (91%) fueron pacientes con clase Killip \geq II al ingreso (403 (60%) Killip II, 137 (20%) Killip III y 71 (11%) Killip IV), y los 64 (9%) restantes fueron pacientes en clase Killip I al ingreso que desarrollaron síntomas y signos de IC durante la hospitalización.

Las características demográficas y clínicas en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria están detalladas en la Tabla 9. Los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria eran mayores (74 ± 12 vs. 66 ± 13 años, $p < 0,001$), más frecuentemente mujeres (36% vs. 25%; $p < 0,001$) y presentaban mayor carga de FRCV (HTA, DM y tabaquismo) y ECV previa (IC, FA, ictus/AIT y EAP). Además, al analizar la incidencia de IC intrahospitalaria en función del tipo de FA se observó que la máxima incidencia fue en los pacientes con FA de novo, seguido de los pacientes con FA previa (Figura 5). Respecto a las exploraciones iniciales, los pacientes con IC intrahospitalaria mostraron

con mayor frecuencia bloqueos de rama, desviación del segmento ST y elevación de marcadores de daño miocárdico, y menores niveles de TFG estimada y hemoglobina. Respecto a las exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes a los que se les realizó una ecocardiografía, pero sí en la realización de coronariografía, que fue menor en el grupo de pacientes con IC intrahospitalaria (83% vs. 92%; $p < 0,001$). Tampoco existió diferencia en cuanto a la estrategia de revascularización coronaria. Respecto al tipo SCA, en los pacientes con IC intrahospitalaria fue más frecuente el SCACEST y el SCA indeterminado. En los pacientes con SCACEST, tanto el infarto evolucionado como el infarto de localización anterior, fue más frecuente en los pacientes con IC intrahospitalaria. La puntuación en la escala GRACE fue mayor en los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria, estando el 90% de los pacientes de este grupo dentro de la categoría de riesgo alto (90% vs. 41%; $p < 0,001$).

Tabla 9. Comparación de las características de los pacientes en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria

	IC intrahospitalaria		<i>P</i> valor
	Sí (n = 675)	No (n = 2.291)	
Edad (años)	74 ± 12	66 ± 13	< 0,001
Sexo (mujer)	242 (36)	576 (25)	< 0,001
<i>Antecedentes</i>			
HTA	559 (83)	1.664 (73)	< 0,001
DM	418 (62)	1.046 (46)	< 0,001
DLP	478 (71)	1.731 (76)	0,013
Tabaquismo	167 (25)	773 (34)	< 0,001
CI previa	267 (40)	843 (37)	0,198
ICP previa	194 (29)	647 (28)	0,810
CRC previa	36 (5)	103 (5)	0,366
IC previa	99 (15)	73 (3)	< 0,001
FA*	176 (26)	242 (11)	< 0,001

	IC intrahospitalaria		P valor
	Sí (n = 675)	No (n = 2.291)	
Ictus/AIT previo	103 (15)	196 (9)	< 0,001
EAP	69 (10)	158 (7)	0,004
<i>Tratamiento previo</i>			
AAS	319 (48)	974 (43)	0,019
Inhibidor P2Y12	156 (23)	467 (20)	0,104
Anticoagulante	85 (13)	169 (7)	< 0,001
IECA/ARA-II	412 (62)	1.280 (56)	0,008
Betabloqueantes	270 (40)	864 (38)	0,211
ARM	50 (8)	90 (4)	< 0,001
Estatinas	355 (53)	1.204 (53)	0,812
<i>Exploración física al ingreso</i>			
PA sistólica (mmHg)	128 [108 – 150]	134 [117 - 152]	< 0,001
FC (lpm)	80 [70 – 100]	72 [60 - 80]	< 0,001
IMC (kg/m ²)	28 [25 – 32]	28 [25 - 31]	0,056
PCR	27 (4)	22 (1)	< 0,001
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	82 (12)	167 (7)	< 0,001
BRI	45 (7)	57 (3)	< 0,001
Desviación ST	497 (74)	1.135 (50)	< 0,001
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	61 ± 23	78 ± 22	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 2,1	14,0 ± 1,8	< 0,001
TnT-U _s > p99	656 (98)	1.858 (81)	< 0,001
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	623 (92)	2.126 (93)	0,660
Coronariografía	562 (83)	2.113 (92)	< 0,001
<i>Revascularización coronaria</i>			
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	189 (28)	573 (25)	0,294
- ICP	467 (69)	1.649 (72)	
- CRC	19 (3)	69 (3)	

	IC intrahospitalaria		P valor
	Sí (n = 675)	No (n = 2.291)	
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	303 (45)	1.556 (68)	< 0,001
- SCACEST	320 (47)	651 (28)	
- SCA indeterminado	52 (8)	64 (4)	
SCACEST evolucionado**	96 (30)	88 (13)	< 0,001
SCACEST anterior**	201 (63)	236 (36)	< 0,001
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	193 [168 - 221]	133 [107 - 155]	< 0,001
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	5 (1)	582 (26)	< 0,001
- Intermedio (109 - 140)	54 (8)	766 (34)	
- Alto (> 140)	605 (90)	916 (41)	

* Incluye FA previa y de novo.
** Referido a los pacientes con SCACEST.

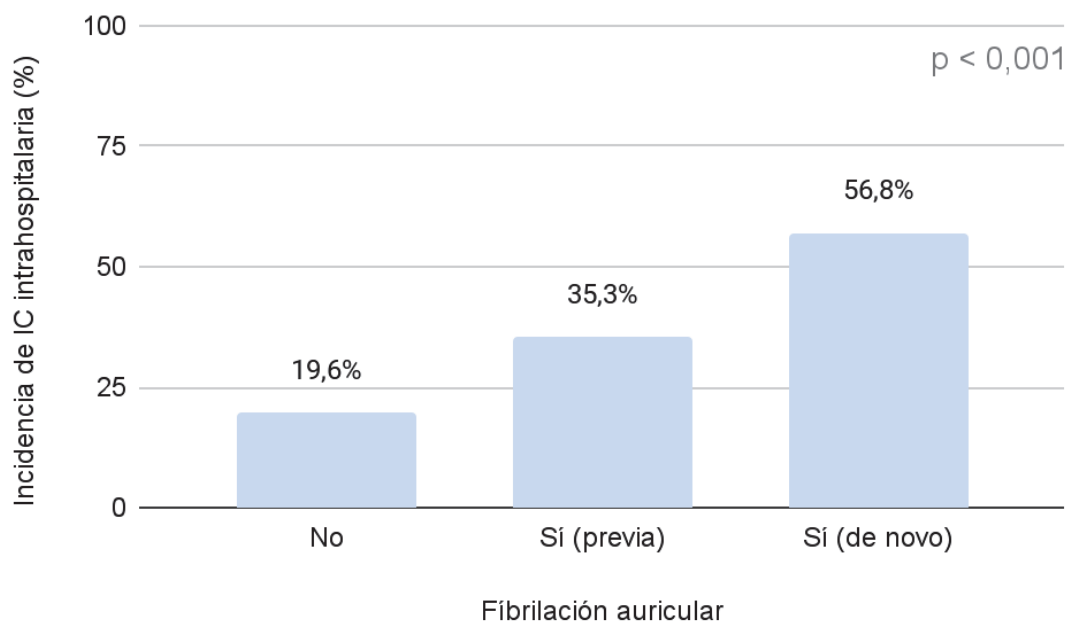


Figura 5. Incidencia de IC intrahospitalaria en función de la presencia o no de FA al ingreso y tipo de FA (previos o de novo).

En cuanto a los datos ecocardiográficos, los pacientes con IC intrahospitalaria presentaron con mayor frecuencia FEVI reducida y en rango intermedio (Tabla 10); observándose asimismo un aumento progresivo de la incidencia de IC intrahospitalaria conforme nos desplazamos hacia las categorías de menor FEVI (Figura 6).

Tabla 10. Comparación de los datos ecocardiográficos (FEVI) en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria

	IC intrahospitalaria		<i>P</i> valor
	Sí (n = 623)	No (n = 2.126)	
FEVI preservada ($\geq 50\%$)	220 (35)	1.603 (75)	
FEVI intermedia (40% - 50%)	161 (26)	357 (17)	< 0,001
FEVI reducida (< 40%)	242 (39)	166 (8)	

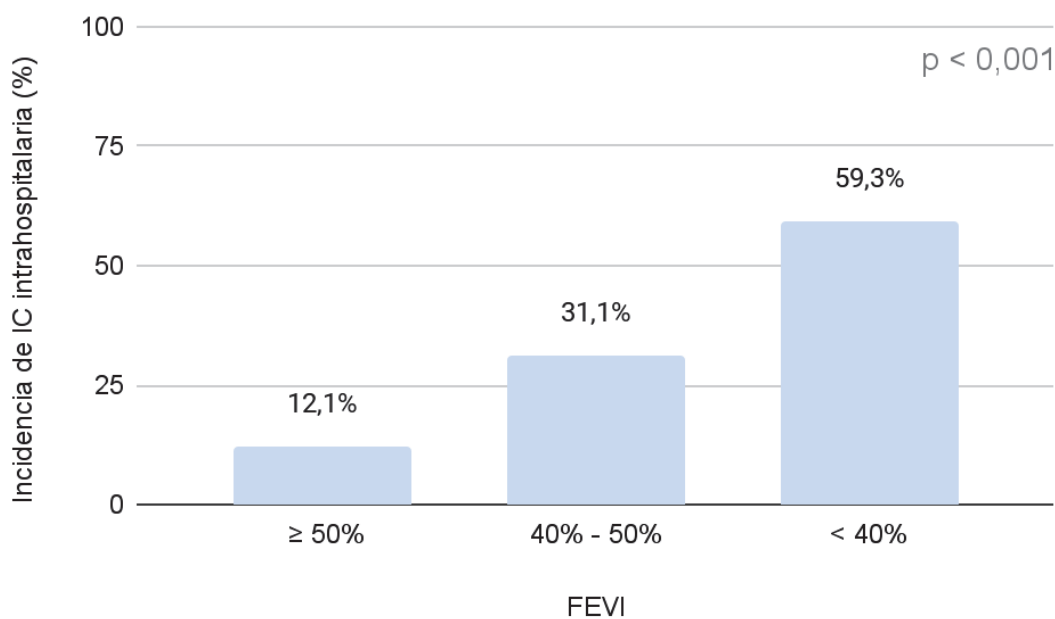


Figura 6. Incidencia de IC intrahospitalaria en función de la categoría de FEVI en ecocardiografía realizada durante ingreso.

Respecto a los datos de la coronariografía (Tabla 11), los pacientes con IC intrahospitalaria presentaron mayor extensión de enfermedad coronaria con un porcentaje

superior de pacientes con enfermedad de 2 vasos y 3 vasos y/o TCI frente a los pacientes sin IC intrahospitalaria que con mayor frecuencia presentaron ausencia de lesiones coronarias catalogadas como severas o enfermedad severa de un solo vaso. Al analizar la incidencia de IC intrahospitalaria en función de la extensión de la enfermedad coronaria se observó un incremento progresivo de la misma conforme aumentaba la extensión de la enfermedad coronaria (Figura 7).

Tabla 11. Comparación de los datos de la coronariografía (vasos coronarios con enfermedad severa) en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria

	IC intrahospitalaria		<i>P</i> valor
	Sí (n = 562)	No (n = 2.104)	
Ninguno	17 (3)	238 (11)	< 0,001
1 vaso	198 (35)	1.038 (49)	
2 vasos	167 (30)	523 (25)	
3 vasos y/o TCI	180 (32)	305 (15)	

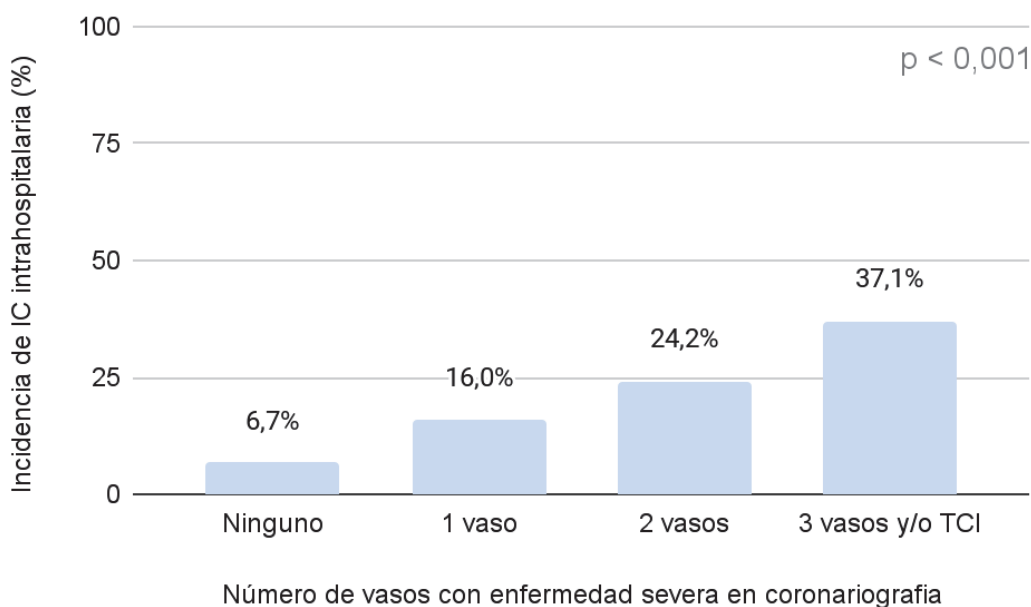


Figura 7. Incidencia de IC intrahospitalaria en función del número de vasos coronarios con enfermedad severa en la coronariografía realizada durante el ingreso.

Finalmente, respecto al tratamiento médico al alta se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin IC intrahospitalaria, siendo más frecuente el uso de anti-coagulación y ARM y menos frecuente el uso de AAS en los pacientes con IC intrahospitalaria (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación del tratamiento médico al alta en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria

	IC intrahospitalaria		<i>P valor</i>
	Sí (n = 623)	No (n = 2.126)	
AAS	557 (94)	2.191 (97)	0,001
Inhibidor P2Y12	558 (94)	5.149 (95)	0,523
Anticoagulante	158 (27)	253 (11)	< 0,001
IECA/ARA-II	531 (90)	2.023 (89)	0,744
Betabloqueantes	544 (91)	2.025 (89)	0,082
ARM	218 (37)	200 (9)	< 0,001
Estatinas	576 (97)	2.216 (97)	0,460

5.4.2. Factores asociados

Se realizó un análisis regresión logística univariado para evaluar los factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria tras un SCA (Tabla 13). Casi todas las variables analizadas se asociaron al desarrollo de IC intrahospitalaria excepto el IMC y los antecedentes de CI, ICP o CRC.

Tabla 13. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis de regresión logística univariado)

Variable	OR	IC95%	<i>P valor</i>
Edad (x 10 años)	1,63	1,51 - 1,75	< 0,001
Sexo (mujer)	1,66	1,39 - 2,00	< 0,001
HTA	1,82	1,46 - 2,26	< 0,001
DM	1,94	1,62 - 2,31	< 0,001
DLP	0,79	0,65 - 0,95	0,013

Variable	OR	IC95%	P valor
Tabaquismo	0,65	0,53 - 0,79	< 0,001
CI previa	1,12	0,20 - 1,34	0,198
ICP previo	1,02	0,85 - 1,24	0,810
CRC previa	1,20	0,81 - 1,77	0,366
IC previa	5,23	3,81 - 7,18	< 0,001
FA			
- No (referencia)	1,00		
- Previa	2,24	1,73 - 2,91	< 0,001
- De novo	5,40	3,78 - 7,73	< 0,001
Ictus/AIT previo	1,93	1,49 - 2,49	< 0,001
EAP	1,54	1,14 - 2,07	0,005
TAS (x 5 mmHg)	0,96	0,94 - 0,97	< 0,001
FC (x 10 lpm)	1,40	1,34 - 1,47	< 0,001
IMC (x 1 kg/m ²)	1,01	0,99 - 1,03	0,328
PCR	4,30	2,43 - 7,60	< 0,001
BRD	1,77	1,34 - 2,35	< 0,001
BRI	2,82	1,89 - 4,21	< 0,001
Desviación ST	3,61	2,95 - 4,43	< 0,001
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,74	0,71 - 0,77	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,79	0,75 - 0,82	< 0,001
TnT-Us > p99	8,85	5,41 - 14,48	< 0,001
FEVI			
- FEVI ≥ 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	3,29	2,60 - 4,15	< 0,001
- FEVI < 40%	10,22	8,33 - 13,54	< 0,001
Nº de vasos con enfermedad severa			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- 1 vaso	2,67	1,60 - 4,47	< 0,001
- 2 vasos	4,47	2,65 - 7,53	< 0,001
- 3 vasos y/o TCI	8,26	4,89 - 13,97	< 0,001
Diagnóstico			
- SCASEST (referencia)	1,00		
- SCACEST	2,52	2,11 - 3,03	< 0,001
- SCA indeterminado	3,18	2,20 - 4,59	< 0,001
SCACEST evolucionado	4,15	3,07 - 5,622	< 0,001
SCACEST anterior	3,69	2,98 - 4,57	< 0,001

Tras realizar un análisis de regresión logística univariado se realizaron análisis multivariados para evaluar los factores asociados de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria. En los análisis multivariantes, se incluyeron aquellas variables asociadas al evento combinado de forma estadísticamente significativa en el análisis univariante y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. El primer análisis se realizó excluyendo las variables ecocardiográficas y angiográficas, no disponibles en todos los pacientes. Tal y como muestra la Tabla 14 los factores asociados de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria fueron la edad; los antecedentes de HTA, DM o IC; la aparición *de novo* de FA durante el ingreso; los valores más elevados de FC al ingreso; los valores más reducidos de TAS, TFG estimada o hemoglobina al ingreso; el BRI y la desviación del segmento ST en el ECG al ingreso; la elevación de troponinas; el SCACEST anterior y el SCACEST evolucionado.

Tabla 14. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis de regresión multivariado) (Modelo 1)

Variable	OR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,27	1,15 - 1,41	< 0,001
HTA	1,42	1,07 - 1,90	0,017
DM	1,54	1,23 - 1,92	< 0,001
IC previa	3,61	2,44 - 5,33	< 0,001
FA de novo	2,46	1,58 - 3,84	< 0,001
TAS (x 5 mmHg)	0,97	0,95 - 0,98	< 0,001
FC (x 10 lpm)	1,28	1,21 - 1,35	< 0,001
PCR	3,26	1,64 - 6,49	0,001
BRI	3,01	1,81 - 5,00	< 0,001
Desviación ST	2,11	1,63 - 2,37	< 0,001
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,86	0,81 - 0,91	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,91	0,86 - 0,97	0,002
TnT-Us > p99	4,07	2,41 - 6,87	< 0,001
SCACEST evolucionado	1,68	1,14 - 2,47	0,008
SCACEST anterior	2,89	2,17 - 3,85	< 0,001

Ajustado por edad, sexo, HTA, DM, DLP, tabaquismo, CI previa, IC previa, FA (no, previa, de novo), ictus/AIT previo, EAP, TAS, FC, PCR, BRI, BRD, desviación del ST, TFG estimada, hemoglobina, TnT-Us > p99, tipo de SCA (SCASEST, SCACEST, SCA indeterminado), SCACEST evolucionado y SCACEST anterior.

Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, p = 0,283

Además, se realizaron otros tres análisis multivariantes incluyendo parámetros ecocardiográficos (Tabla 15), angiográficos (Tabla 16) o ambos (Tabla 17). Tanto la FEVI como el número de vasos con enfermedad severa resultaron factores independientes asociados al evento IC intrahospitalaria y esta asociación resultó progresivamente más potente conforme menor era FEVI o mayor la extensión de la enfermedad coronaria. El resto de factores independientemente asociados en el primer análisis multivariante lo fueron también en éstos, con mínimas variaciones en su OR, a excepción del SCA evolucionado que no se mostró con un factor independientemente asociado al incluir los parámetros ecocardiográficos y angiográficos.

Tabla 15. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos ecocardiográficos (FEVI) (Modelo 2)

Variable	OR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,23	1,10 - 1,38	< 0,001
HTA	1,51	1,11 - 2,06	0,008
DM	1,43	1,13 - 1,81	0,003
IC previa	2,04	1,32 - 3,16	0,001
FA de novo	2,25	1,40 - 3,62	0,001
TAS (x 5 mmHg)	0,98	0,96 - 1,00	0,036
FC (x 10 lpm)	1,23	1,15 - 1,30	< 0,001
PCR	3,09	1,47 - 6,52	0,003
BRI	2,07	1,17 - 3,66	0,012
Desviación ST	2,23	1,68 - 2,94	< 0,001
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,85	0,80 - 0,91	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,91	0,86 - 0,97	0,003
TnT-U _s > p99	3,89	2,20 - 6,85	< 0,001
SCACEST evolucionado	1,54	1,03 - 2,31	0,037
SCACEST anterior	1,85	1,36 - 2,53	< 0,001
FEVI			
- FEVI ≥ 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	2,15	1,64 - 2,85	< 0,001
- FEVI < 40%	4,99	3,70 - 6,74	< 0,001

*Ajustado por variables incluidas en modelo 1 (Tabla 14) y FEVI.
Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, p = 0,750*

Tabla 16. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos angiográficos (número de vasos con enfermedad severa) (Modelo 2)

Variable	OR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,25	1,11 - 1,42	< 0,001
HTA	1,43	1,05 - 1,96	0,025
DM	1,42	1,11 - 1,82	0,005
Tabaquismo	1,35	1,01 - 1,82	0,045
IC previa	3,38	2,14 - 5,33	< 0,001
FA de novo	3,02	1,88 - 4,86	< 0,001
TAS (x 5 mmHg)	0,97	0,95 - 0,99	0,003
FC (x 10 lpm)	1,25	1,18 - 1,33	< 0,001
PCR	2,96	1,47 - 5,98	0,002
BRI	2,99	1,64 - 5,46	< 0,001
BRD	1,51	1,02 - 2,22	0,037
Desviación ST	1,84	1,38 - 2,45	< 0,001
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,86	0,81 - 0,91	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,88	0,83 - 0,94	< 0,001
TnT-Us > p99	3,92	2,20 - 7,00	< 0,001
SCACEST anterior	3,27	2,40 - 4,44	< 0,001
Nº de vasos con enfermedad severa			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- 1 vaso	2,01	1,11 - 3,66	0,021
- 2 vasos	3,07	1,68 - 5,61	< 0,001
- 3 vasos y/o TCI	4,86	2,65 - 8,91	< 0,001

Ajustado por variables incluidas en modelo 1 (Tabla 14) y número de vasos con enfermedad severa. Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, p = 0,737

Tabla 17. Factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria (análisis multivariado), incluyendo datos ecocardiográficos (FEVI) y angiográficos (número de vasos con enfermedad severa) (Modelo 4)

Variable	OR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,27	1,11 - 1,44	< 0,001
HTA	1,57	1,13 - 2,19	0,008
DM	1,30	1,00 - 1,69	0,046
IC previa	1,99	1,21 - 3,28	0,007
FA de novo	2,69	1,63 - 4,44	< 0,001
TAS (x 5 mmHg)	0,98	0,95 - 1,00	0,042
FC (x 10 lpm)	1,21	1,13 - 1,29	< 0,001
PCR	2,87	1,35 - 6,08	0,006
BRI	2,02	1,04 - 3,91	0,038
BRD	1,62	1,08 - 2,42	0,018
Desviación ST	1,91	1,41 - 2,59	< 0,001
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,86	0,81 - 0,92	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,88	0,83 - 0,95	< 0,001
TnT-Us > p99	4,04	2,16 - 7,57	< 0,001
SCACEST anterior	2,17	1,56 - 3,02	< 0,001
FEVI			
- FEVI ≥ 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	2,18	1,63 - 2,93	< 0,001
- FEVI < 40%	4,97	3,59 - 6,90	< 0,001
Nº de vasos con enfermedad severa			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- 1 vaso	2,03	1,08 - 3,81	0,027
- 2 vasos	2,95	1,57 - 5,56	0,001
- 3 vasos y/o TCI	4,26	2,25 - 8,07	< 0,001

Ajustado por variables incluidas en modelo 1 (Tabla 14), FEVI y número de vasos con enfermedad severa

Test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, p = 0,769

Para cada uno de los modelos de regresión logística obtenidos se construyó la curva ROC correspondiente y se compararon sus áreas bajo la curva (Figura 8). Todos los modelos mostraron una buena capacidad discriminativa, siendo ligeramente superior la de los modelos que incluían los parámetros ecocardiográficos o angiográficos (sin diferencias entre ellos) y aún mayor la que incluía ambos parámetros (Tabla 18).

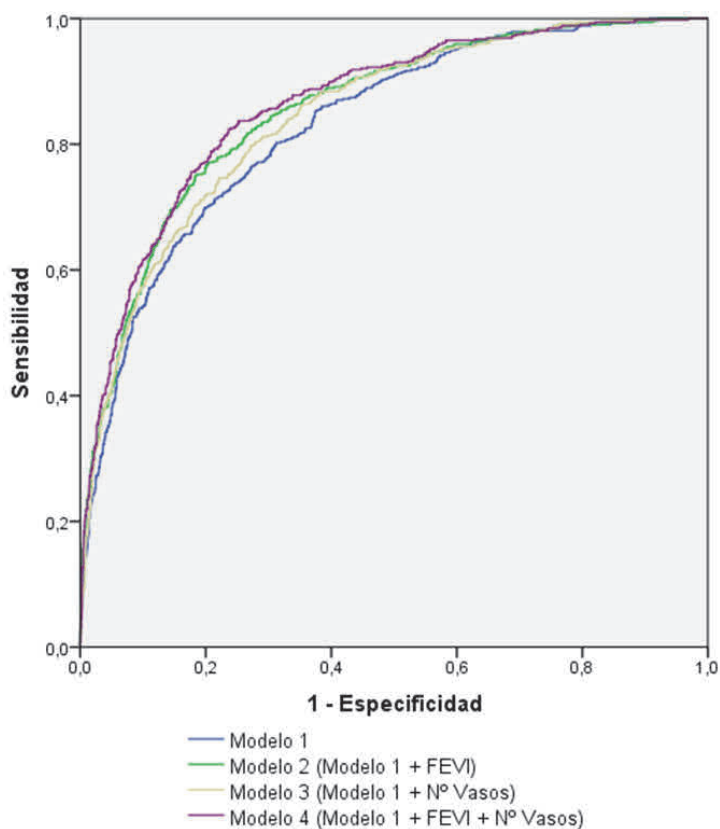


Figura 8. Curvas ROC para el evento IC intrahospitalaria para cada uno de los modelos propuestos.

Tabla 18. Comparación de los modelos multivariados de factores asociados al desarrollo de IC intrahospitalaria

Modelo	ABC	IC95%	P valor
Modelo 1	0,832	0,815 - 0,845	< 0,001†
Modelo 2 (Modelo 1 + FEVI)	0,855	0,840 - 0,868	< 0,001† < 0,001*
Modelo 3 (Modelo 1 + N° Vasos)	0,845	0,830 - 0,859	< 0,001† < 0,001* 0,055**
Modelo 4 (Modelo 1 + FEVI + N° Vasos)	0,863	0,849 - 0,877	< 0,001† < 0,001* 0,003** < 0,001**

† vs ABC 0,5

* vs Modelo 1

** vs Modelo 2

*** vs Modelo 3

5.4.3. Evolución temporal de la incidencia y de las características de los pacientes

La incidencia de IC intrahospitalaria se mantuvo estable a lo largo de los 9 años de estudio (Rho de Spearman= 0,283; $p = 0,460$) (Figura 9). Los años con mayor y menor incidencia fueron 2016 y 2018, con un 26,7% y 18,8%, respectivamente. Del mismo modo, no hubo diferencias en la incidencia de IC intrahospitalaria al comparar el periodo inicial y final de estudio (22,3% vs. 23,2%; $p = 0,559$). Sin embargo, al comparar ambos períodos desglosando por el momento de desarrollo de la IC, vemos que si bien la incidencia de clase Killip \geq II al ingreso fue similar (20,8% vs. 20,4%; $p = 0,761$), sí hubo mayor incidencia de IC durante la hospitalización en pacientes con clase Killip I al ingreso en el segundo periodo (1,9% vs. 3,6%, $p = 0,012$).

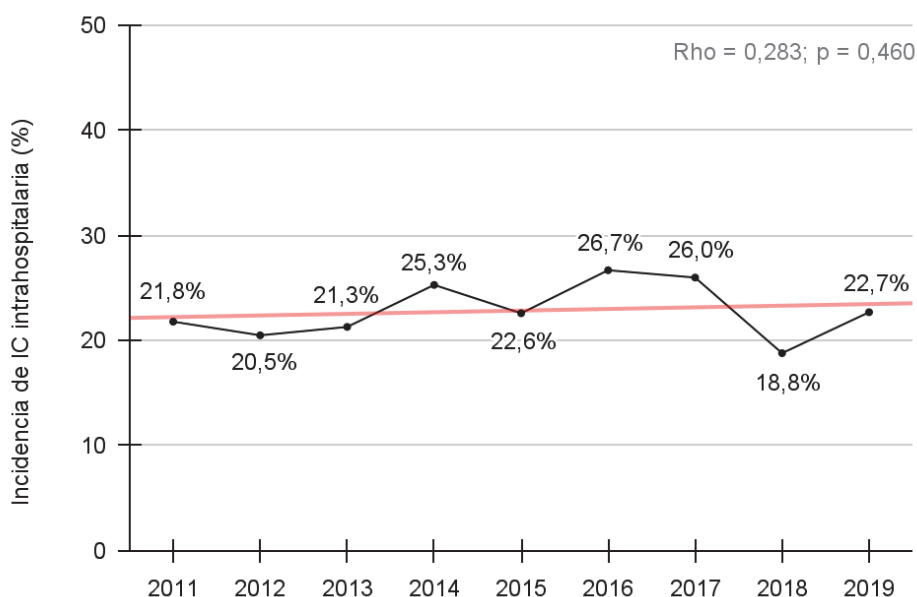


Figura 9. Evolución temporal de la incidencia anual de IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.

A pesar de la ausencia de diferencias en la incidencia global de IC intrahospitalaria entre ambos periodos de estudio, los pacientes del segundo periodo (véase Tabla 7 del apartado 5.3) presentaron un perfil de riesgo de desarrollo de IC intrahospitalaria menor, teniendo en cuenta los factores asociados al desarrollo de esta complicación

según el resultado de los análisis multivariantes expuestos en el apartado previo. Al incluir el periodo de ingreso en los diferentes modelos multivariantes, el ingreso durante el segundo periodo resultó ser un factor asociado de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria (Tabla 19).

Tabla 19. Odds ratios ajustados del periodo de ingreso para el evento IC intrahospitalaria

	OR ajustado	IC95%	P valor
Periodo de ingreso (modelo 1)			
- 01/2011 - 06/2015	Ref		0,022
- 07/2015 - 12/2019	1,28	1,04 - 1,58	
Periodo de ingreso (modelo 2)			
- 01/2011 - 06/2015	Ref		0,026
- 07/2015 - 12/2019	1,30	1,03 - 1,63	
Periodo de ingreso (modelo 3)			
- 01/2011 - 06/2015	Ref		0,007
- 07/2015 - 12/2019	1,38	1,09 - 1,74	
Periodo de ingreso (modelo 4)			
- 01/2011 - 06/2015	Ref		0,008
- 07/2015 - 12/2019	1,40	1,09 - 1,79	

Se muestran los OR ajustados por las variables incluidas en los diferentes modelos multivariantes previamente expuestos (Tablas 14 -17).

Las características de los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria fueron muy similares en ambos periodos (Tabla 20), a excepción de la edad (menor en el periodo final), la FC al ingreso (menor en el periodo final), el tipo de SCA (más SCA indeterminados en periodo inicial y más SCACEST en el periodo final), la realización de ecocardiografía y coronariografía durante el ingreso (mayor en el periodo final) y el tratamiento revascularizador (más manejo conservador en el periodo inicial y más ICP en el periodo final). La puntuación en la escala GRACE fue inferior en los pacientes del periodo final. Finalmente, respecto al tratamiento médico al alta (Tabla 21), los pacientes del periodo final recibieron más frecuentemente anticoagulación en detrimento del uso de AAS.

Tabla 20. Comparación de las características de los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 352)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 323)	
Edad (años)	75 ± 12	72 ± 13	0,002
Sexo (mujer)	127 (36)	115 (36)	0,898
<i>Antecedentes</i>			
HTA	297 (84)	262 (81)	0,262
DM	228 (65)	190 (59)	0,112
DLP	225 (72)	223 (69)	0,331
Tabaquismo	82 (23)	85 (26)	0,364
CI previa	144 (41)	123 (38)	0,453
ICP previa	101 (29)	93 (29)	0,977
CRC previa	21 (6)	15 (5)	0,445
IC previa	53 (15)	46 (14)	0,778
FA			
- Previa	53 (15)	48 (15)	0,215
- De novo	32 (9)	43 (13)	
Ictus/AIT previo	53 (15)	50 (16)	0,879
EAP	34 (10)	15 (11)	0,614
<i>Tratamiento previo</i>			
AAS	172 (49)	147 (46)	0,428
Inhibidor P2Y12	88 (25)	68 (21)	0,242
Anticoagulante	37 (10)	48 (15)	0,083
IECA/ARA-II	220 (63)	192 (61)	0,449
Betabloqueantes	138 (40)	132 (41)	0,629
ARM	22 (6)	28 (9)	0,225
Estatinas	184 (53)	171 (54)	0,819
<i>Exploración física al ingreso</i>			
PA sistólica (mmHg)	130 [109 - 153]	125 [105 - 147]	0,059
FC (lpm)	85 [72 - 100]	78 [69 - 96]	< 0,001
IMC (kg/m ²)	28,7 [25,7 - 31,6]	28,3 [25,0 - 31,3]	0,335
PCR	15 (4)	12 (4)	0,718
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	42 (12)	40 (12)	0,968

Resultados

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 352)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 323)	
BRI	28 (8)	17 (5)	0,136
Desviación ST	262 (75)	235 (73)	0,578
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	61 ± 23	61 ± 24	0,949
Hemoglobina (g/dl)	13,1 ± 2,1	13,0 ± 2,0	0,320
TnT-U _s > p99	343 (97)	313 (98)	0,957
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	318 (90)	305 (94)	0,047
FEVI*			
- FEVI ≥ 50%	117 (37)	103 (34)	0,731
- FEVI 40% - 50%	80 (25)	81 (27)	
- FEVI < 40%	121 (38)	121 (40)	
Coronariografía	282 (80)	280 (87)	0,022
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	11 (4)	6 (2)	0,062
- 1 vaso	85 (30)	113 (40)	
- 2 vasos	88 (31)	79 (28)	
- 3 vasos y/o TCI	98 (35)	82 (29)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	119 (34)	70 (22)	< 0,001
- ICP	220 (63)	247 (77)	
- CRC	13 (4)	6 (2)	
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	162 (46)	141 (44)	0,015
- SCACEST	154 (44)	166 (51)	
- SCA indeterminado	35 (10)	16 (5)	
SCACEST evolucionado**	51 (33)	45 (27)	0,241
SCACEST anterior**	59 (38)	60 (36)	0,689
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	197 [173 - 225]	189 [161 - 215]	0,001
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	3 (1)	2 (1)	0,027
- Intermedio (109 - 140)	19 (5)	15 (11)	
- Alto (> 140)	327 (94)	278 (88)	

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

Tabla 21. Comparación del tratamiento médico al alta de los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		<i>P</i> valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 301)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 295)	
AAS	293 (98)	264 (90)	< 0,001
Inhibidor P2Y12	280 (93)	278 (94)	0,648
Anticoagulante	57 (19)	101 (34)	< 0,001
IECA/ARA-II	275 (92)	256 (87)	0,069
Betabloqueantes	275 (92)	270 (91)	0,834
ARM	112 (37)	106 (36)	0,723
Estatinas	293 (98)	283 (96)	0,229

5.5. Ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA

5.5.1. Incidencia y características de los pacientes

Para la evaluación de la tasa de incidencia de ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA se excluyeron los pacientes fallecidos durante el ingreso índice (n = 93) y los ingresos de los pacientes con más de 1 ingreso por SCA cuando el tiempo al ingreso previo era inferior a 1 año (n = 224). Sólo hubo 5 pérdidas de seguimiento de los 2.649 ingresos por SCA (0,2%). Un total de 162 pacientes (6%) fallecieron en el primer año de seguimiento, de los cuales 107 (66%) no tuvieron ingresos por IC tras el alta por SCA.

Durante el primer año de seguimiento tras SCA, 158 pacientes tuvieron un ingreso por IC, lo cual representa una tasa de incidencia de 6,4 ingresos por IC por cada 100 pacientes-año. La mediana de tiempo transcurrido desde el alta por SCA hasta el ingreso por IC fue de 97 [31 - 190] días.

Las características demográficas y clínicas en función del ingreso por IC o no durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA están detalladas en la Tabla 22. Los pacientes que ingresaron por IC durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria por SCA eran mayores (79 ± 9 vs. 66 ± 13 años, $p < 0,001$), con mayor frecuencia mujeres (45% vs. 26%, $p < 0,001$) y presentaron una mayor prevalencia de comorbilidades, especialmente, IC previa (26% vs. 3%, $p < 0,001$). La TFG estimada y los niveles de hemoglobina al ingreso fueron menores en los pacientes con ingreso por IC en el primer año, además de presentar en un mayor porcentaje elevación de marcadores de daño miocárdico, BRI, disfunción ventricular izquierda y enfermedad severa multivaso. El porcentaje de pacientes sometidos a revascularización coronaria (sobre todo, a expensas de ICP) fue mayor en los pacientes que no ingresaron por IC en el seguimiento. Destacar que el 55% de los pacientes que ingresan por IC durante el primer año de seguimiento ya habían desarrollado IC durante el ingreso hospitalario por SCA, frente al 19% en el grupo de pacientes sin ingresos por IC en el seguimiento. Respecto al tipo de SCA y gravedad, los pacientes con ingreso por IC en seguimiento presentaron más frecuentemente SCA indeterminados (y menos SCACEST) y mayor puntuación en la escala GRACE (183 [155 - 214] vs. 139 [114 - 165]; $p < 0,001$). Finalmente, el tratamiento de los pacientes con IC en el seguimiento incluyó más frecuentemente anti-coagulación (en detrimento de AAS) y ARM, y menos frecuentemente estatinas.

Tabla 22. Comparación de las características de los pacientes en función del evento ingreso por IC en primer año tras SCA

	Ingreso por IC en primer año tras SCA		
	Sí (n = 158)	No (n = 2.486)	<i>P</i> valor
Edad (años)	79 ± 9	66 ± 13	$< 0,001$
Sexo (mujer)	71 (45)	648 (26)	$< 0,001$
<i>Antecedentes</i>			
HTA	151 (96)	1.784 (72)	$< 0,001$
DM	110 (70)	1.163 (47)	$< 0,001$

	Ingreso por IC en primer año tras SCA		
	Sí (n = 158)	No (n = 2.486)	P valor
DLP	126 (80)	1.809 (73)	0,055
Tabaquismo	17 (11)	868 (35)	< 0,001
CI previa	79 (50)	782 (31)	< 0,001
ICP previa	60 (38)	566 (23)	< 0,001
CRC previa	9 (6)	105 (4)	0,377
IC previa	40 (26)	93 (3)	< 0,001
FA			
- Previa	52 (33)	192 (8)	< 0,001
- De novo	15 (9)	95 (4)	
Ictus/AIT previo	25 (16)	208 (8)	0,001
EAP	22 (14)	163 (7)	< 0,001
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	21 (14)	183 (7)	0,005
BRI	13 (8)	70 (3)	< 0,001
Desviación ST	94 (60)	1.384 (56)	0,309
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	52 ± 22	72 ± 22	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,5 ± 1,8	13,9 ± 1,9	< 0,001
TnT-Us > p99	149 (95)	2.109 (85)	0,001
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	145 (92)	2.380 (96)	0,020
FEVI*			
- FEVI ≥ 50%	63 (43)	1.654 (70)	< 0,001
- FEVI 40% - 50%	33 (23)	445 (19)	
- FEVI < 40%	49 (34)	281 (12)	
Coronariografía	134 (85)	2.306 (93)	< 0,001
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	5 (4)	224 (10)	
- 1 vaso	50 (37)	1.106 (48)	< 0,001
- 2 vasos	40 (30)	590 (26)	
- 3 vasos y/o TCI	39 (29)	386 (17)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Revascularización	105 (66)	1.932 (78)	0,001

	Ingreso por IC en primer año tras SCA		<i>P valor</i>
	Sí (n = 158)	No (n = 2.486)	
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	53 (34)	554 (22)	0,002
- ICP	98 (62)	1.862 (75)	
- CRC	7 (4)	70 (3)	
<i>Eventos intrahospitalarios</i>			
IC intrahospitalaria	87 (55)	465 (19)	< 0,001
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	99 (63)	1.539 (62)	< 0,001
- SCACEST	39 (25)	856 (34)	
- SCA indeterminado	20 (13)	91 (4)	
SCACEST evolucionado**	11 (7)	148 (6)	0,605
SCACEST anterior**	22 (14)	370 (15)	0,742
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	183 [155 - 214]	139 [114 - 165]	< 0,001
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	4 (3)	514 (21)	< 0,001
- Intermedio (109 - 140)	16 (10)	754 (31)	
- Alto (> 140)	136 (87)	1.189 (48)	
<i>Tratamiento al alta</i>			
AAS	142 (90)	2.380 (96)	0,001
Inhibidor P2Y12	144 (91)	2.346 (94)	0,079
Anticoagulante	60 (38)	318 (13)	< 0,001
IECA/ARA-II	140 (89)	2.206 (89)	0,916
Betabloqueantes	140 (89)	2.220 (89)	0,763
ARM	33 (21)	345 (14)	0,015
Estatinas	147 (93)	2.420 (97)	0,001

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

5.5.2. Factores asociados

Se realizó un análisis de riesgos competitivos univariado para evaluar los factores asociados al ingreso por IC durante el primer año de seguimiento tras el alta por SCA (Tabla 23). La mayoría de las variables analizadas se asociaron al evento ingreso por IC en el primer año tras el alta hospitalaria por SCA.

Tabla 23. Factores asociados al ingreso por IC al año (análisis de riesgo competitivo univariado)

Variable	sHR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	2,57	2,21 - 2,98	< 0,001
Sexo (mujer)	2,24	1,64 - 3,07	< 0,001
HTA	8,20	3,85 - 17,47	< 0,001
DM	2,54	1,81 - 3,57	< 0,001
DLP	1,45	0,98 - 2,14	0,060
Tabaquismo	0,23	0,14 - 0,38	< 0,001
CI previa	2,12	1,55 - 2,90	< 0,001
ICP previo	2,03	1,47 - 2,80	< 0,001
CRC previa	1,35	0,69 - 2,63	0,384
IC previa	7,46	5,21 - 10,68	< 0,001
FA			
- No (referencia)	1,00		
- Previa	5,89	4,19 - 8,28	< 0,001
- De novo	3,61	2,09 - 6,22	< 0,001
Ictus/AIT previo	1,99	1,30 - 3,05	0,002
EAP	2,23	1,42 - 3,50	< 0,001
IMC (x 1 kg/m ²)	1,02	0,98 - 1,05	0,285
BRD	1,93	1,22 - 3,06	0,005
BRI	3,02	1,70 - 5,37	< 0,001
Desviación ST	1,18	0,86 - 1,63	0,298
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,65	0,61 - 0,70	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,73	0,69 - 0,78	< 0,001
TnT- Us> p99	3,21	1,58 - 6,53	0,001

Resultados

Variable	sHR	IC95%	P valor
FEVI			
- FEVI \geq 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	1,92	1,26 - 2,92	0,002
- FEVI < 40%	4,33	2,98 - 6,29	< 0,001
Nº de vasos con enfermedad severa			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- 1 vaso	2,01	0,81 - 5,02	0,134
- 2 vasos	3,00	1,19 - 7,56	0,020
- 3 vasos y/o TCI	4,35	1,72 - 10,95	0,002
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- ICP	0,56	0,40 - 0,79	0,001
- CABG	1,06	0,48 - 2,37	0,879
Diagnóstico			
- SCASEST (referencia)	1,00		
- SCACEST	0,72	0,50 - 1,04	0,081
- SCA indeterminado	3,18	1,97 - 5,12	< 0,001
SCACEST evolucionado	1,19	0,64 - 2,20	0,588
SCACEST anterior	0,93	0,59 - 1,47	0,770
Evento IC intrahospitalaria	5,04	3,68 - 6,89	< 0,001

En la Tabla 24 se muestran los resultados de la regresión de riesgos competitivos, ajustada por las variables sexo, edad, HTA, DM, antecedentes de FA, antecedentes de IC previo al ingreso, antecedentes de IC intrahospitalaria durante el ingreso por SCA, el antecedente de ECV previa al ingreso, BRI, TFG estimada, niveles de hemoglobina, valores de TnT-U_s > p99, FEVI, extensión de la enfermedad coronaria y revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica). Varios factores se asociaron de forma independiente al desarrollo de IC durante el primer año de seguimiento tras el SCA, como la edad, los antecedentes de IC o FA previa al ingreso índice por SCA, la presencia de enfermedad coronaria monovaso o multivaso, la FEVI < 40% y el desarrollo de IC intrahospitalaria durante el ingreso índice por SCA. Las únicas variables asociadas con un menor riesgo de IC fueron la mayor TFG estimada y la revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica).

Tabla 24. Factores asociados al ingreso por IC al año (análisis multivariado de riesgos competitivos)

Variable	sHR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,87	1,44 - 2,43	< 0,001
Sexo (mujer)	1,21	0,80 - 1,82	0,370
HTA	2,25	0,94 - 5,36	0,067
DM	1,47	0,97 - 2,22	0,072
Tabaquismo	0,98	0,53 - 1,80	0,936
ECV previa*	0,91	0,60 - 1,38	0,643
IC previa	2,01	1,19 - 3,40	0,009
FA			
- No (referencia)	1,00		
- Previa	2,71	1,71 - 4,31	< 0,001
- De novo	1,38	0,66 - 2,92	0,393
BRI	1,02	0,42 - 2,48	0,972
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,88	0,78 - 0,94	0,039
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,95	0,86 - 1,06	0,382
TnT-U _s > p99	2,04	0,90 - 4,59	0,086
FEVI			
- FEVI ≥ 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40% - 50%	1,02	0,62 - 1,68	0,935
- FEVI < 40%	1,82	1,10 - 3,01	0,020
Enfermedad coronaria			
- Ninguna (referencia)	1,00		
- Monovaso	3,28	1,20 - 8,99	0,021
- Multivaso**	3,59	1,33 - 9,68	0,011
Revascularización coronaria ***	0,55	0,33 - 0,90	0,018
IC intrahospitalaria	1,58	1,03 - 2,45	0,038

* ECV previa incluye CI previa, ictus/AIT previo y/o EAP.

** Enfermedad coronaria multivaso incluye enfermedad severa de 2 vasos, 3 vasos o de TCI.

*** Revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) durante ingreso índice por SCA.

5.5.3. Evolución temporal de la incidencia y de las características de los pacientes.

La tasa de incidencia de ingreso por IC durante el primer año de seguimiento tras un SCA se mantuvo estable a lo largo de los 9 años de estudio (Rho de Spearman = -0,133; p = 0,732) (Figura 10). Los datos de mayor y menor tasa de incidencia se

registraron en 2019 y 2017, con 7,6 y 5,3 ingresos por IC por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Igualmente, no hubo diferencias al comparar la tasa de incidencia de ingreso por IC en el periodo de estudio inicial y final (6,8 (IC95% = 5,4 - 8,4) vs. 6,0 (IC95% = 4,7 - 7,5); $p = 0,437$).

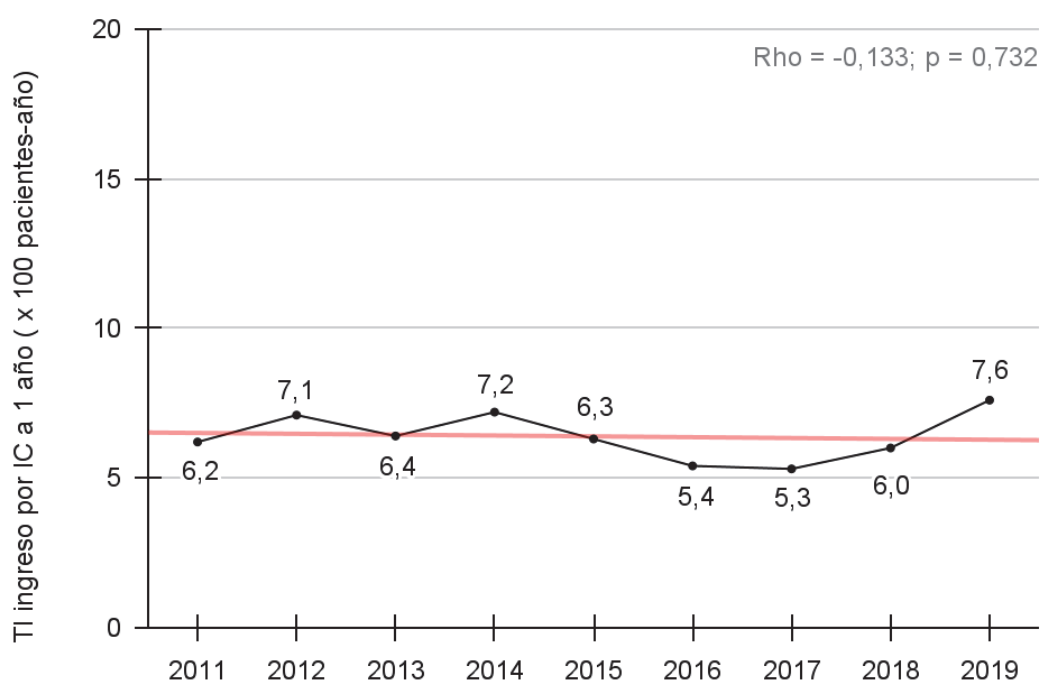


Figura 10. Evolución temporal de la tasa de incidencia de ingreso por IC en el primer año de seguimiento tras un SCA a lo largo del periodo de estudio.

Las características de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento fueron similares en los dos periodos en los que se dividió el estudio (Tabla 25), a excepción de los antecedentes de ICP previo (mayor porcentaje en el periodo final) y la desviación del segmento ST (mayor porcentaje en el periodo inicial). Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el tratamiento médico al alta de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento en función del periodo de estudio (Tabla 26).

Tabla 25. Comparación de las características de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 86)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 72)	
Edad (años)	80 ± 8	78 ± 10	0,129
Sexo (mujer)	44 (51)	27 (38)	0,086
<i>Antecedentes</i>			
HTA	80 (93)	71 (99)	0,089
DM	62 (72)	48 (67)	0,460
DLP	65 (76)	61 (85)	0,154
Tabaquismo	7 (8)	10 (14)	0,245
CI previa	37 (43)	42 (58)	0,055
ICP previa	25 (29)	35 (49)	0,012
CRC previa	5 (6)	4 (6)	0,944
IC previa	18 (21)	22 (31)	0,150
FA			
- Previa	30 (35)	22 (31)	0,707
- De novo	9 (11)	6 (8)	
Ictus/AIT previo	15 (17)	10 (14)	0,542
EAP	11 (13)	11 (15)	0,653
<i>Tratamiento previo</i>			
AAS	46 (54)	34 (47)	0,433
Inhibidor P2Y12	24 (28)	19 (26)	0,831
Anticoagulante	19 (22)	21 (29)	0,308
IECA/ARA-II	63 (73)	59 (82)	0,195
Betabloqueantes	43 (50)	38 (53)	0,728
ARM	9 (11)	8 (11)	0,896
Estatinas	54 (63)	53 (74)	0,147
<i>Exploración física al ingreso</i>			
PA sistólica (mmHg)	140 [119 - 156]	135 [120 - 158]	0,586
FC (lpm)	80 [70 - 100]	78 [63 - 99]	0,203
IMC (kg/m ²)	29 [25 - 32]	29 [25 - 32]	0,664

Resultados

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 86)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 72)	
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	10 (12)	11 (15)	0,578
BRI	7 (9)	6 (8)	0,964
Desviación ST	58 (67)	36 (51)	0,033
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	53 ± 21	51 ± 22	0,548
Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 1,9	12,5 ± 1,7	0,249
TnT-Us > p99	81 (94)	68 (96)	0,652
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	79 (92)	66 (92)	0,965
FEVI*		26 (39)	
- FEVI ≥ 50%	37 (47)	15 (23)	
- FEVI 40% - 50%	19 (23)	25 (38)	0,590
- FEVI < 40%	24 (30)		
Coronariografía	71 (83)	63 (88)	0,389
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	2 (3)	3 (5)	
- 1 vaso	24 (34)	26 (41)	0,175
- 2 vasos	27 (38)	13 (21)	
- 3 vasos y/o TCI	18 (25)	21 (33)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	29 (34)	24 (33)	
- ICP	53 (62)	45 (63)	0,986
- CRC	4 (5)	3 (4)	
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	53 (62)	46 (64)	
- SCACEST	21 (24)	18 (25)	0,866
- SCA indeterminado	12 (14)	8 (11)	
SCACEST evolucionado**	7 (8)	4 (6)	0,525
SCACEST anterior**	12 (14)	10 (14)	0,991

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 86)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 72)	
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	186 [156 - 209]	180 [154 - 217]	0,531
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	2 (2)	2 (3)	0,911
- Intermedio (109 - 140)	8 (9)	8 (11)	
- Alto (> 140)	75 (88)	61 (86)	

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

Tabla 26. Comparación del tratamiento médico al alta de los pacientes que desarrollaron IC durante el primer año de seguimiento en función del periodo de estudio

	Periodo de estudio		P valor
	Inicial (01/2011 - 06/2015) (n = 86)	Final (07/2015 - 12/2019) (n = 72)	
AAS	81 (94)	61 (85)	0,050
Inhibidor P2Y12	76 (88)	68 (94)	0,181
Anticoagulante	33 (38)	27 (38)	0,910
IECA/ARA-II	76 (88)	64 (89)	0,919
Betabloqueantes	79 (92)	61 (85)	0,160
ARM	21 (24)	12 (17)	0,233
Estatinas	81 (94)	66 (92)	0,535

5.6. Impacto de la IC intrahospitalaria en la mortalidad

5.6.1. Mortalidad intrahospitalaria

Un total de 93 (3,1%) pacientes fallecieron durante el ingreso índice por SCA. La mediana de la puntuación GRACE en la población se situó en 143 puntos que corresponde a una mortalidad intrahospitalaria estimada del 3%. Los pacientes fallecidos durante el ingreso hospitalario tenían una edad media superior, eran con mayor frecuen-

cia mujeres y presentaron una mayor prevalencia tanto de DLP y tabaquismo como de ECV previas al ingreso por SCA (IC, FA, ictus/AIT y EAP). Respecto al tipo de SCA, los pacientes que fallecieron durante el ingreso por SCA presentaron más frecuentemente SCA indeterminados y SCACEST (especialmente de localización anterior y evolucionados). El porcentaje de enfermedad severa coronaria de 3 vasos y/o TCI y FEVI reducida (< 40%) fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso por el evento índice. Además, tanto el porcentaje de realización de coronariografía como la tasa de revascularización coronaria fue menor en dicho grupo. Destacar que la puntuación GRACE fue significativamente superior en el grupo con mortalidad intrahospitalaria (Tabla 27).

Tabla 27. Comparación de las características de los pacientes en función del evento muerte intrahospitalaria

	Muerte intrahospitalaria		<i>P</i> valor
	Sí (n = 93)	No (n = 2.837)	
Edad (años)	78 ± 11	67 ± 13	< 0,001
Sexo (mujer)	37 (40)	781 (27)	0,007
<i>Antecedentes</i>			
HTA	68 (73)	2.155 (73)	0,679
DM	53 (57)	1.411 (49)	0,135
DLP	51 (55)	2.158 (75)	< 0,001
Tabaquismo	16 (17)	924 (32)	0,002
CI previa	27 (29)	1.083 (38)	0,088
ICP previa	21 (23)	820 (29)	0,208
CRC previa	2 (2)	137 (5)	0,240
IC previa	13 (14)	159 (6)	0,001
FA			
- Previa	15 (16)	271 (9)	< 0,001
- De novo	19 (20)	113 (4)	
Ictus/AIT previo	19 (20)	280 (10)	0,001
EAP	13 (14)	214 (7)	0,020

	Muerte intrahospitalaria		P valor
	Sí (n = 93)	No (n = 2.837)	
<i>Exploración física al ingreso</i>			
PA sistólica (mmHg)	110 [90 - 138]	133 [115 - 152]	< 0,001
FC (lpm)	96 [80 - 108]	75 [60 - 85]	< 0,001
IMC (kg/m ²)	28 [25 - 32]	28 [25 - 31]	0,343
Clase Killip			
- I	25 (27)	2.330 (81)	
- II	19 (20)	384 (13)	< 0,001
- III	13 (14)	124 (4)	
- IV	36 (39)	35 (1)	
PCR	11 (12)	38 (1)	< 0,001
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	21 (24)	228 (8)	< 0,001
BRI	8 (9)	94 (3)	0,004
Desviación ST	71 (76)	1.561 (54)	< 0,001
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	55 ± 23	73 ± 23	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 2,0	13,8 ± 1,9	< 0,001
TnT-Us > p99	91 (100)	2.423 (85)	< 0,001
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	70 (75)	2.679 (93)	< 0,001
FEVI*			
- FEVI ≥ 50%	16 (23)	1.807 (68)	
- FEVI 40% - 50%	6 (9)	512 (19)	< 0,001
- FEVI < 40%	48 (69)	360 (13)	
Coronariografía	54 (58)	2.603 (91)	< 0,001
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	3 (6)	252 (10)	
- 1 vaso	12 (22)	1.224 (47)	< 0,001
- 2 vasos	14 (26)	676 (26)	
- 3 vasos y/o TCI	25 (46)	460 (17)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Revascularización	44 (47)	2.160 (75)	< 0,001
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	49 (53)	713 (25)	
- ICP	40 (43)	2.076 (72)	< 0,001
- CRC	4 (4)	84 (3)	

	Muerte intrahospitalaria		P valor
	Sí (n = 93)	No (n = 2.837)	
<i>Eventos intrahospitalarios</i>			
IC intrahospitalaria	79 (85)	596 (21)	< 0,001
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	25 (27)	1.834 (64)	< 0,001
- SCACEST	58 (62)	913 (32)	
- SCA indeterminado	10 (11)	126 (4)	
SCACEST evolucionado**	24 (26)	160 (6)	< 0,001
SCACEST anterior**	38 (41)	399 (14)	< 0,001
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	224 [186 - 266]	141 [115 - 170]	< 0,001
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	3 (3)	584 (21)	< 0,001
- Intermedio (109 - 140)	2 (2)	818 (29)	
- Alto (> 140)	84 (94)	1.437 (51)	

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

El 85% de los pacientes fallecidos durante el ingreso presentaron IC intrahospitalaria. La incidencia de muerte intrahospitalaria en pacientes con IC intrahospitalaria fue del 11,7% frente al 0,6% en pacientes sin IC intrahospitalaria ($p < 0,001$) (Figura 11). El OR para la muerte intrahospitalaria del evento IC intrahospitalaria fue de 21,56 (IC95% = 12,13 - 38,33; $p < 0,001$). Dicha asociación se mantuvo tras el ajuste multivariante (incluyendo en el ajuste la edad, PA sistólica al ingreso, FC al ingreso, niveles de creatinina al ingreso, PCR al ingreso, desviación del segmento ST y elevación de TnT-Us $> p99$) con un OR de 7,48 (4,03 - 13,90; $p < 0,001$). Del mismo modo, tras la exclusión de los 71 pacientes con clase Killip IV al ingreso y ajustando por las mismas variables, se mantuvo la asociación independiente con un OR de 4,93 (2,56 - 9,49; $p < 0,001$).

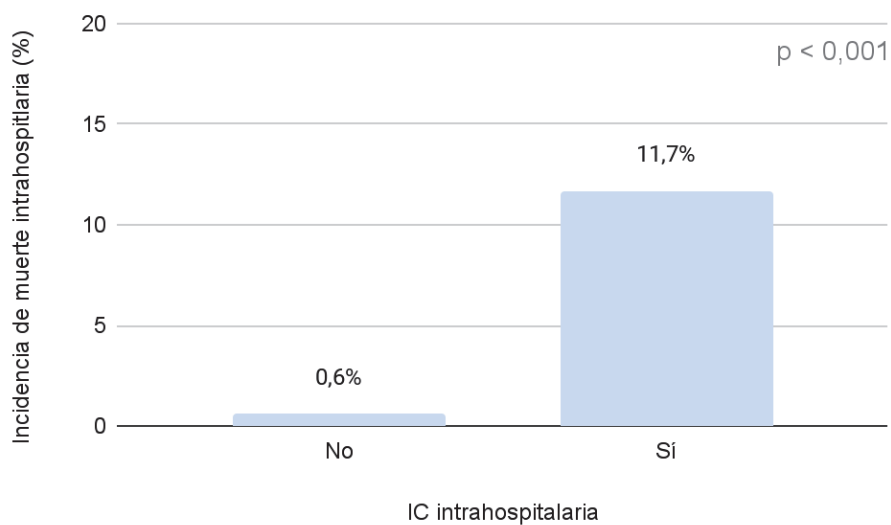


Figura 11. Incidencia de muerte intrahospitalaria en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria.

Respecto a la evolución temporal de la mortalidad intrahospitalaria, se observó una tendencia a su reducción durante el periodo de estudio (Rho de Spearman= -0,728; $p = 0,026$) (Figura 12). Dicha tendencia se observó igualmente en los pacientes con IC intrahospitalaria (Rho de Spearman= -0,733; $p = 0,025$) (Figura 13).

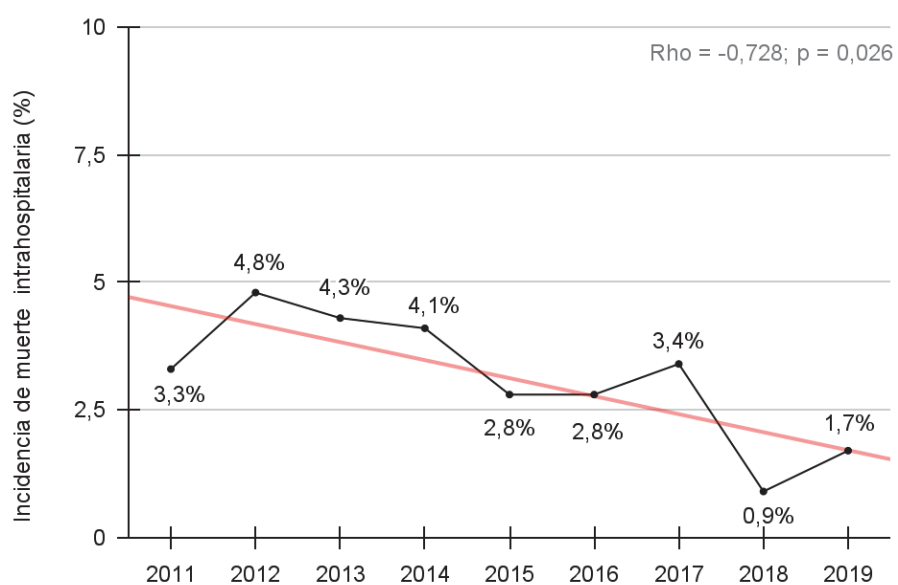


Figura 12. Evolución temporal de la mortalidad intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.

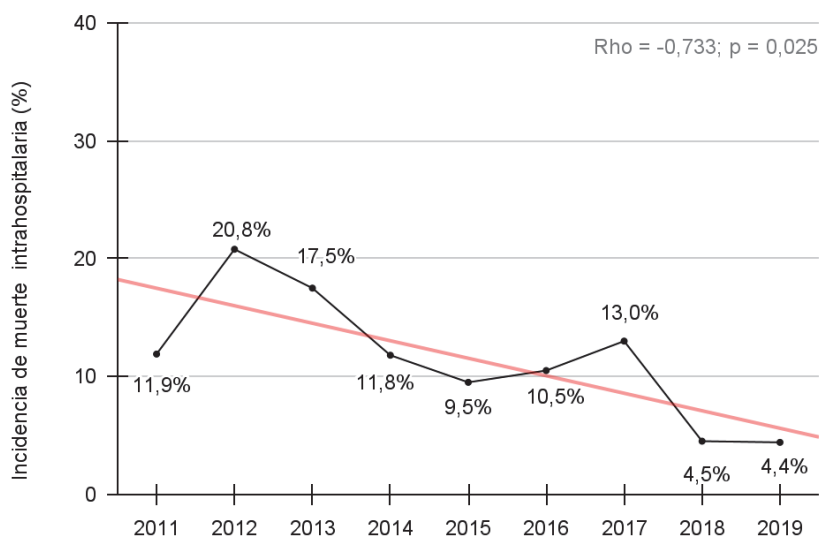


Figura 13. Evolución temporal de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.

Finalmente, se comparó la mortalidad intrahospitalaria en función del desarrollo de IC intrahospitalaria y del periodo de estudio. Tanto en el periodo inicial (01/2011 - 06/2015) como en el periodo final (07/2015 - 12/2019) la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC intrahospitalaria fue significativamente superior. Además, la diferencia en la mortalidad entre pacientes con y sin IC intrahospitalaria fue más significativa en el primer periodo de estudio y más elevada en los pacientes con IC intrahospitalaria del primer periodo respecto al segundo periodo (Figura 14).

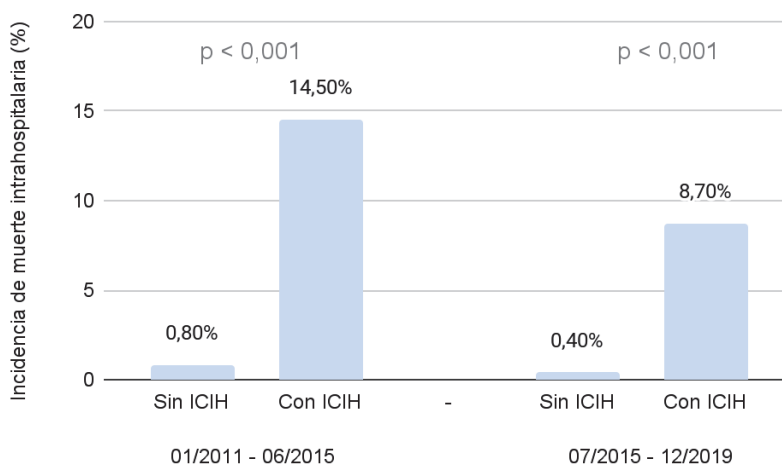


Figura 14. Incidencia de muerte intrahospitalaria en pacientes con y sin IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio.

5.6.2. Mortalidad en el primer año tras el alta

Al igual que en el análisis de los ingresos por IC en el primer año de seguimiento, se excluyeron los pacientes fallecidos durante el ingreso ($n = 93$) y los ingresos de los pacientes con más de 1 ingreso por SCA cuando el tiempo al ingreso previo era inferior a 1 año ($n = 224$). Sólo hubo 5 pérdidas de seguimiento de los 2.649 ingresos por SCA (0,2%).

Un total de 162 pacientes fallecieron en el primer año de seguimiento con una tasa de incidencia de 6,4 muertes por cada 100 pacientes-año. La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 111 [45 - 229] días. De entre los pacientes fallecidos en el primer año, 31 (19%) lo hicieron durante los primeros 30 días y 104 (64%) durante los primeros seis meses de seguimiento (Figura 15).

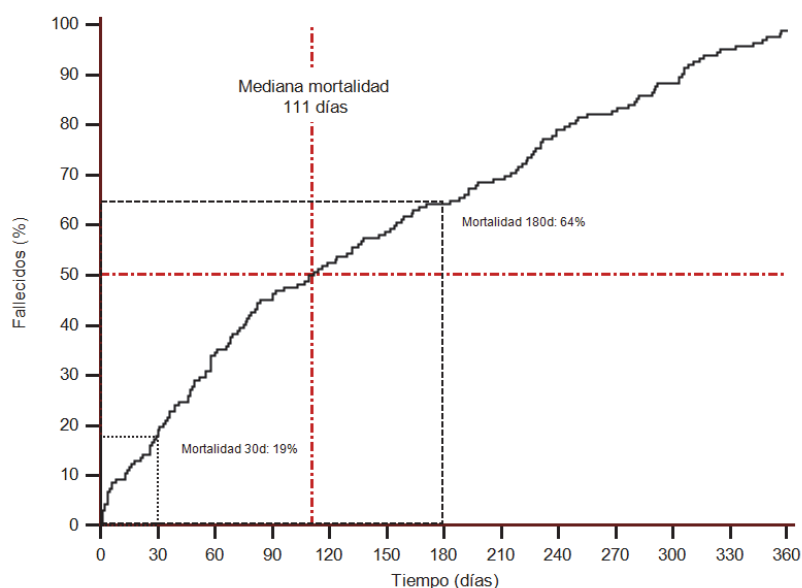


Figura 15. Evolución temporal del porcentaje de pacientes fallecidos en el primer año de seguimiento tras el alta.

La causa del fallecimiento fue cardiovascular en 89 casos (55%) y no cardiovascular en 59 casos (37%), no pudiendo establecerse la causa en 14 casos (9%). La principal causa de muerte cardiovascular fue la IC (39%), seguido del IAM (23%) (Figura 16).

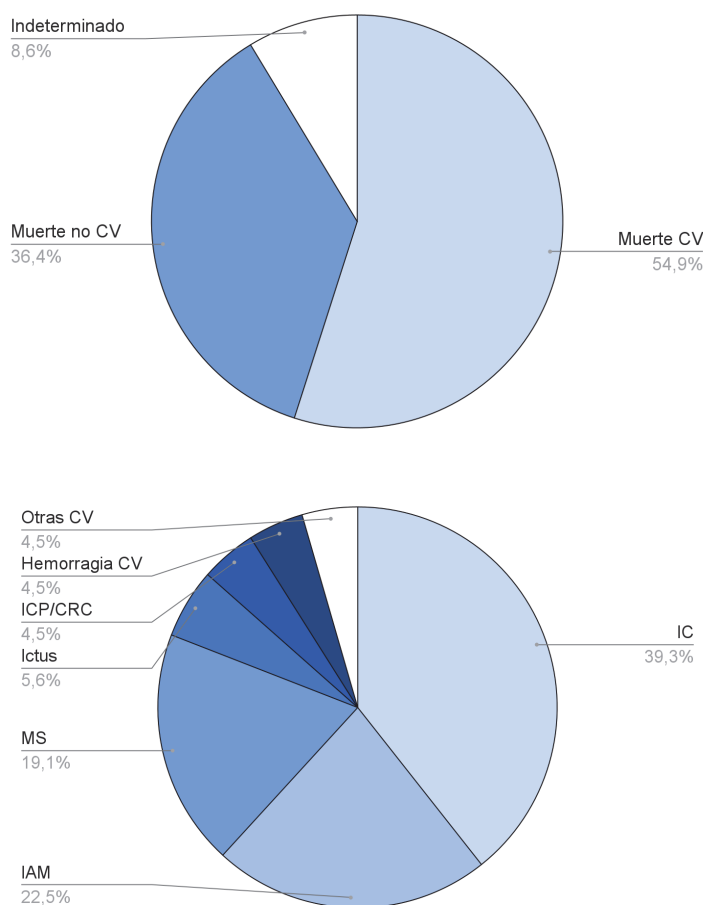


Figura 16. Causas de muerte y tipo de muerte cardiovascular en el seguimiento a 1 año.

Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una edad superior, eran con mayor frecuencia mujeres, presentaron un peor perfil de RCV (HTA, DM y tabaquismo) y mayor prevalencia de ECV previas al ingreso por SCA (CI, IC, FA, ictus/AIT y EAP). En el grupo de pacientes que fallecieron durante el primer año de seguimiento se evidenció un mayor porcentaje de SCA indeterminados y SCACEST evolucionados. El porcentaje de enfermedad coronaria de 3 vasos y/o TCI y de disfunción ventricular izquierda (FEVI < 50%) fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron durante el seguimiento. Al igual que ocurría en el grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso, tanto el porcentaje de realización de coronariografía como la tasa de revascularización coronaria fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que fallecieron durante el primer año de seguimiento (Tabla 28).

Tabla 28. Comparación de las características de los pacientes en función del evento muerte en el seguimiento a 1 año

	Muerte en el seguimiento		P valor
	Sí (n = 162)	No (n = 2.482)	
Edad (años)	79 ± 11	66 ± 13	< 0,001
Sexo (mujer)	59 (36)	660 (27)	0,006
<i>Antecedentes</i>			
HTA	147 (91)	1.788 (72)	< 0,001
DM	105 (65)	1.168 (47)	< 0,001
DLP	114 (70)	1.821 (73)	0,404
Tabaquismo	21 (13)	864 (35)	< 0,001
CI previa	71 (44)	790 (32)	0,001
ICP previa	48 (30)	578 (23)	0,067
CRC previa	10 (6)	104 (4)	0,229
IC previa	26 (16)	107 (4)	< 0,001
FA			
- Previa	38 (24)	206 (8)	< 0,001
- De novo	15 (9)	95 (4)	
Ictus/AIT previo	35 (22)	198 (8)	0,001
EAP	26 (16)	159 (6)	< 0,001
<i>Electrocardiograma al ingreso</i>			
BRD	25 (16)	179 (7)	< 0,001
BRI	15 (9)	68 (3)	< 0,001
Desviación ST	99 (61)	1.379 (56)	0,173
<i>Analítica al ingreso</i>			
TFG estimada (ml/min/m ²)	54 ± 23	75 ± 22	0,579
Hemoglobina (g/dl)	12,5 ± 1,8	13,9 ± 1,9	0,785
TnT-Us > p99	153 (94)	2.105 (85)	0,001
<i>Exploraciones durante ingreso</i>			
Ecocardiografía	149 (92)	2.376 (96)	0,026
FEVI*			
- FEVI ≥ 50%	55 (37)	1.662 (70)	< 0,001
- FEVI 40% - 50%	35 (24)	443 (19)	
- FEVI < 40%	59 (40)	271 (11)	
Coronariografía	112 (69)	2.328 (94)	< 0,001

Resultados

	Muerte en el seguimiento		P valor
	Sí (n = 162)	No (n = 2.482)	
Vasos con enfermedad severa*			
- Ninguno	3 (3)	226 (10)	
- 1 vaso	47 (42)	1.109 (48)	< 0,001
- 2 vasos	26 (23)	604 (26)	
- 3 vasos y/o TCI	36 (32)	389 (17)	
<i>Revascularización coronaria</i>			
Revascularización	87 (54)	1.950 (79)	< 0,001
Tratamiento revascularizador:			
- Ninguno	75 (46)	532 (21)	
- ICP	83 (51)	1.877 (76)	< 0,001
- CRC	4 (3)	73 (3)	
<i>Eventos intrahospitalarios</i>			
IC intrahospitalaria	93 (57)	459 (19)	< 0,001
<i>Diagnóstico</i>			
Tipo SCA:			
- SCASEST	97 (60)	1.541 (62)	
- SCACEST	47 (29)	848 (34)	< 0,001
- SCA indeterminado	18 (11)	93 (4)	
SCACEST evolucionado**	21 (13)	138 (6)	< 0,001
SCACEST anterior**	25 (15)	367 (15)	0,823
<i>Escala de riesgo GRACE</i>			
Puntuación total	189 [155 - 224]	139 [114 - 165]	< 0,001
Categorías de riesgo:			
- Bajo (≤ 108)	3 (2)	515 (21)	
- Intermedio (109 - 140)	21 (13)	749 (31)	< 0,001
- Alto (> 140)	135 (85)	1.190 (49)	
<i>Tratamiento al alta</i>			
AAS	146 (91)	2.376 (96)	< 0,001
Inhibidor P2Y12	139 (86)	2.351 (95)	< 0,001
Anticoagulante	45 (28)	333 (13)	< 0,001
IECA/ARA-II	134 (83)	2.212 (89)	0,019
Betabloqueantes	139 (86)	2.221 (90)	0,205
ARM	42 (26)	336 (14)	< 0,001
Estatinas	148 (92)	2.419 (98)	< 0,001

* Referido a los pacientes con ecocardiografía/coronariografía realizadas durante ingreso.

** Referido a los pacientes con SCACEST.

De los pacientes fallecidos, 93 (57%) presentaron IC intrahospitalaria durante el ingreso por SCA, mientras que 69 (43%) no lo hicieron ($p < 0,001$). La tasa de incidencia de muerte en el primer año en pacientes con IC intrahospitalaria fue de 18,8 por cada 100 pacientes-año, mientras que en pacientes sin IC intrahospitalaria fue de 3,4 por cada 100 pacientes-año ($p < 0,001$). La Figura 17 muestra las curvas de supervivencia en pacientes con y sin IC intrahospitalaria, pudiendo observarse una separación precoz, progresiva y significativa de las mismas. No hubo diferencias en la mediana de tiempo para el evento muerte en el seguimiento entre pacientes con y sin IC intrahospitalaria (116 [40 - 229] días vs. 107 [46 - 230] días; $p = 0,767$).

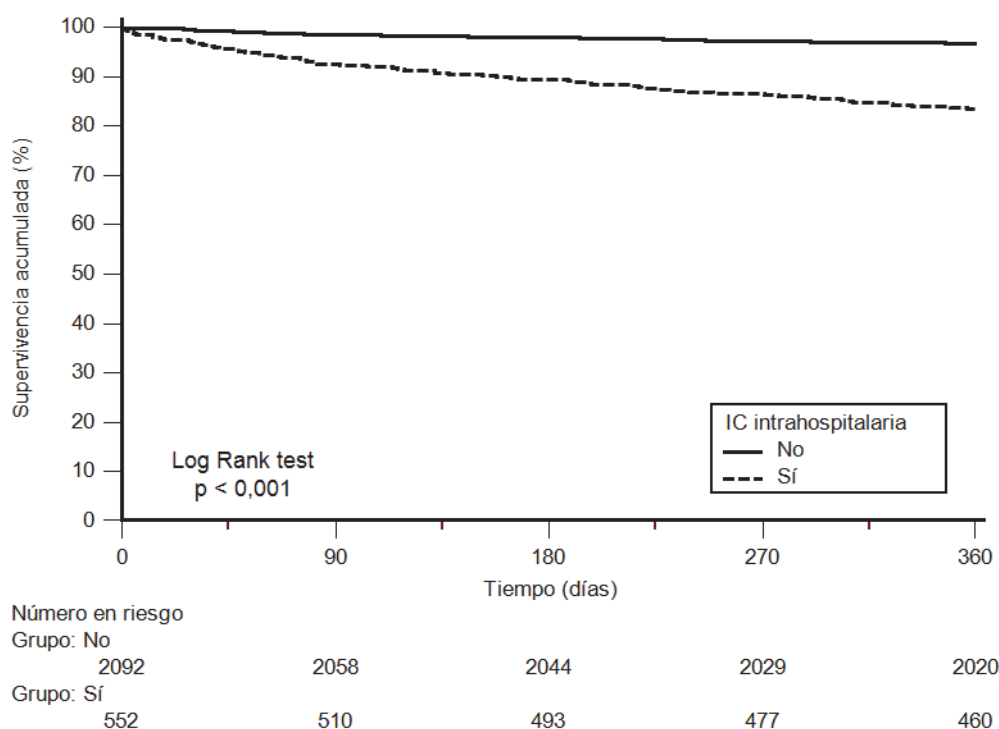


Figura 17. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria durante el ingreso por SCA.

Múltiples factores se asociaron a la mortalidad en el primer año de seguimiento, incluyendo el evento IC intrahospitalaria ($HR = 5,48$; $IC95\% = 4,01 - 7,48$; $p < 0,001$) (Tabla 29). Sin embargo, tras el ajuste multivariante sólo permanecieron como factores independientemente asociados a la mortalidad en el primer año de seguimiento la edad,

el antecedente de FA, la menor TFG estimada, los menores niveles de hemoglobina al ingreso, la FEVI reducida, la ausencia de revascularización coronaria y el evento IC intrahospitalaria (HR = 2,28; IC95% = 1,57 - 3,30; $p < 0,001$) (Tabla 30).

Tabla 29. Factores asociados a la mortalidad durante el primer año de seguimiento (análisis de regresión Cox univariado)

Variable	HR	IC95%	P valor
Edad (x10 años)	2,60	2,21 - 3,05	< 0,001
Sexo (mujer)	1,56	1,13 - 2,14	0,007
HTA	3,69	2,17 - 6,27	< 0,001
DM	2,02	1,47 - 2,79	< 0,001
DLP	0,86	0,62 - 1,21	0,390
Tabaquismo	0,29	0,18 - 0,45	< 0,001
CI previa	1,66	1,21 - 2,26	0,001
ICP previo	1,38	0,98 - 1,93	0,064
CRC previa	1,46	0,77 - 2,77	0,245
IC previa	3,93	2,58 - 5,98	< 0,001
FA			
- No (referencia)	1,00		
- Previa	3,47	2,40 - 5,01	< 0,001
- De novo	3,05	1,78 - 5,23	< 0,001
Ictus/AIT previo	3,01	2,07 - 4,38	< 0,001
EAP	2,65	1,74 - 4,03	< 0,001
BRI	3,37	1,98 - 5,73	< 0,001
Desviación ST	1,25	0,91 - 1,71	0,168
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,69	0,64 - 0,73	< 0,001
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,72	0,67 - 0,77	< 0,001
TnT-US > p99	2,93	1,50 - 5,74	0,002
FEVI			
- FEVI \geq 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	2,34	1,53 - 3,57	< 0,001
- FEVI < 40%	6,10	4,23 - 8,81	< 0,001
Nº de vasos con enfermedad severa			
- Ninguno (referencia)	1,00		
- 1 vaso	3,13	0,97 - 10,06	0,055
- 2 vasos	3,18	0,96 - 10,51	0,058
- 3 vasos y/o TCI	6,66	2,05 - 21,64	0,002

Variable	HR	IC95%	P valor
Diagnóstico			
- SCASEST (referencia)	1,00		
- SCACEST	0,89	0,63 - 1,26	0,495
- SCA indeterminado	2,89	1,75 - 4,78	< 0,001
SCACEST evolucionado	2,44	1,54 - 3,86	< 0,001
SCACEST anterior	1,05	0,69 - 1,61	0,813
Revascularización coronaria *	1,40	1,01 - 1,95	0,046
IC intrahospitalaria	5,48	4,01 - 7,48	< 0,001

* Revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) durante ingreso índice por SCA.

Tabla 30. Factores asociados a la mortalidad durante el primer año de seguimiento (análisis de regresión de Cox multivariado)

Variable	HR	IC95%	P valor
Edad (x 10 años)	1,80	1,48 - 2,18	< 0,001
FA previa	1,60	1,08 - 2,38	0,019
TFG estimada (x 10 ml/min/m ²)	0,91	0,83 - 1,00	0,039
Hemoglobina (x 1 g/dl)	0,89	0,81 - 0,97	0,008
FEVI			
- FEVI ≥ 50% (referencia)	1,00		
- FEVI 40 - 50%	1,69	1,53 - 3,57	0,019
- FEVI < 40%	2,85	1,90 - 4,28	< 0,001
Revascularización coronaria **	0,55	0,39 - 0,78	0,001
IC intrahospitalaria	2,28	1,57 - 3,30	< 0,001

Ajustado por edad, sexo, HTA, DM, tabaquismo, ECV previa (incluye CI previa, ictus/AIT previo y EAP), IC previa, FA (no - referencia -, previa o de novo durante ingreso índice por SCA), hemoglobina al ingreso, TFG estimada por CKD-EPI al ingreso, BRI en ECG al ingreso, elevación de TnT-Us > p99 al ingreso, FEVI (FEVI ≥ 50% - referencia-, FEVI 40 - 50% o FEVI < 40%), revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) durante ingreso por índice por SCA, diagnóstico (SCASEST - referencia -, SCACEST o SCA indeterminado) e IC intrahospitalaria durante ingreso índice por SCA).

Respecto al tipo de muerte, la muerte de tipo cardiovascular en el seguimiento fue más frecuente en los pacientes con IC intrahospitalaria (65% vs. 42%; p = 0,016) (Tabla 31). Respecto al tipo de muerte cardiovascular, entre los pacientes con IC intrahospitalaria, la primera causa fue la IC (48%), seguido del IAM (20%) y la muerte súbita (12%);

mientras que en pacientes sin IC intrahospitalaria la primera causa fue la muerte súbita (35%), seguido del IAM (28%) y, en tercer lugar, la IC (21%) (Figura 18).

Tabla 31. Comparación del tipo de muerte en el seguimiento a 1 año en pacientes con y sin IC intrahospitalaria

	IC intrahospitalaria		<i>P</i> valor
	Sí (n = 93)	No (n = 69)	
Muerte cardiovascular	60 (65)	29 (42)	0,016
Muerte no cardiovascular	26 (28)	33 (48)	
Muerte indeterminada	7 (8)	7 (10)	

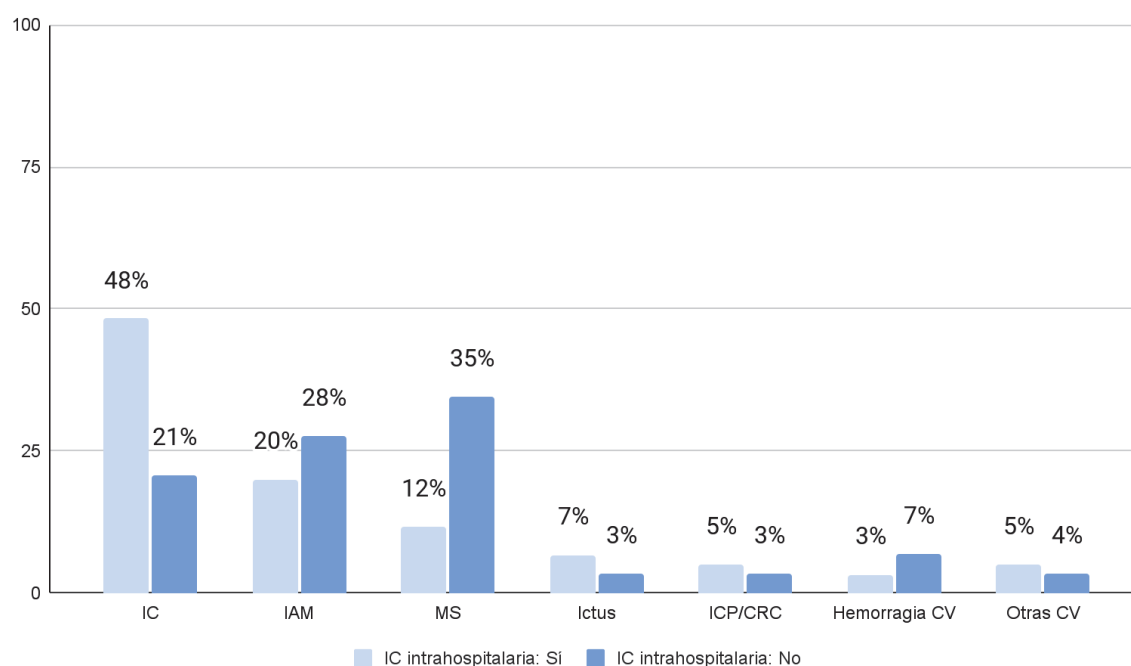


Figura 18. Tipo de muerte cardiovascular en el seguimiento a 1 año en pacientes con y sin IC intrahospitalaria.

Respecto a la evolución temporal de la mortalidad tras el alta en el primer año de seguimiento, se observó una tendencia a su reducción durante el periodo de estudio (Rho de Spearman= -0,683; $p = 0,042$) (Figura 19). Dicha tendencia se observó también en los pacientes con IC intrahospitalaria, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (Rho de Spearman= -0,594; $p = 0,092$) (Figura 20).

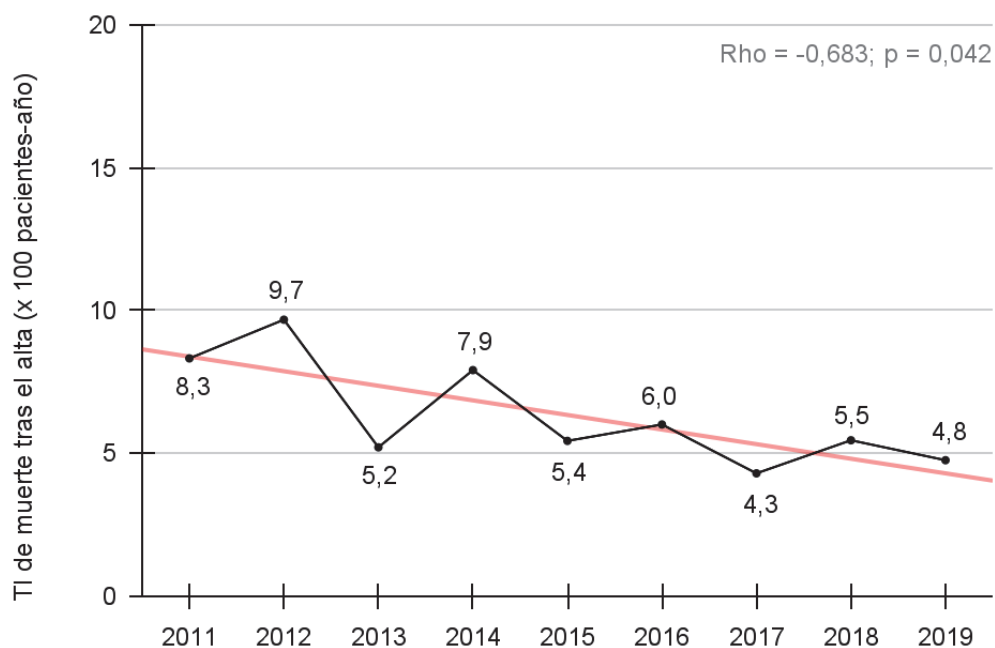


Figura 19. Evolución temporal de la mortalidad tras el alta durante el primer año de seguimiento a lo largo del periodo de estudio.

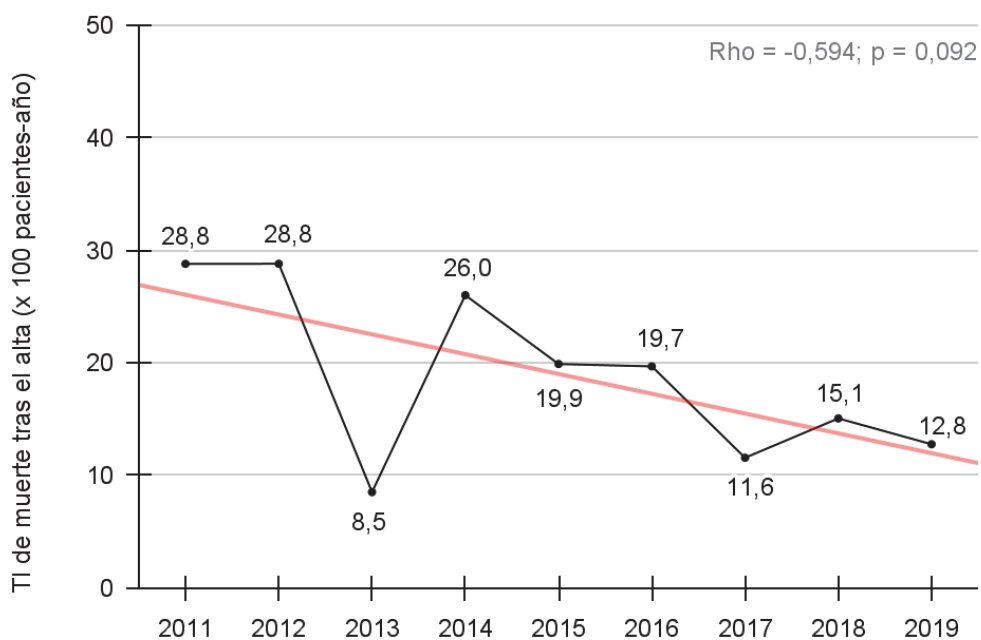


Figura 20. Evolución temporal de la mortalidad tras el alta durante el primer año de seguimiento en pacientes con IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio.

Finalmente, se comparó la mortalidad en el primer año de seguimiento tras el alta en función del desarrollo de IC intrahospitalaria y del periodo de estudio. Tanto en el periodo inicial (01/2011 - 06/2015) como en el periodo final (07/2015 - 12/2019) la mortalidad en el seguimiento en pacientes con IC intrahospitalaria fue significativamente superior. Además, la diferencia en la mortalidad entre pacientes con y sin IC intrahospitalaria fue más significativa en el primer periodo de estudio y más elevada en los pacientes con IC intrahospitalaria en el primer periodo respecto al segundo periodo (Figura 21).

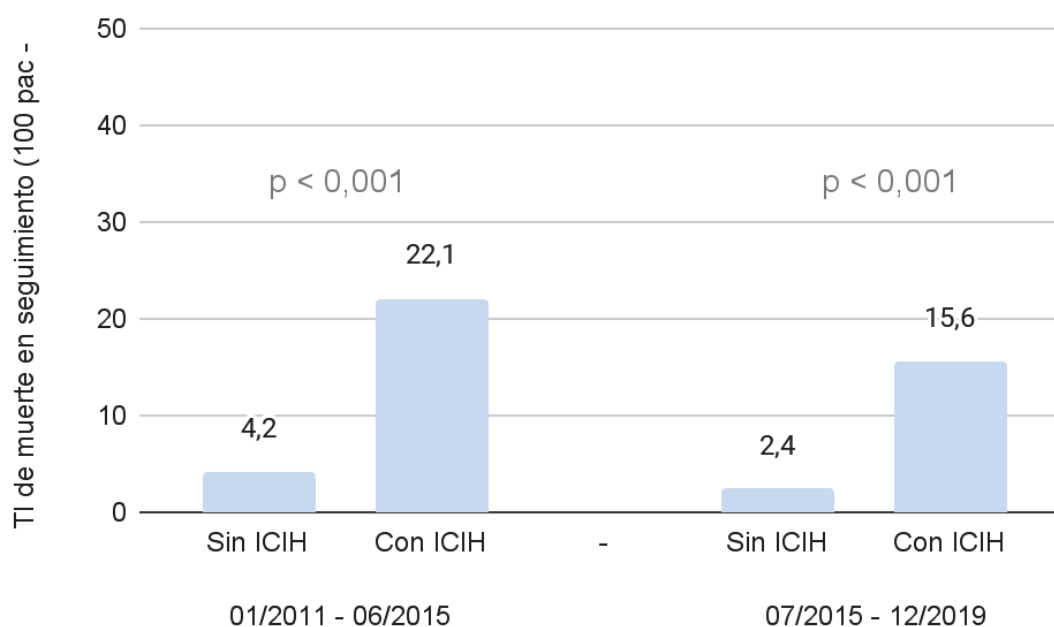


Figura 21. Tasa de incidencia de muerte en el primer año de seguimiento en pacientes con y sin IC intrahospitalaria en función del periodo de estudio.

6. DISCUSIÓN

La incidencia de IC ha aumentado de modo exponencial en las últimas décadas, por lo que la detección de los factores asociados con su aparición debe ser un objetivo importante de investigación. La enfermedad coronaria es la principal causa de IC. Los SCA son la manifestación clínica más frecuente y nociva de enfermedad coronaria, que a su vez es una de las principales causas de muerte y morbilidad en Europa. El desarrollo de IC como complicación del SCA empeora significativamente el pronóstico. Dado que la presencia de IC tanto en la presentación de un SCA como tras el alta hospitalaria es una realidad frecuente, con importantes implicaciones a nivel pronóstico, nos planteamos conocer la incidencia y factores asociados al desarrollo de IC tanto durante la hospitalización como tras el alta, así como su impacto en la mortalidad, en pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. En el presente registro de pacientes en vida real hemos evaluado una amplia y representativa cohorte de sujetos con SCA. Se evaluó tanto la incidencia de IC intrahospitalaria durante el SCA como la tasa de incidencia de ingreso por IC durante el primer año de seguimiento tras el SCA, que fueron del 22,7% y de 6,4 ingresos por IC por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Respecto al impacto en la mortalidad, nuestro estudio concluye que a pesar de que actualmente nos encontramos en una era de estrategias terapéuticas de gran eficacia, el desarrollo de IC como complicación de un SCA continúa empeorando el pronóstico a corto y medio plazo.

Si comparamos las características basales de nuestra población con las poblaciones incluidas en otros registros de SCA, como el registro internacional GRACE (*The Global Registry of Acute Coronary Events*) (67) y los registros españoles DESCARTES (*Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español*) (68), MASCARA (*Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado*) (26) y DIOCLES (*Descripción de la CI en el Territorio Español*) (30), se observa que nuestra población presenta características similares a la de dichos registros. En todos estos registros, incluido el nuestro, las mujeres representan un porcentaje menor

de los casos de SCA (en torno al 30%). La edad media de nuestra población (67 ± 13 años) es similar a la de otros registros tanto nacionales como internacionales, como el MÁSCARA (69 ± 12 años), DESCARTES ($69 [59 - 76]$ años), el DIOCLES ($68 [57 - 77]$ años) y el GRACE (65 ± 13 años). Lo más destacable de nuestro estudio respecto al resto de estudios nacionales e internacionales es la elevada carga de FRCV, destacando concretamente en nuestra población el elevado porcentaje de pacientes diabéticos (49%). El antecedente de IC previa en nuestra población fue del 6%, ligeramente inferior a la de los registros GRACE (10,1%) y DESCARTES (10,3%), pero similar a la del registro DIOCLES (6%).

6.1. Insuficiencia cardiaca intrahospitalaria

La incidencia de IC intrahospitalaria global tras SCA en nuestra población fue del 22,7%, con una incidencia de IC intrahospitalaria en el momento del ingreso por SCA del 20,6%. Nuestra cifra es superior a la registrada en otros trabajos como el registro GRACE, donde se evidenció una incidencia global de IC intrahospitalaria del 13% (57). En este registro llama la atención la baja incidencia de IC intrahospitalaria en comparación con otros trabajos de la misma época. Los autores lo atribuyen a la obligación de solicitar un consentimiento informado al paciente en el momento del ingreso, lo que puede originar un sesgo de selección hacia enfermos de menor riesgo, ya que este requisito induce a “no participar” a los más graves. Asimismo, también se excluyeron los pacientes con antecedente de IC previa al ingreso por SCA. Otro estudio con menor tasa de incidencia de IC intrahospitalaria es el realizado por Bahit et al. (60) en el cual de los 46.519 pacientes con SCASEST, 4.910 (10,6%) tenían IC en el momento de la presentación del SCA y de los 41.609 restantes, 1.194 (2,9%) desarrollaron IC durante la hospitalización. Esta menor tasa de IC intrahospitalaria podría justificarse por la inclusión en dicho estudio de pacientes únicamente con SCASEST. Sin embargo, otros estudios previos también relevantes mostraron una incidencia de IC intrahospitalaria

tras SCA similar o superior a la nuestra. Por número de pacientes (más de 600.000), el trabajo más relevante es el que analiza datos de los NRMI (*The National Registry of Myocardial Infarction*) 2 y 3 (56) donde la incidencia de IC intrahospitalaria fue del 29%. La mayoría (>70%) ya presentaban IC en el momento del ingreso. Aunque con un número de pacientes muy inferior, el estudio de Hasdai et al. (69) (61.041 pacientes) observó que un 29,4% de los pacientes desarrolló IC intrahospitalaria tras el SCA. A pesar de que el porcentaje de IC intrahospitalaria en este estudio es elevado y superponible a la del NRMI, debe tenerse en cuenta que se trata de un metaanálisis que incluyó cuatro ensayos clínicos de fibrinolíticos en pacientes con SCACEST. Asimismo, hay dos datos que contrastan con la mayoría de los registros de SCA, como son una edad media más baja y un porcentaje de IC en el momento del ingreso menor en comparación con la IC desarrollada durante el ingreso, señal de que muchos pacientes con compromiso hemodinámico inicial no fueron incluidos en los ensayos.

Cuando analizamos las características basales en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria, los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria eran más añosos, más frecuentemente mujeres y con mayor carga de comorbilidades (HTA, DM, IC, FA, ictus/AIT, EAP). Además, las exploraciones realizadas al ingreso mostraban resultados más patológicos, con mayor presencia de alteraciones electrocardiográficas y elevación de troponinas y menores niveles de TFG estimada y hemoglobina. La tasa de realización de ecocardiografía durante el ingreso fue muy elevada, sin diferencias entre pacientes con y sin IC intrahospitalaria, lo que refleja la amplia disponibilidad y versatilidad de la técnica. Sin embargo, sí se observó un evidente y progresivo incremento de la incidencia de IC intrahospitalaria con el detrimento de la FEVI. A diferencia de la tasa de la realización de ecocardiografía, sí que hubo una menor tasa de realización de coronariografía en los pacientes con IC intrahospitalaria. Aunque no se ha realizado un análisis específico sobre el impacto de la IC intrahospitalaria en la realización de coronariografía, es muy probable que el motivo de este hallazgo sea debido a la conocida “paradoja del riesgo”,

según la cual, los pacientes con mayor riesgo de eventos adversos son manejados de forma menos agresiva (70). Todos estos hallazgos, similares a los publicados en otras series (71), nos presentan al paciente con IC intrahospitalaria como un paciente con peores indicadores de salud y más riesgo de complicaciones, como bien refleja la mayor puntuación en la escala de riesgo GRACE.

Respecto al tipo de SCA, la IC intrahospitalaria fue más frecuente entre los pacientes con SCACEST y SCA indeterminado, y menor en los pacientes con SCASEST. De entre los pacientes con SCACEST, aquellos de localización anterior o con presentación tardía (SCACEST evolucionado), presentaron más frecuentemente IC intrahospitalaria. No obstante, a la hora de extrapolar los resultados de nuestro trabajo hay que tener en cuenta que hemos considerado los SCA evolucionados como SCACEST (mayor riesgo de IC intrahospitalaria) y hemos incluido las AI en los SCASEST (menor riesgo de IC intrahospitalaria). Por ejemplo, en el registro GRACE (57) la incidencia de IC intrahospitalaria fue idéntica entre los pacientes que presentaron SCA con o sin elevación del segmento ST (15,6% y 15,7%, respectivamente) pero dentro de los SCASEST no se incluyeron las AI donde la incidencia fue de algo más de la mitad (8,2%).

En nuestro trabajo hemos identificado como factores asociados de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria tras el SCA la edad, los antecedentes de HTA y DM previos al ingreso, el antecedente de IC previa al ingreso, la aparición *de novo* de FA durante el ingreso índice; los valores más elevados de FC al ingreso; los valores más reducidos de PA sistólica al ingreso, TFG estimada o hemoglobina; el BRI y la desviación del segmento ST en el ECG al ingreso; la elevación de troponinas; el SCACEST anterior y el SCACEST evolucionado. La mayoría de estos factores han sido previamente descritos en trabajos previos. Es importante destacar que algunos de estos factores asociados con mayor riesgo de IC intrahospitalaria tras un SCA, como la FC elevada, son modificables con la instauración precoz de un adecuado tratamiento neuro-

hormonal. Por tanto, una estrecha vigilancia de los pacientes con dichas características podría ayudar a prevenir el desarrollo de IC intrahospitalaria.

Existe consenso en cuanto a la asociación entre el antecedente de IC previa al ingreso por SCA y el desarrollo de IC intrahospitalaria. Un estudio (60) que analizó pacientes con SCASEST incluidos en 7 ensayos clínicos (1994 - 2008) evidenció que el antecedente de IC previa al ingreso por SCA fue notablemente más frecuente en el grupo de pacientes con IC intrahospitalaria durante el SCA índice (28,7% vs. 6,6%).

Al igual que en otros estudios, la máxima incidencia de IC intrahospitalaria se observó en los pacientes que desarrollaron FA de novo durante el ingreso. En nuestro estudio, el 14% de los pacientes tenían FA (de novo o previa). Este dato coincide con la literatura revisada donde se plantea que la FA coexiste con el SCA en el 6 - 21% de los pacientes (72). En nuestro trabajo, únicamente la FA de novo, y no la FA previa, se asoció de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria tras el SCA. La FA es la arritmia más frecuente en la IC, y las dos enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes como son la afectación estructural, los cambios neurohormonales y hemodinámicos que tienen como una vía final la fibrosis y el remodelado electrofisiológico que va más allá de la relación epidemiológica (73). Los datos derivados de los registros GRACE y CANRACE (*Canadian Registry of Acute Coronary Events*) (74) mostraron que los pacientes con FA presentan características comunes a los pacientes con IC intrahospitalaria, con un peor perfil de riesgo (eran mayores y con mayor porcentaje de FRCV, enfermedad coronaria y disfunción renal) así como un menor acceso a los tratamientos basados en la evidencia. Además, se enfatiza el paradigma de que la FA previa difiere de la FA de novo en cuanto a presentación, fisiopatología y pronóstico. Por otro lado, diferentes estudios han citado distintos predictores de FA de novo tras SCA y existe consenso en que la edad y la incidencia de IC son los principales factores de riesgo. El desarrollo de IC es común en pacientes con SCACEST anterior y parece ser un mecanismo importante en la aparición de FA, dado que provoca distensión y un

aumento agudo de la presión en la aurícula izquierda (75). Otro estudio realizado en 2013 por un grupo portugués evidenció que la edad avanzada, la disfunción ventricular ($FEVI \leq 40\%$) y el diámetro de la aurícula izquierda resultaron factores asociados de forma independiente con el desarrollo de FA de novo durante el ingreso hospitalario tras un SCA. El impacto de la FA en el pronóstico hospitalario y tras el alta del SCA ha sido objeto de una prolongada controversia en las últimas décadas (76).

Sin embargo, existen discrepancias respecto a estudios previos publicados en cuanto a los antecedentes de CI y revascularización coronaria percutánea, antecedentes de ACV, el sexo femenino, la DLP, el tabaquismo y la EAP. En nuestro estudio, los antecedentes de ACV, el sexo femenino, la DLP y el tabaquismo se asociaron con el desarrollo de IC intrahospitalaria en el análisis univariante pero dicha asociación no se mantuvo tras el ajuste por el resto de las variables en el análisis multivariante. Sin embargo, tanto los antecedentes de CI como los antecedentes de revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) no mostraron ningún tipo de asociación con el desarrollo de IC intrahospitalaria. En cuanto a la DM y la HTA, existe un consenso global en la literatura de su relación con el desarrollo de IC intrahospitalaria tras SCA. No ocurre lo mismo con el tabaquismo y la DLP donde dicha asociación no está tan clara, ya que son varios los estudios, incluido el nuestro, que no muestran asociación entre la IC intrahospitalaria post SCA y dichas variables. Posiblemente, la variabilidad en las variables incluidas en los análisis multivariantes de cada trabajo pueda justificar en parte estas diferencias.

Un resultado destacable fue el hecho de que nuestro estudio es el primero hasta la fecha donde el SCACEST evolucionado y el SCACEST anterior fueron factores asociados independientes del desarrollo de IC intrahospitalaria. Otros estudios como el de Steg et al. (57) incluyeron como factor predictor independiente del desarrollo de IC intrahospitalaria la presencia de ondas Q significativas en el ECG de ingreso, pero no tuvieron en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.

Posteriormente, se realizaron otros tres modelos de análisis multivariantes incluyendo parámetros ecocardiográficos, angiográficos o ambos, lo que aumentó la capacidad discriminativa de dichos modelos. Destacar que al incluir en el análisis los datos de la FEVI y la extensión de la enfermedad coronaria, el SCA evolucionado desapareció como factor asociado a IC intrahospitalaria. Tanto la FEVI como el número de vasos con enfermedad severa resultaron en nuestro estudio factores independientes asociados al evento IC intrahospitalaria y esta asociación resultó progresivamente más potente conforme menor era FEVI o mayor la extensión de la enfermedad coronaria. Para explicar la asociación entre el desarrollo de IC intrahospitalaria tras SCA y la enfermedad coronaria extensa se han postulado varios mecanismos fisiopatológicos. Los pacientes que presentan un episodio de IC intrahospitalaria tras un SCA presentan una mayor extensión y gravedad de isquemia miocárdica, lo cual se traduciría en un mayor porcentaje de miocardio aturdido o hibernado (77). Avalando esta teoría, Janardhanan et al. (78), observaron en una amplia cohorte de pacientes ingresados por SCA complicado con IC y/o disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, que la mayoría de pacientes con IC en el momento de la presentación presentaba una mayor extensión de la enfermedad coronaria. Sin embargo, son numerosos los estudios, incluido el nuestro, los que informan de un enfoque terapéutico menos invasivo en los pacientes que presentan IC intrahospitalaria tras SCA, con tasas de revascularización coronaria significativamente más bajas (59,79) que los pacientes sin IC intrahospitalaria a pesar de su alto riesgo de muerte y de nuevos episodios isquémicos. En el registro GRACE únicamente un 20% de los pacientes con IC intrahospitalaria tras el SCA fueron revascularizados frente al 35% de los pacientes con SCA sin IC intrahospitalaria (57). Otro estudio que avala la importancia de la revascularización de aquellos pacientes que desarrollan IC intrahospitalaria tras el SCA es el de Steg et al. (80). En una serie de 13.707 pacientes con SCA del registro GRACE evidenciaron que aquellos con Killip > I presentaron un 50% de reducción de la mortalidad a 6 meses cuando fueron revascularizados, frente a aquellos con IC no revascularizados.

Aunque los datos sugieren que los pacientes sometidos a revascularización coronaria tienen tasas más bajas de muerte y hospitalización posterior por IC, no hay ensayos clínicos aleatorios que examinen el papel de la revascularización coronaria en el desarrollo de IC tras un SCA. Por otra parte, en la mayoría de estos estudios es difícil discernir si la presencia de IC intrahospitalaria condujo a reticencia a revascularizar, o si fue la falta de revascularización coronaria la que condujo al desarrollo de IC intrahospitalaria; lo más probable es que ambas teorías sean ciertas y coexistan (17,81). En resumen, todos estos hallazgos cuestionan la teoría previamente aceptada de que la IC es un estadio final de la enfermedad coronaria, donde predomina la escara necrótica miocárdica, y da pie a especular que la IC aguda en el contexto del SCA también pudiera representar a un subgrupo de pacientes con una significativa extensión de miocardio viable.

En cuanto a la FEVI, son pocos los estudios previos similares al nuestro que incluyeron la FEVI en el análisis multivariante. El registro NRMI 2 y 3 (56) mostró que los pacientes que desarrollaron IC tras el SCA presentaban con más frecuencia SCACEST anterior, BRI y FEVI < 50%. Asimismo, en el estudio de Agra Bermejo et al. (82) también se evidenció que la incidencia de IC intrahospitalaria fue progresivamente superior a medida que disminuye el valor de la FEVI.

Al analizar la evolución de la incidencia de IC intrahospitalaria observamos que se mantuvo estable a lo largo de los 9 años de estudio. Esta ausencia de disminución de la incidencia de IC intrahospitalaria como complicación del SCA contrasta con otros registros como el SWEDEHEART (*The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies*) (83) (1996 - 2008) que documentó una notable disminución de la incidencia de IC intrahospitalaria pasando del 46% al 28% ($p < 0,001$) debido a la implantación de las nuevas estrategias terapéuticas de gran eficacia. Esta disminución fue más pronunciada en pacientes con SCACEST y SCA indeterminado por BRI (del 50% al 28%) en comparación con aquellos con SCASEST (del 42% al 28%) ($p < 0,001$). La ausencia de

disminución de la incidencia de IC intrahospitalaria como complicación tras el SCA en nuestro trabajo a pesar de las mejoras acontecidas en las últimas décadas, tanto a nivel farmacológico como en las técnicas de revascularización percutánea, puede deberse, entre otros motivos, al hecho de que nuestra cohorte es más contemporánea y que gran parte del beneficio de los avances del tratamiento del SCA, sobre todo en su atención temprana, ya habían tenido su impacto previo al inicio de nuestro trabajo. Asimismo, al analizar las características de los pacientes con IC intrahospitalaria y factores asociados al desarrollo de esta complicación en función del periodo de estudio, los hallazgos encontrados contrastan con otros estudios de la literatura. En primer lugar, en nuestro estudio, los pacientes con IC intrahospitalaria tras SCA tenían una edad significativamente superior durante el periodo inicial de estudio (2011 - 2015) en comparación con el segundo periodo (2015 - 2019). Sin embargo, en otros estudios (84) los pacientes que presentaban IC intrahospitalaria tras un SCA tuvieron una edad significativamente mayor, y esta se iba incrementando de manera progresiva durante el periodo estudiado. En segundo lugar, los pacientes incluidos en el segundo periodo (2015 - 2019) han evolucionado hacia un perfil de riesgo menor con menos comorbilidades (HTA, DM, CI previa, ictus/AIT previo), menor puntuación GRACE y una menor extensión de la enfermedad coronaria. El mecanismo que subyace a esta evolución de nuestros pacientes con SCA hacia un menor perfil de riesgo no se conoce y escapa a los objetivos de esta tesis. A pesar de que no existieron diferencias en la incidencia de IC intrahospitalaria entre ambos periodos (22,3% vs. 23,2%, $p = 0,559$), el ingreso por SCA durante el segundo periodo de análisis (2015 - 2019) resultó ser un factor asociado al desarrollo de IC intrahospitalaria en el análisis multivariante. Una de las posibles explicaciones para este hecho podría estar en que, con el transcurso de los años, ha aumentado la sensibilidad del diagnóstico de IC intrahospitalaria tras un SCA debido a una mayor sensibilización entre los profesionales que atienden a estos pacientes del impacto pronóstico de esta complicación en base a la evidencia científica acumulada. Además, este despistaje más

intensivo, se habría visto apoyado por los avances acontecidos en el diagnóstico de la IC, con importantes mejoras en la técnica de ecocardiografía y la implementación de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica habitual. Otro posible motivo para este hallazgo sería el reporte más frecuente de esta complicación en los informes de alta, fuente principal de los datos de nuestro registro, debido a la mayor concienciación entre los profesionales de la importancia de la IC intrahospitalaria en el pronóstico de los pacientes y la progresiva estandarización de los informes a lo largo del periodo de estudio. Esta hipótesis de una mayor sensibilidad en el diagnóstico de la IC intrahospitalaria sea por unos motivos u otros, se ve en parte refrendada por el menor riesgo de los pacientes que desarrollan IC intrahospitalaria en el segundo periodo del estudio como indica la menor puntuación en la escala de riesgo GRACE.

6.2. Incidencia y factores asociados al primer ingreso por insuficiencia cardiaca en el primer año tras alta

La prevención del desarrollo de IC tras el alta por un SCA continúa siendo un verdadero reto clínico (85). La tasa de incidencia de IC aguda al año de seguimiento tras el alta hospitalaria en nuestros pacientes con SCA sigue siendo elevada (6,4 ingresos por IC por cada 100 pacientes-año) y no se ha modificado de forma significativa en los últimos años. Dicha tasa de incidencia de IC durante el primer año de seguimiento tras el SCA es muy superior a la incidencia de otras complicaciones del SCA como la hemorragia mayor o el ictus (86) y se estima que la incidencia de ingresos por IC aguda a largo plazo (transcurrido más de 1 año tras el SCA índice) es aún superior. Las hospitalizaciones por IC aguda durante el primer año de seguimiento suponen un fuerte impacto pronóstico (82) y, por consiguiente, merecen la máxima consideración. Diversos estudios han identificado factores clínicos, analíticos y ecocardiográficos como factores asociados independientes al ingreso por IC, lo que puede resultar útil a la hora de conocer qué pacientes pueden precisar de una vigilancia más estrecha tras el alta hospitalaria por un SCA.

En nuestro trabajo encontramos una incidencia de IC durante el primer año tras un SCA superior a la evidenciada en el estudio español realizado por Cordero et al. (87), donde se reporta una incidencia del 2,73% (IC95% = 2,31 - 3,14). No obstante, en dicho estudio a diferencia del nuestro, se excluyeron los pacientes que sufrieron IC intrahospitalaria. Otro estudio con una tasa similar a la nuestra de IC tras el alta y que tampoco excluyó los pacientes con IC intrahospitalaria fue el del grupo de Raposeiras-Roubín et al. (66) en el cual se reportó una incidencia de IC en el primer año de seguimiento del 5,6%. Sin embargo, otros estudios reportan tasas de incidencia de IC tras el alta hospitalaria superiores a la nuestra, en torno al 8-13%. Dos de ellos son el estudio de Agra Bermejo et al. (82) que mostró una incidencia de IC durante el seguimiento del 13,3% (IC95% = 12,5 - 14,1) y el estudio del grupo de J. Núñez (64) con un 8,4% de ingresos por IC durante el seguimiento. La mediana de seguimiento en ambos fue superior a un año, lo que podría explicar que dicha incidencia sea superior a la hallada en nuestro trabajo. No obstante, la tasa de incidencia de IC tras el alta hospitalaria es difícilmente comparable con los datos ofrecidos por otros estudios que no desglosan la incidencia de IC según el momento de aparición (IC intrahospitalaria vs IC extrahospitalaria) por lo que muestran cifras mucho mayores de incidencia de IC global debido a la influencia de la IC intrahospitalaria durante el ingreso en dicho porcentaje. Asimismo, las diferencias entre los datos de incidencia podrían ser explicadas por el uso de diferentes modelos de estudio, diferentes sesgos de selección o el uso de criterios diagnósticos, tanto para IC como para SCA, no estandarizados. La creación de protocolos universales para definir IC probablemente llevaría a disminuir las diferencias entre las cifras de incidencia de IC tras un SCA en la literatura.

Al analizar las características basales en función del desarrollo o no de IC durante el primer año de seguimiento tras el SCA los pacientes que desarrollaron IC en el seguimiento eran mayores, predominantemente mujeres, presentaban un mayor porcentaje de comorbilidades (HTA, DM, CI previa, IC previa, FA previa, ictus/AIT previo y

EAP). Además, presentaban SCA con un peor perfil de riesgo con un mayor porcentaje elevación de marcadores de daño miocárdico, BRI, disfunción ventricular izquierda y enfermedad severa multivaso. A pesar de este mayor perfil de riesgo, en el grupo de pacientes que desarrolló IC en el seguimiento se evidenciaron menores tasas de revascularización coronaria. Destacar que el 55% de los pacientes con IC durante el primer año de seguimiento ya habían desarrollado IC durante el ingreso hospitalario por SCA.

En nuestro trabajo, los factores que se asociaron de forma independiente al desarrollo de IC durante el primer año de seguimiento tras el SCA fueron la edad, los antecedentes de IC o FA previa al ingreso índice por SCA, la presencia de enfermedad coronaria monovaso o multivaso, la FEVI < 40% y el desarrollo de IC intrahospitalaria durante el ingreso índice por SCA. Las únicas variables asociadas con un menor riesgo de IC fueron la mayor TFG estimada y la revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica). La mayoría de estudios encontraron factores asociados a un mayor riesgo de desarrollo de IC tras el alta hospitalaria tras un SCA similares a los nuestros. No obstante, no existe un consenso absoluto y tampoco en sus respectivos análisis de regresiones de riesgos competitivos se incluyeron exactamente las mismas variables que en nuestro estudio.

Tanto la IC previa al ingreso por SCA como la IC intrahospitalaria durante el ingreso índice por SCA han sido identificados en nuestro trabajo como factores asociados al desarrollo de IC durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria. Este hallazgo es concordante con otros estudios donde también se evidenció asociación entre la IC previa al ingreso por SCA y la IC intrahospitalaria con tasas más altas de ingreso por IC durante el seguimiento (60,66). Por tanto, en pacientes con SCA e IC intrahospitalaria las guías de práctica clínica internacionales aconsejan la creación de equipos multidisciplinares y protocolos de seguimiento específicos tras el alta, como los programas de rehabilitación cardíaca (88), que permitan una transición fluida desde el hospital al seguimiento de forma ambulatoria en consultas externas (49). Se ha demostrado que

la promoción de la educación sanitaria y de una adecuada adherencia al tratamiento médico asociado a la enseñanza del autoajuste de diuréticos aportan beneficios en cuanto la reducción de los ingresos por IC durante el seguimiento.

Otro hallazgo concordante con el resto de estudios de la literatura fue el de la edad como factor asociado al desarrollo de IC durante el seguimiento. Respecto a las comorbilidades, coincidiendo con los estudios de Rodríguez-Mañero et al. (89) y Cordeiro et al. (87) el antecedente de FA previa al SCA se mostró como factor asociado al desarrollo de IC durante el seguimiento. Esta asociación del antecedente de FA con la aparición de IC durante el seguimiento de pacientes dados de alta de un SCA corrobora y refuerza estudios anteriores que demuestran el papel clave de la FA como comorbilidad común para la aparición de IC también en poblaciones sin SCA (90).

Nuestro trabajo coincidió con el grupo de Agra-Bermejo et al. (82) en el hallazgo de la FEVI < 40% como factor asociado a un aumento en la incidencia de IC durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria. Sin embargo, a diferencia de lo que se ha descrito en otras cohortes contemporáneas de pacientes con SCA, los pacientes con valores de FEVI intermedios (40% - 50%) no mostraron mayor riesgo de ingreso por IC durante el seguimiento, probablemente porque globalmente son similares a los pacientes con FEVI preservada (91). Nuestros hallazgos son comparables a los del estudio BEAT (*Bucindolol Evaluation in Acute Myocardial Infarction Trial*) en el cual aproximadamente la mitad de pacientes que desarrollaron IC tras el SCA tenían FEVI > 40% (92). No obstante, el hecho de que no todos los pacientes presentaran datos disponibles de la FEVI podría estar influyendo en estos resultados.

Un factor importante asociado al desarrollo de IC en el seguimiento fue la enfermedad coronaria multivaso. De manera congruente con nuestros hallazgos, un estudio realizado en nuestro país en 2010 (64) encontró que en el subgrupo de pacientes con SCA a los que se realizó una coronariografía el porcentaje de ingresos por IC durante

el seguimiento tras el alta hospitalaria fue mayor entre los pacientes con enfermedad multivaso que en aquellos con enfermedad monovaso (7,5 vs. 2,7%; $p = 0,005$). Por otro lado, la activación inmunoinflamatoria habitualmente presente durante el desarrollo de la IC podría ser determinante en la aparición de nuevos episodios isquémicos.

La revascularización es la piedra angular del tratamiento de la SCA y se ha asociado de forma independiente a un menor desarrollo de IC durante el seguimiento. Sin embargo, son numerosos los estudios, al igual que el nuestro, que evidencian menores tasas de revascularización coronaria en los pacientes que desarrollan IC durante el seguimiento tras el SCA. El más representativo de estos estudios es el registro GRACE (57) donde únicamente el 20% de los pacientes que desarrollaron IC tras el SCA fueron revascularizados frente al 35% de los pacientes que no desarrollaron IC ($p < 0,001$). En 2021, Cordero et al. (87) publicaron un estudio donde analizaron la incidencia de IC de novo tras un SCA en pacientes sin antecedentes de IC (tanto IC intrahospitalaria como IC previa al ingreso por SCA) ni disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, la revascularización coronaria completa no se asoció con una menor frecuencia de ingresos por IC en esta cohorte de pacientes con FEVI $> 50\%$ y ello podría reflejar el efecto menos determinante de la revascularización coronaria en los pacientes con un menor daño miocárdico, al menos en lo relativo al desarrollo de IC tras el alta hospitalaria.

Finalmente, otras variables como el sexo femenino, la HTA, la DM, la EAP o la elevación de troponinas, que sí habían sido identificadas en otros estudios como factores asociados al ingreso por IC en el primer año tras SCA, no lo fueron en nuestro trabajo, posiblemente, entre otros motivos, por las diferencias en las variables incluidas en el análisis multivariante (87).

6.3. Impacto de la IC intrahospitalaria en la mortalidad hospitalaria y en la mortalidad durante el seguimiento

A pesar de los avances en el tratamiento del SCA, éste continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en los países industrializados (93). El pronóstico depende de numerosos factores. Sin embargo, las variables pronósticas más importantes son las relacionadas con la extensión del daño miocárdico, como son la liberación de marcadores de daño miocárdico y la presencia de signos de IC (53). En nuestro estudio, se observó una asociación independiente entre IC intrahospitalaria y un aumento en la mortalidad, tanto intrahospitalaria como durante el primer año de seguimiento, ya descrita en registros previos (94). Las observaciones obtenidas en nuestro trabajo confirman que un diagnóstico clínico de IC intrahospitalaria durante el ingreso por un SCA es un signo de muy mal pronóstico, incluso en las últimas décadas en las cuales se aplican a los pacientes con SCA estrategias de tratamiento invasivo y no invasivo de alta eficacia. Existe controversia en la literatura sobre si este mal pronóstico asociado al desarrollo de IC intrahospitalaria depende o no de la FEVI, cuya medición es inconstante en los estudios observacionales y por ello su inclusión como variable pronóstica no se realiza de forma sistemática (95). Por tanto, dado que los pacientes con SCA e IC intrahospitalaria tienen peor pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, deben ser tratados como pacientes en muy alto riesgo independientemente de la FEVI. Ya en 1988, en la era del tratamiento no invasivo del SCA, Nicod et al. (96) señalaron que el valor pronóstico de la IC como complicación del SCA no dependía de la FEVI. Actualmente, en una era de estrategias terapéuticas de gran eficacia, un estudio de Agra et al. (82) volvió a evidenciar que la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento fue muy superior en los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria durante el SCA (50,4% vs. 17,6%; $p < 0,001$) y no se observaron diferencias pronósticas en función de la FEVI en los pacientes que sufrieron IC intrahospitalaria. En cambio, en los pacientes sin IC intrahospitalaria, la FEVI sí resultó un potente predictor pronóstico. Otro estudio a favor

de que la FEVI en los pacientes que desarrollan IC tras SCA no influye en el pronóstico a largo plazo fue el registro SWEDHEART (83) donde se observó que los pacientes con SCA e IC con FEVI preservada presentaban un pronóstico a largo plazo tan solo ligeramente mejor que los pacientes con IC y FEVI reducida, cuya tasa de mortalidad fue muy superior a la de los pacientes dados de alta sin signos de IC intrahospitalaria, con independencia de cuál fuera la FEVI. Por otro lado, otros estudios como el *Acute Coronary Syndrome Israeli Survey* sí observaron que la FEVI era un potente predictor de la mortalidad a 1 año tras el SCA, con independencia de la presencia de IC (97). En nuestro estudio hemos evidenciado que tanto la IC intrahospitalaria como la FEVI < 50% son factores asociados de forma independiente a un incremento de la mortalidad durante el primer año de seguimiento. La asociación entre el deterioro de la FEVI y un incremento en la mortalidad tras el SCA puede deberse a una lesión miocárdica irreversible y al proceso de remodelado ventricular, que causa dilatación progresiva y un deterioro de la función contráctil que conduce a IC, muerte y arritmias ventriculares mortales. En la era pretrombolítica, la mortalidad hospitalaria aumentaba más de tres veces en los pacientes que desarrollaban IC intrahospitalaria tras el SCA (62).

Nuestros hallazgos sobre el impacto de la IC intrahospitalaria en la mortalidad son concordantes con el resto de estudios de la literatura. Globalmente, la presencia de IC tras un SCA es el predictor individual más importante de mortalidad en los diferentes estudios, y aunque el riesgo relativo varía, aquellos que desarrollan IC tras un SCA tienen tasas de mortalidad varias veces superiores que aquellos que no desarrollan IC tras el SCA (98–100). Destacar el estudio del grupo de Khot et al. (101), donde en el análisis multivariado el Killip III y IV al ingreso por SCA fueron identificados como los indicadores más potentes de mortalidad a los 30 días (HR = 2,35; IC95% = 1,69 - 3,26; $p < 0,001$) y a los 6 meses (HR = 2,12; IC95% = 1,63 - 2,75; $p < 0,001$).

La ausencia de revascularización coronaria durante el ingreso índice por SCA se asoció de forma independiente a un incremento en la mortalidad durante el seguimiento

a un año en nuestro estudio. Es notablemente conocido el beneficio de la revascularización coronaria en los pacientes con SCA, lo que ha llevado a que menos pacientes reciban tratamiento conservador, no invasivo (del 60% hace 2 décadas al 10 - 30% en la era contemporánea de la ICP) (102). Las guías europeas de práctica clínica actuales (55) recomiendan elegir el tratamiento médico no invasivo tras realizar una evaluación minuciosa del riesgo, recordando que la coronariografía invasiva mediante acceso radial es un procedimiento de riesgo bajo y que tanto el deterioro de la FEVI como la presencia de IC intrahospitalaria aumentan el riesgo de mortalidad a corto, medio y largo plazo. Los resultados provenientes del registro GRACE (80) ya revelaron que la revascularización coronaria se asoció a una marcada reducción de riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria en el subgrupo de pacientes con IC. Únicamente la anatomía coronaria y la presencia de DM son factores importantes para la estratificación del riesgo y la elección del tratamiento farmacológico no invasivo (55).

Asimismo, a lo largo de los años el papel de la revascularización completa de los pacientes con SCA en cuanto a la reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad ha resultado una cuestión controvertida. En la actualidad, dado que en algunos pacientes con anatomía coronaria compleja el intento de revascularización completa puede aumentar el riesgo de la ICP o requerir CRC, y debido a que no hay datos clínicos firmes (103), la decisión sobre la necesidad de revascularización completa y el momento más adecuado para realizarla se debe tomar teniendo en cuenta la importancia funcional de todas las estenosis, la edad, el estado general del paciente, las comorbilidades y la FEVI. Para los pacientes con SCASEST que ingresan en shock cardiogénico (Killip IV), los datos de estudios aleatorizados no apoyan la ICP sistemática de la enfermedad multivaso (104).

Otros estudios, han mostrado la presencia de IC intrahospitalaria durante el episodio índice de un SCA, no solamente como un importante predictor de mortalidad, sino como un predictor de mayor riesgo de desarrollar nuevos episodios isquémicos a largo plazo (59). La persistente activación neurohormonal e inmunoinflamatoria presente en

la IC podría ser un factor determinante en la progresión e inestabilización posterior de previas/nuevas lesiones coronarias.

Respecto al tipo de muerte, la muerte de tipo cardiovascular en el seguimiento fue más frecuente en los pacientes con IC intrahospitalaria. Dentro de la muerte cardiovascular, entre los pacientes con IC intrahospitalaria, la primera causa fue la IC, mientras que en pacientes sin IC intrahospitalaria la primera causa fue la muerte súbita. En la bibliografía no hay otros trabajos que comparen las causas de mortalidad en función del desarrollo o no de IC intrahospitalaria. No obstante, de forma global, en los pacientes con IC la principal causa de mortalidad es la cardiovascular y fundamentalmente es debida a la progresión de la IC (105). En lo que respecta a los SCA de forma global, varios registros previos señalan a la muerte súbita como la principal causa de mortalidad cardiovascular (106).

Existe una marcada tendencia descendente en la mortalidad asociada al desarrollo de IC intrahospitalaria a lo largo del periodo de estudio, tanto intrahospitalaria como durante el primer año de seguimiento. Asimismo, este descenso progresivo en la mortalidad tanto intrahospitalaria como en el seguimiento observado en pacientes con IC intrahospitalaria también se ha observado en la población general, sin IC intrahospitalaria, y con una magnitud muy parecida. Este descenso generalizado de la mortalidad evidenciado en nuestro trabajo podría explicarse por el hecho de que los pacientes durante el segundo periodo de estudio tenían menor perfil de riesgo (más jóvenes y con menor puntuación GRACE) y por la progresiva mejora de la asistencia médica de los pacientes con SCA, derivada del amplio uso de fármacos eficaces, de un mayor porcentaje de realización de ICP, de la protocolización de los procesos asistenciales y del seguimiento estrecho de los pacientes tras el alta hospitalaria.

7. LIMITACIONES

El estudio tiene ciertas limitaciones inherentes a las características del mismo. Por su carácter observacional no permite establecer relaciones de causalidad y hace que los resultados deban ser valorados con precaución, debiendo ser considerado fundamentalmente como generador de hipótesis. Debido a su diseño, tiene otras limitaciones, como la ausencia de aleatorización, la diversidad a largo plazo de los tratamientos médicos o las variables no controladas. Asimismo, la selección de pacientes en un solo centro y limitada a pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología podría ser motivo de un sesgo de selección y no reflejar la realidad de la población general. Sin embargo, consideramos que las características basales de la población estudiada son extrapolables a las observadas en registros contemporáneos nacionales e internacionales.

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 IC durante el seguimiento, puesto que en su mayoría no solicitaron asistencia hospitalaria; *b)* la ausencia de ciertos biomarcadores pronósticos, como los péptidos natriuréticos, en algunos de nuestros modelos de análisis estadístico se debió a que no se determinaron sistemáticamente.

8. CONCLUSIONES

1. El desarrollo de IC intrahospitalaria en los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es frecuente, afectando aproximadamente a 1 de cada 4 - 5 pacientes.
2. Los pacientes que desarrollan IC intrahospitalaria tras un SCA muestran características diferentes de los pacientes que no desarrollan esta complicación. Estos pacientes son mayores, más frecuentemente mujeres, con mayor carga de comorbilidades y más frecuentemente muestran resultados patológicos en las exploraciones realizadas durante el ingreso.
3. Existen múltiples factores que se asocian de forma independiente al desarrollo de IC intrahospitalaria, entre los que destacan la edad, la historia previa de IC, el desarrollo del primer episodio de FA durante la misma hospitalización, las alteraciones electrocardiográficas (bloqueos de rama y desviación del ST), la elevación de marcadores de necrosis miocárdica al ingreso, el SCACEST de localización anterior, la disfunción ventricular y la extensión de la enfermedad coronaria.
4. La incidencia de IC intrahospitalaria en los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se mantuvo estable a lo largo de los años 2011 - 2019. Sin embargo, se observó un aumento del riesgo del desarrollo de IC intrahospitalaria si el ingreso se producía en el periodo final del estudio, asociado a un perfil del riesgo ligeramente menor de los pacientes que desarrollan esta complicación.
5. El ingreso por IC tras el alta de un SCA es una complicación frecuente. En nuestra cohorte se observó una tasa de incidencia de 6,4 ingresos por IC por cada 100 pacientes-año, aconteciendo la mitad de estos ingresos en los 100 primeros días tras el alta.

6. Los pacientes que ingresan por IC aguda tras el alta de un SCA muestran características diferentes de los pacientes que no desarrollan esta complicación, aunque similares a los que presentan IC durante la hospitalización.
7. Existen múltiples factores asociados de forma independiente al ingreso por IC tras el alta, entre los que destacan la edad, los antecedentes de DM, IC o FA, la disfunción ventricular, la extensión de la enfermedad coronaria y el desarrollo de IC intrahospitalaria durante el ingreso índice por SCA. Por el contrario, la revascularización coronaria mostró ser un factor independiente asociado a un menor riesgo de ingreso por IC tras el alta.
8. La tasa de incidencia de ingreso por IC tras el alta en los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se mantuvo estable a lo largo de los años 2011 - 2019.
9. El desarrollo de IC intrahospitalaria tras un SCA se asocia de manera independiente a un aumento del riesgo de mortalidad tanto durante el ingreso como durante el primer año de seguimiento tras el alta.
10. Entre los años 2011 y 2019, se observó una reducción progresiva de la mortalidad intrahospitalaria y en el primer año tras el alta, de los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que desarrollaron IC intrahospitalaria, similar a lo observado en los pacientes que no desarrollaron esta complicación.
11. Las causas de muerte en el primer año tras el alta por un SCA fueron diferentes entre los pacientes que desarrollaron IC intrahospitalaria y los que no. En los primeros, la causa de muerte más frecuente fue cardiovascular y dentro de éstas, la IC. En los segundos, la causa de muerte más frecuente fue no cardiovascular, y dentro de las muertes cardiovasculares, la más frecuente fue la muerte súbita.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
2. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(13):1610–9.
3. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151–210.
4. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Últimos datos [Internet]. INE 2020. Disponible en https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175
5. Albero MJM, Martínez RB, Crespán EC, Santa-Pau MR. Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Publica*. 2006 Jan;80(1):5–15.
6. España 2050. Fundamentos y propuestas para una Estrategia Nacional de Largo Plazo [Internet]. Oficina Nacional de Prospectiva y Estrategia del Gobierno de España. Ministerio de la Presidencia. 2021. Disponible en https://www.lamoncloa.gob.es/presidente/actividades/Documents/2021/200521-Estrategia_Espana_2050.pdf
7. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74:215-253.

8. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Feb 1;67(2):139–44.
9. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Aug;66(8):649–56.
10. Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Mora-Simón S, Pérez-Arechaederra D, et al. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en mayores de 65 años de un área urbana: estudio DERIVA. *Aten Primaria*. 2013 Aug 1;45(7):349–57.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
12. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):508–77.
13. Camplain R, Kucharska-Newton A, Keyserling TC, Layton JB, Loehr L, Heiss G. Incidence of Heart Failure Observed in Emergency Departments, Ambulatory Clinics, and Hospitals. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 1;121(11):1328–35.
14. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
15. Qureshi WT, Zhang ZM, Chang PP, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 2;71(1):1–8.
16. Møller JE, Brendorp B, Ottesen M, Køber L, Egstrup K, Poulsen SH, et al. Congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function after acute

- myocardial infarction: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2003 Dec;5(6):811–9.
17. Harrington J, Jones WS, Udell JA, Hannan K, Bhatt DL, Anker SD, et al. Acute Decompensated Heart Failure in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *JACC Heart Fail.* 2022 Jun 1;10(6):404–14.
 18. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA.* 1996 May 22;275(20):1557–62.
 19. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013 May 21;34(19):1424–31.
 20. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Feb 1;57(2):163–70.
 21. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004 Aug 3;110(5):522–7.
 22. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1547–57.
 23. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):E139–596.

24. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):143–52.
25. Alonso JJ, Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, Anguita M, et al.; OFRECE study researchers. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Aug;68(8):691-9.
26. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al.; MASCARA study research team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Aug;61(8):803-16. English, Spanish. Erratum in: *Rev Esp Cardiol*. 2008 Nov;61(11):1228.
27. Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan;66(1):56–62.
28. Dégano IR, 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*. 2013 Jun 1;66(6):472–81.
29. Fernández-de-Bobadilla J, López-de-Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan 2;13(SUPPL.2):42–7.
30. 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*. 2015 Feb 1;68(2):98–106.
31. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-Year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):495–503.

32. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: Estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(4):337–46.
33. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014 Feb 14;35(7):455–69.
34. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardíaca aguda: revisando paradigmas. *Rev Esp Cardiol.* 2015 May 1;68(5):426–35.
35. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Mar 1;57(3):250–9.
36. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342(15):1077–84.
37. Opasich C, Febo O, Riccardi PG, Traversi E, Forni G, Pinna G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1996 Aug 1;78(3):354–7.
38. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111(21):2837–49.
39. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jul 1;20(1):248–54.
40. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart.* 2002 May;87(5):480–7.
41. Méndez Ortiz A. Pathophysiology of heart failure. *Arch Cardiol Mex.* 2006 Apr;76 Suppl 2.

42. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López MC, Fernández-Del Palacio MJ, Caballero L, Navarro-Peñalver M, et al. Factor de transcripción TBX1 en el remodelado cardiaco asociado al infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Nov 1;69(11):1042–50.
43. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *American Journal of Medicine*. 2001 May 7;110(7):37–46.
44. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Jun 13;101(23):2734–41.
45. Ørn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VVS, Edvardsen T, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009 Aug;30(16):1978–85.
46. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4;46(7):1229–35.
47. Sanz G, Betriu A, Castañer A, Roig E, Heras M, Magriñá J, et al. Predictors of non-fatal ischemic events after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1988;20(1):73–86.
48. Macín SM, Perna ER, Augier N, Cialzeta J, Farías EF, Fontana M, et al. Características clínicas y evolución a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca como complicación del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2005 Jul 1;58(7):789–96.
49. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Čelutkienė J, et al. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and

- high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug 1;22(8):1298–314.
50. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, Wulbrecht N, Richer-Cornish K, Khaja F, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138(6 Pt 1):1133–9.
 51. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J.* 1997;133(6):663–73.
 52. Mukamal KJ, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA. Increased risk of congestive heart failure among infarctions with nighttime onset. *Am Heart J.* 2000;140(3):438–42.
 53. Otterstada JE, Sutton MGSJ, Froeland GS, Holmec I, Skjærpe T, Hall C. Prognostic value of two-dimensional echocardiography and N-terminal proatrial natriuretic peptide following an acute myocardial infarction. Assessment of baseline values (2-7 days) and changes at 3 months in patients with a preserved systolic function. *Eur Heart J.* 2002;23(13):1011–20.
 54. McClements BM, Weyman AE, Newell JB, Picard MH. Echocardiographic determinants of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;140(2):284–90.
 55. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2021 Jun 1;74(6):544.e1-544.e73.

56. 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 Jun 5;105(22):2605–10.
57. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):494–9.
58. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005 Jan;83(1):98–103.
59. Cháfer N, Palau P, Núñez J, Miñana G, Sanjuán R, Sanchis J. Insuficiencia cardiaca en el seno de un síndrome coronario agudo como predictor de infarto a largo plazo. *Rev Clin Esp*. 2011 Dec 1;211(11):549–59.
60. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, van de Werf F, et al. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail*. 2013 Jun;1(3):223–9.
61. Wylie J v., Murphy SA, Morrow DA, de Lemos JA, Antman EM, Cannon CP. Validated risk score predicts the development of congestive heart failure after presentation with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: Results from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):173–80.
62. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*. 2002 Aug;113(4):324–30.

63. Collinson J, Flather MD, Fox KAA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*. 2000 Sep 1;21(17):1450–7.
64. Núñez J, Sanchis J, Núñez E, Bodí V, Mainar L, Miñana G, et al. Insuficiencia cardiaca aguda post-alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST y riesgo de muerte e infarto agudo de miocardio subsiguiente. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Sep 1;63(9):1035–44.
65. Kaul P, Ezekowitz JA, Armstrong PW, Leung BK, Savu A, Welsh RC, et al. Incidence of heart failure and mortality after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;165(3).
66. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, López-López A, Bouzas-Cruz N, Castiñeira-Busto M, Cambeiro-González C, et al. Risk stratification for the development of heart failure after acute coronary syndrome at the time of hospital discharge: Predictive ability of GRACE risk score. *J Cardiol*. 2015 Sep 1;66(3):224–31.
67. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727–33.
68. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, et al. 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 Mar 1;58(3):244–52.
69. Hasdai D, Topoi EJ, Kilaru R, Battler A, Harrington RA, Vahanian A, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure

- complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J.* 2003 Jan 1;145(1):73–9.
70. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E, et al. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Aug 1;63(8):915–24.
71. 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 Apr 21;43(8):1439–44.
72. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009 May;30(9):1038–45.
73. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Jul;66(7):561–5.
74. Al Khdair D, Alshengeiti L, Elbarouni B, Yan RT, Grondin FR, Spencer FA, et al.; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) and the Canadian Registry of Coronary Events (CANRACE) Investigators. Management and outcome of acute coronary syndrome patients in relation to prior history of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2012 Jul-Aug;28(4):443-9.
75. Flugelman MY, Hasin Y, Shefer A, Sebbag D, Freiman I, Gotsman MS. Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *Nepalese Heart Journal.* 2015 Mar 24;12(1):15–20.
76. Rodríguez-Jiménez A, Cruz-Inerarity H, Toledo-Rodríguez E, Quintana-Cañizares G. Fibrilación auricular de novo ¿incrementa la mortalidad intrahospitalaria en el infarto miocárdico con elevación del ST?. *Rev. Finlay.* 2017 Dic; 7(4): 240-249.

-
77. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams MJ, 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 Mar 1;33(3):750–8.
 78. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, Park Y, McMurray JJV, Weaver WD, et al. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):183–9.
 79. 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 Mar 15;101(6):747–52.
 80. Steg PG, Kerner A, van de Werf F, López-Sendón J, Gore JM, FitzGerald G, et al. Impact of in-hospital revascularization on survival in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and congestive heart failure. *Circulation*. 2008 Sep 9;118(11):1163–71.
 81. Parikh PB, Bhatt DL, Bhasin V, Anker SD, Skopicki HA, Claessen BE, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Outcomes in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May 18;77(19):2432–47.
 82. Agra Bermejo R, Cordero A, García-Acuña JM, Gómez Otero I, Varela Román A, Martínez Á, et al. Determinantes e impacto pronóstico de la insuficiencia cardiaca y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el síndrome coronario agudo. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018 Oct 1;71(10):820–8.
 83. Desta L, Jernberg T, Löfman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J, et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System

- for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recomme. *JACC Heart Fail.* 2015 Mar 1;3(3):234–42.
84. Wornor F, Viles D, Díez-Aja S. Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardiaca postinfarto. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Apr 1;6(2):3B-14B.
85. Melendo-Viu M, Abu-Assi E, Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Cambronero-Sánchez F, Dobarro Pérez D, et al. Incidence, prognosis and predictors of heart failure after acute myocardial infarction. *REC: CardioClinics.* 2020 Jan 1;55(1):8–14.
86. Cordero A, Rodríguez-Mañero M, García-Acuña JM, Bertomeu-González V, Agra-Bermejo R, Cid B, et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2019 Feb 1;276:20–5.
87. Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, García-Acuña JM, Baluja A, Agra-Bermejo R, et al. Insuficiencia cardiaca de novo tras un síndrome coronario agudo en pacientes sin insuficiencia cardiaca ni disfunción ventricular izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2021 Jun 1;74(6):494–501.
88. Maroto Montero JM, Artigao Ramírez R, Morales Durán MD, de Pablo Zarzosa C, Abaira V. Cardiac Rehabilitation in Patients With Myocardial Infarction: a 10-Year Follow-up Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2005 Oct 1;58(10):1181–7.
89. Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Kreidieh O, García-Acuña JM, Seijas J, Agra-bermejo RM, et al. Proposal of a novel clinical score to predict heart failure incidence in long-term survivors of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2017 Dec 15;249:301–7.
90. Pieske B, Morris DA. Antecedentes de síndrome coronario agudo: un factor de riesgo infraestimado de insuficiencia cardiaca con función conservada. *Rev Esp Cardiol.* 2021 Jun 1;74(6):480–1.

91. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, et al. Mid-range Ejection Fraction Does Not Permit Risk Stratification Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 May;70(5):338–46.
92. Torp-Pedersen C, Køber L, Ball S, Hall A, Brendorp B, Ottesen MM, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction Trial (BEAT). *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug 1;4(4):495–9.
93. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1389–94.
94. 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 Nov;152(5):935–9.
95. 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. *Eur Heart J*. 2007 Dec;28(23):2873–8.
96. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Jun 1;61(15):1165–71.
97. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry S ben, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine*. 2017 Mar 1;96(9).

98. Segev A, Strauss BH, Tan M, Mendelsohn AA, Lai K, Ashton T, et al. 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 Aug 15;98(4):470–3.
99. Alsheikh-Ali AA, Al-Mallah MH, Al-Mahmeed W, Albustani N, al Suwaidi J, Sulaiman K, et al. Heart failure in patients hospitalized with acute coronary syndromes: observations from the Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE). *Eur J Heart Fail.* 2009 Dec;11(12):1135–42.
100. Jeger R v., Pfister O, Radovanovic D, Eberli FR, Rickli H, Urban P, et al. Heart failure in patients admitted for acute coronary syndromes: A report from a large national registry. *Clin Cardiol.* 2017 Oct 1;40(10):907.
101. 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 Oct 22;290(16):2174–81.
102. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, van de Werf F, Chin CT, Danchin N, et al. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 17;74(11):1454–61.
103. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-Stage Compared With Multi-Stage PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jan 26;67(3):264–72.
104. Thiele H, Desch S. CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock): Implications on Guideline Recommendations. *Circulation.* 2018 Mar 27;137(13):1314–6.

105. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Mar;63(3):303–14.
106. de Asmundis C, Brugada P. Epidemiología de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan 1;13(SUPPL.1):2–6.

