



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Estudio comparativo de las características  
clínicas, el manejo terapéutico y el  
pronóstico de los pacientes con síndrome  
coronario agudo tipo 1 y 2**

**Dña. Miriam Gómez Molina  
2020**





**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EL MANEJO  
TERAPÉUTICO Y EL PRONÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO  
TIPO 1 Y 2**

**Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por

**Dña. Miriam Gómez Molina**

Dirigida por

**Dr. Sergio Manzano Fernández**

**Ángel Antonio López Cuenca**

Tutor

**Arcadio García Alberola**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Escuela Internacional de Doctorado**

Murcia 2020



---

**AGRADECIMIENTOS Y  
DEDICATORIA**

---



Mi especial agradecimiento al profesor Sergio Manzano. Su dedicación, sus ganas infinitas de trabajar, su esfuerzo constante y su capacidad de ayudar de forma desinteresada son el mejor ejemplo para mí. Ha sido y es un pilar fundamental no solo en esta tesis sino en toda mi trayectoria profesional.

A los doctores Ángel López y Arcadio García, por su colaboración con este proyecto.

Al Dr. Pedro Flores, quien me ayudó en mis inicios con la investigación, sin su ayuda no hubiera sido posible.

A mis compañeros de cardiología, en especial a aquellos que pasaron de compañeros a amigos.

A mis amigas, que siempre están ahí.

A mi familia y a mi marido, por su apoyo incondicional y por ser el pilar fundamental de mi vida.





---

# ÍNDICE

---



---

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	5
ABREVIATURAS .....	25
1. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1. Definición de Infarto Agudo de Miocardio y Angina inestable.....	31
Infarto agudo de miocardio .....	31
Angina inestable y angina secundaria.....	32
1.2. Prevalencia e incidencia de síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2 ....	33
1.3. Infarto agudo de miocardio tipo 2 frente a daño miocárdico no isquémico .....	35
1.4. Fisiopatología del síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2.....	38
1.5. Tratamiento del síndrome coronario agudo tipo 1 frente a síndrome coronario agudo tipo 2.....	39
1.6. Pronóstico del síndrome coronario agudo tipo 1 frente a síndrome coronario agudo tipo 2.....	40
1.7. Troponinas en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2 .....	42
1.8. Escala de Riesgo GRACE en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2	44
1.9. Escala de Riesgo CRUSADE en el síndrome coronario agudo tipo 2.....	47
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS .....	49
3. HIPÓTESIS.....	53
3.1. Hipótesis principal.....	55
3.2. Hipótesis secundaria .....	55
4. OBJETIVOS .....	57
4.1. Objetivos principales .....	59
4.2. Objetivos secundarios.....	59
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	61
5.1. Ámbito y tiempo del estudio.....	63
5.2. Diseño del estudio .....	64
5.3. Justificación del diseño.....	64
5.4. Población del estudio.....	64
5.4.1. Criterios de inclusión .....	64
5.4.2. Criterios de exclusión.....	65
5.5. Marco muestral, tipo de muestreo y tamaño muestral.....	65

5.6. Fuentes de información y técnica de recogida de datos .....	65
5.6.1. Instrumentos de recogida.....	66
5.6.2. Controles de calidad de los datos recogidos.....	66
5.7. Aspectos éticos y legales.....	67
5.8. Variables del estudio.....	68
5.8.1. Variables administrativas.....	68
5.8.2. Variables clínicas .....	68
5.8.3. Variables relacionadas con exploraciones complementarias .....	73
5.8.4. Variables terapéuticas .....	77
5.8.5. Variables relacionados con el tipo de SCA.....	78
5.8.6. Variables relacionadas con eventos clínicos .....	79
5.9. Seguimiento .....	82
5.10. Análisis estadístico.....	82
6. RESULTADOS .....	85
6.1. Población de estudio.....	87
6.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2 .....	87
6.1.2. Análisis comparativo de las características clínicas y el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 y 2. ....	93
6.2. Eventos clínicos intrahospitalarios.....	99
6.2.1. Descripción de eventos clínicos intrahospitalarios .....	99
6.2.2. Evento combinado intrahospitalario.....	99
6.2.3. Sangrado Mayor intrahospitalario.....	110
6.3. Eventos clínicos adversos en el seguimiento.....	121
6.3.1. Descripción eventos clínicos adversos en el seguimiento.....	121
6.3.2. Evento combinado en el seguimiento .....	122
6.3.3. Sangrado mayor en el seguimiento.....	134
6.4. Valor pronóstico de los niveles de troponina T ultrasensible en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 y 2 .....	147
6.4.1. Población de estudio y niveles de troponina T ultrasensible .....	147
6.4.2. Niveles de troponina T ultrasensible y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 .....	148
6.4.3. Niveles de troponina T ultrasensible y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2 .....	152
6.4.4. Análisis comparativo de la discriminación de los niveles de troponina T ultrasensible para predecir el evento combinado en función del tipo de síndrome coronario agudo .....	156

---

6.5. Valor pronóstico de la escala GRACE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2 .....	157
6.5.1. Población de estudio y puntuación GRACE.....	157
6.5.2. Puntuación GRACE y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1.....	158
6.5.3. Puntuación GRACE y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2.....	161
6.5.4. Comparación de la capacidad predictiva de la escala GRACE en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2.....	165
6.6. Valor pronóstico de la escala CRUSADE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2.....	166
6.6.1. Población de estudio y escala CRUSADE.....	166
6.6.2. Puntuación CRUSADE y sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1.....	167
6.6.3. Puntuación CRUSADE y sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2.....	169
6.6.4. Comparación de la capacidad predictiva de la escala CRUSADE en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2.....	172
7. DISCUSIÓN .....	175
Síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2. Características del síndrome coronario agudo tipo 2.....	177
Manejo terapéutico y tipo de síndrome coronario agudo.....	184
Eventos intrahospitalarios y tipo de síndrome coronario agudo.....	187
Eventos a un año de seguimiento y tipo de síndrome coronario agudo.....	188
Valores de troponina, eventos adversos y tipo de síndrome coronario agudo..	192
Valor pronóstico de la escala GRACE y tipo de síndrome coronario agudo ...	193
Valor pronóstico de la escala CRUSADE y tipo de síndrome coronario agudo .....	195
8. LIMITACIONES.....	197
9. CONCLUSIONES .....	201
10. BIBLIOGRAFÍA.....	205



---

# ÍNDICE DE TABLAS

---





---

<b>Tabla 1.</b>	Clasificación de las hemorragias según criterios BARC .....	80
<b>Tabla 2.</b>	Características demográficas y clínicas de los pacientes con SCA tipo 2	88
<b>Tabla 3.</b>	Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo en pacientes con SCA tipo 2 .....	90
<b>Tabla 4.</b>	Exploraciones complementarias en los pacientes con SCA tipo 2.....	91
<b>Tabla 5.</b>	Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión coronaria en pacientes con SCA tipo 2 .....	92
<b>Tabla 6.</b>	Tratamiento al alta en pacientes con SCA tipo 2.....	93
<b>Tabla 7.</b>	Comparación de las características demográficas y clínicas según el tipo de SCA.....	94
<b>Tabla 8.</b>	Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según el tipo de SCA.....	95
<b>Tabla 9.</b>	Exploraciones complementarias según el tipo de SCA.....	96
<b>Tabla 10.</b>	Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión coronaria según el tipo de SCA.....	97
<b>Tabla 11.</b>	Tratamiento al alta según el tipo de SCA .....	98
<b>Tabla 12.</b>	Eventos intrahospitalarios en la población total .....	99
<b>Tabla 13.</b>	Eventos intrahospitalarios según el tipo de SCA.....	100
<b>Tabla 14.</b>	Características basales de los pacientes según la presencia del evento combinado intrahospitalario .....	101
<b>Tabla 15.</b>	Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia del evento combinado intrahospitalario .....	102
<b>Tabla 16.</b>	Exploraciones complementarias según la presencia del evento combinado intrahospitalario .....	103
<b>Tabla 17.</b>	Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión coronaria según la presencia del evento combinado intrahospitalario ...	104
<b>Tabla 18.</b>	Tratamiento al alta según la presencia del evento combinado intrahospitalario .....	105

<b>Tabla 19.</b> Análisis univariado de riesgos de regresión binaria para la predicción de evento combinado intrahospitalario.....	106
<b>Tabla 20.</b> Análisis multivariable de regresión logística binaria para la predicción del evento combinado intrahospitalario .....	109
<b>Tabla 21.</b> Sangrado mayor intrahospitalario según el tipo de SCA.....	110
<b>Tabla 22.</b> Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la clasificación BARC y la localización.....	111
<b>Tabla 23.</b> Características basales de los pacientes según la presencia de sangrado mayor intrahospitalario .....	113
<b>Tabla 24.</b> Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia de sangrado intrahospitalario .....	114
<b>Tabla 25.</b> Exploraciones complementarias en función de la presencia de sangrado intrahospitalario .....	115
<b>Tabla 26.</b> Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión coronaria según la presencia de sangrado intrahospitalario.....	116
<b>Tabla 27.</b> Tratamiento al alta en función de la presencia de sangrado intrahospitalario .....	117
<b>Tabla 28.</b> Análisis univariado de riesgos de regresión binaria para la predicción de sangrado mayor intrahospitalario .....	118
<b>Tabla 29.</b> Análisis multivariante de riesgos de regresión para la predicción de sangrado intrahospitalario.....	120
<b>Tabla 30.</b> Eventos al año de seguimiento en la población total.....	121
<b>Tabla 31.</b> Eventos al año de seguimiento en la población total según el tipo de SCA.....	122
<b>Tabla 32.</b> Características basales de la población según la presencia de evento combinado en el seguimiento .....	124
<b>Tabla 33.</b> Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia de evento combinado en el seguimiento.....	125
<b>Tabla 34.</b> Exploraciones complementarias según la presencia de evento combinado en el seguimiento .....	126

<b>Tabla 35.</b> Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión según la presencia de evento combinado en el seguimiento.....	127
<b>Tabla 36.</b> Tratamiento al alta según la presencia de evento combinado en el seguimiento .....	128
<b>Tabla 37.</b> Análisis univariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado en el seguimiento .....	129
<b>Tabla 38.</b> Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado seguimiento .....	133
<b>Tabla 39.</b> Sangrado mayor en el seguimiento en función del tipo de SCA.....	134
<b>Tabla 40.</b> Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la clasificación BARC y la localización.....	135
<b>Tabla 41.</b> Características basales de la población según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento.....	137
<b>Tabla 42.</b> Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento.....	138
<b>Tabla 43.</b> Exploraciones complementarias en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento.....	139
<b>Tabla 44.</b> Variables angiográficas y modo de revascularización/reperusión coronaria en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento .....	140
<b>Tabla 45.</b> Tratamiento médico al alta en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento.....	141
<b>Tabla 46.</b> Análisis univariable de riesgos proporcionales de COX para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento.....	142
<b>Tabla 47.</b> Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento.....	146
<b>Tabla 48.</b> Eventos al año de seguimiento en población con SCA tipo 1 en la era de TnT-US.....	148
<b>Tabla 49.</b> Eventos adversos en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1 según de la presencia de TnT-US $\geq 14$ pg/ml .....	149

<b>Tabla 50.</b> Puntos de corte ROC de TnT-US para predecir el evento combinado al año de seguimiento en la población con SCA tipo 1.....	151
<b>Tabla 51.</b> Eventos adversos en pacientes con SCA tipo 2 y TnT-US.....	152
<b>Tabla 52.</b> Eventos adversos en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2 en función de la presencia de TnT-US $\geq 14$ pg/mL.....	153
<b>Tabla 53.</b> Puntos de corte ROC de TnT-US para predecir el evento combinado al año de seguimiento en la población con SCA tipo 2.....	155
<b>Tabla 54.</b> Eventos al año de seguimiento en población con SCA tipo 1 y puntuación GRACE.....	158
<b>Tabla 55.</b> Eventos clínicos adversos al año de seguimiento en población con SCA tipo 2 y puntuación GRACE .....	162

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

---



<b>Figura 1.</b> Clasificación del daño miocárdico según la presencia de troponina >percentil 99 .....	43
<b>Figura 2.</b> Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	63
<b>Figura 3.</b> Etiología del SCA tipo 2.....	89
<b>Figura 4.</b> Eventos intrahospitalarios según el tipo de SCA.....	100
<b>Figura 5.</b> Sangrado mayor intrahospitalario según el tipo de SCA.....	110
<b>Figura 6.</b> Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la clasificación BARC.....	112
<b>Figura 7.</b> Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la localización .....	112
<b>Figura 8.</b> Eventos al año de seguimiento en función del tipo de SCA.....	123
<b>Figura 9.</b> Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la clasificación BARC.....	135
<b>Figura 10.</b> Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la localización .....	136
<b>Figura 11.</b> Distribución de los niveles de TnT-US según la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1.....	149
<b>Figura 12.</b> Evento combinado en el seguimiento en función de TnT-US por cuartiles en pacientes con SCA tipo 1.....	150
<b>Figura 13.</b> Curva ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1.....	151
<b>Figura 14.</b> Niveles de TnT-US en función de la presencia de evento combinado en pacientes con SCA tipo 2 .....	153
<b>Figura 15.</b> Evento combinado en el seguimiento en función de TnT-US por cuartiles en pacientes con SCA tipo 2.....	154
<b>Figura 16.</b> Curva ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 2.....	155
<b>Figura 17.</b> Comparativa de curvas ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1 y SCA tipo 2 .....	156
<b>Figura 18.</b> Distribución de la escala GRACE en función de la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1.....	159

<b>Figura 19.</b> Evento combinado en el seguimiento en función de la escala GRACE por terciles en pacientes con SCA tipo 1 .....	160
<b>Figura 20.</b> Curva ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1.	161
<b>Figura 21.</b> Distribución de la escala GRACE en función de la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2.....	162
<b>Figura 22.</b> Evento combinado en el seguimiento en función de la escala GRACE por terciles en pacientes con SCA tipo 2 .....	163
<b>Figura 23.</b> Curva ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 2.	164
<b>Figura 24.</b> Comparativa de las curvas ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2.....	165
<b>Figura 25.</b> Distribución de la escala CRUSADE según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1 .....	167
<b>Figura 26.</b> Sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1 según la puntuación de la escala CRUSADE por terciles.....	168
<b>Figura 27.</b> Curva ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento según la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1..	169
<b>Figura 28.</b> Distribución de la escala CRUSADE según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2 .....	170
<b>Figura 29.</b> Sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2 según la puntuación de la escala CRUSADE dividida por terciles .....	171
<b>Figura 30.</b> Curva ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento según la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 2..	172
<b>Figura 31.</b> Comparativa de las curvas ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento en base a la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2.....	173
<b>Figura 32.</b> Modelo de interpretación del daño miocárdico. Figura traducida del artículo Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). (76).....	180



---

## **ABREVIATURAS**

---



---

<b>AIT:</b>	Accidente isquémico transitorio.
<b>ARA II:</b>	Antagonistas de los receptores de la angiotensina.
<b>CRUSADE:</b>	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/ AHA guidelines.
<b>cTn:</b>	Troponina cardíaca.
<b>cTnI:</b>	Troponina cardíaca I.
<b>FEVI:</b>	Fracción eyección ventrículo izquierdo.
<b>GRACE:</b>	Global Registry of Acute Coronary Events.
<b>HR:</b>	Hazard ratio.
<b>IAM:</b>	Infarto agudo de miocardio.
<b>IAMSEST:</b>	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
<b>IECAs:</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
<b>IC:</b>	intervalos de confianza.
<b>Kg/m<sup>2</sup>:</b>	kilos/medro cuadrado.
<b>mg/dl:</b>	miligramos/decilitro.
<b>ml/min:</b>	mililitros/minuto.
<b>mmHg:</b>	milímetros de mercurio.
<b>OR:</b>	odds ratio
<b>pg/mL:</b>	picogramos/mililitro.
<b>SCA:</b>	síndrome coronario agudo
<b>SCACEST:</b>	síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
<b>SCASEST:</b>	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
<b>TnT-US:</b>	troponina T ultrasensible.



---

# 1. INTRODUCCIÓN

---



## 1.1. DEFINICIÓN DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y ANGINA INESTABLE

### Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocárdico (IAM) es la muerte o necrosis del músculo cardíaco como consecuencia de una falta de aporte sanguíneo a través del árbol arterial coronario. En los últimos años la definición de IAM(1) ha ido modificándose(2-5), y en la actualidad requiere de la presencia de marcadores de daño miocárdico elevados (preferiblemente troponinas de alta sensibilidad con valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia) y al menos uno de los siguientes criterios(2):

- Síntomas de isquemia.
- Cambios significativos del segmento ST u onda T.
- Bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.
- Desarrollo de ondas Q patológicas.
- Pérdida de miocardio viable o movimiento anormal regional de la pared miocárdica de nueva aparición en pruebas de imagen.
- Trombo intracoronario detectado en la angiografía coronaria o autopsia.

El documento de consenso publicado sobre la definición de IAM subdividía al mismo en 5 tipos (5):

- IAM tipo 1: Se define IAM tipo 1 al causado por un evento coronario aterotrombótico agudo, es decir, ruptura, ulceración, erosión o disección de una placa dando lugar a un trombo intracoronario que conduce a la reducción del flujo miocárdico de forma directa y a la necrosis secundaria de cardiomiocitos.
- IAM tipo 2: Es una entidad más heterogénea que da lugar a necrosis miocárdica donde una condición distinta de la enfermedad coronaria contribuye a un desequilibrio agudo entre la oferta y la demanda de oxígeno. En los pacientes críticos, o en pacientes sometidos a cirugía mayor (no cardíaca), pueden

aparecer valores elevados de biomarcadores cardíacos, debido a los efectos tóxicos directos de altos niveles de catecolaminas circulantes endógenas o exógenas. También el vasoespasma coronario y/o disfunción endotelial, entre otros, tienen el potencial de causar IAM tipo 2.

- IAM tipo 3: Muerte que ocurre en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañados de cambios sugestivos en el electrocardiograma, antes de que se pudieran haber obtenido muestras de sangre o antes de haber aumentado los niveles de biomarcadores cardíacos. A este grupo debe considerársele como IAM fatal, incluso careciendo de marcadores de daño miocárdico.
- IAM tipo 4: Se define como tal al IAM relacionado con el intervencionismo coronario percutáneo ante un aumento de troponina cinco veces por encima del percentil 99 del límite superior de referencia o un aumento mayor del 20% con respecto a los valores de referencia previos si estos son elevados y son estables o están disminuyendo. La definición de este tipo de IAM debe asociarse a uno de los criterios previamente requeridos (clínica compatible, cambios sugestivos en el electrocardiograma, etcétera). También se describe como IAM tipo 4 al relacionado con la trombosis del stent coronario.
- IAM tipo 5: Aquel relacionado con la cirugía de revascularización coronaria ante un aumento de troponina diez veces por encima del percentil 99 del límite superior de referencia. También se define como un aumento de los niveles mayor del 20% con respecto a los valores de referencia previos si estos son elevados y son estables o están disminuyendo, más uno de los criterios descritos previamente (clínica compatible, cambios sugestivos en el electrocardiograma, entre otros).

### **Angina inestable y angina secundaria**

La angina inestable se caracteriza por la aparición de dolor torácico como consecuencia de isquemia miocárdica en reposo o con esfuerzo mínimo en ausencia de necrosis miocárdica (lo que la diferencia del infarto). En el tratado de Cardiología de



Brandwald se define la angina inestable como una angina de pecho (o tipo equivalente de molestia isquémica) con al menos una de estas tres características:

- 1) Aparece en reposo (o con un mínimo ejercicio) y que suele durar más de 20 minutos (si no se interrumpe con la administración de un nitrato o un analgésico).
- 2) El dolor es intenso y suele describirse como un dolor franco.
- 3) Ocurre con un patrón creciente (es decir, dolor que despierta al paciente del sueño o que es más intenso, prolongado o frecuente que anteriormente).

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con angina inestable tienen signos de necrosis miocárdica con elevación de marcadores y así reciben el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)(6).

La introducción de troponinas de alta sensibilidad en el abordaje diagnóstico de los pacientes con dolor torácico ha dado como resultado un aumento del diagnóstico de IAM y una disminución recíproca de la angina inestable(7,8).

El término de angina secundaria es definida por Brandwald como la angina de pecho (o tipo equivalente de molestia isquémica) en presencia de un factor extracoronario que precipita o agrava la isquemia miocárdica (anemia, taquicardia, tirotoxicosis, hipotensión, hipoxemia, etcétera)(9), es decir, isquemia miocárdica grave con síntomas y/o alteraciones en pruebas complementarias relacionada con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno o reducción del aporte de oxígeno (6) y no con la presencia de un evento aterotrombótico coronario.

## **1.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

La prevalencia real de enfermedad coronaria en general es desconocida, sin embargo disponemos de numerosos estudios poblacionales en los que se ha estudiado de manera bastante aproximada la magnitud clínica de este importante problema. Datos de

la American Heart Association estiman que aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años en Estados Unidos padecen cardiopatía isquémica (3). Esto supone una prevalencia total de enfermedad coronaria entre los mayores de 20 años del 6,4% (el 7,9% de los varones y el 5,1% de las mujeres). Si consideramos de forma específica al infarto de miocardio, la prevalencia está en el 2,9% (el 4,2% de los varones y el 2,1% de las mujeres)(10).

Respecto a lo que ocurre en nuestro país no se tienen datos de la prevalencia real de enfermedad coronaria. Sin embargo, se pueden realizar aproximaciones indirectas a través de los datos de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística. Un estudio realizado hace más de una década mostró una prevalencia de angina en la población general del 7,3 y 7,7% en varones y mujeres respectivamente(11). En las estimaciones del Instituto Nacional de Estadística se hace referencia explícita al IAM y se observaron unas estimaciones para cada grupo etario muy inferiores a las de la población americana (1% en hombres y 0.5% de forma global). Y además de observar un aumento con la edad, se observa un descenso en las tasas de respuestas positivas a la pregunta sobre «antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses», en todos los grupos etarios desde 2006 a 2012(12). La distribución del síndrome coronario agudo (SCA) en España se reparte del siguiente modo: en el 38,2% se trata de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), en el 55,8% de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y un 6% se trata de SCA no clasificable(13).

En relación a la incidencia de enfermedad coronaria, el estudio Framingham es el que más conocimiento ha aportado sobre la historia natural de la misma(14). Tras 44 años de seguimiento de la cohorte original de Framingham y 20 años de la descendencia de la cohorte original se puede concluir que la incidencia de eventos coronarios aumenta en relación con la edad y que las mujeres tienen un retardo medio de 10 años en las tasas de incidencia de la enfermedad. La incidencia general de enfermedad coronaria a edades entre 65 y 94 años se duplica en los varones y se triplica en las mujeres respecto a edades entre 35 y 64 años. Además en mujeres premenopáusicas las manifestaciones más graves de la enfermedad coronaria son relativamente raras, pero tanto la incidencia

como la gravedad aumentan rápidamente tras la menopausia y alcanzan tasas 3 veces mayores respecto a mujeres premenopáusicas de la misma edad(15).

Diversos estudios poblacionales sitúan la incidencia de IAM en España entre 1 y 2 casos por cada 500 habitantes por año(3). El registro MASCARA(16), correspondiente a los años 2004-2005 muestra una relación SCASEST/SCACEST de 1,5. Si extrapolamos esta relación a nivel nacional, y partiendo de la cifra global de SCACEST podemos deducir una incidencia anual de SCASEST de 1500/millón de habitantes. Sin embargo, se debe reconocer que los datos pueden no reflejar la verdadera incidencia ya que podría estar infraestimada al ser dicho registro anterior al uso generalizado de biomarcadores más sensibles en la detección de necrosis miocárdica. En cuanto a la tendencia temporal, al igual que la prevalencia, la incidencia de la enfermedad coronaria en general ha disminuido en las últimas décadas (17-19).

En la actualidad, la prevalencia y la incidencia del SCA tipo 2 son desconocidas. Los datos publicados hasta fecha sobre prevalencia e incidencia del SCA tipo 2 muestran datos muy dispares (20,21), lo que probablemente refleja la falta de criterios diagnósticos estrictos y objetivos y los diferentes contextos clínicos en los que han sido desarrollados cada uno de ellos (22). Los pocos datos que existen se basan solamente en el IAM tipo 2, siendo la prevalencia del IAM tipo 2 del 5,2% del total de los pacientes catalogados de IAM en uno de los estudios más recientes(23). Hasta la fecha no hay estudios publicados en los que se haya evaluado la epidemiología del SCA tipo 2 en conjunto (incluyendo el IAM tipo 2 junto con angina secundaria).

### **1.3. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO TIPO 2 FRENTE A DAÑO MIOCÁRDICO NO ISQUÉMICO**

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el IAM tipo 2 es una entidad heterogénea donde se produce un desbalance agudo entre la oferta (hipoxemia, anemia, hipotensión) y la demanda de oxígeno (taquicardia, hipertensión arterial) en el miocardio. Este nexo entre la oferta y la demanda de oxígeno se establece como una relación multifactorial que depende tanto de parámetros anatómicos (presencia de estenosis

coronaria o hipertrofia del ventrículo izquierdo) como de parámetros fisiológicos (saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, hemoglobina, tensión arterial, etcétera) lo que hace más complicado la utilización de criterios estrictos para la definición de cada variable independiente(24).

El paciente con IAM tipo 2 puede o no tener enfermedad arteriosclerótica previa(25). Un ejemplo típico de un caso de IAM tipo 2 sería aquel paciente con arteriosclerosis coronaria conocida que presenta síntomas isquémicos junto con cambios sugestivos de isquemia en el electrocardiograma y elevación de marcadores de daño miocárdico durante una situación de aumento de demanda o disminución de oferta de oxígeno, por ejemplo, un episodio fibrilación auricular con frecuencia cardíaca elevada. Si se invirtiese el curso de los hechos, es decir, si aparecieran inicialmente síntomas y signos isquémicos seguidos de una situación de aumento de demanda de oxígeno (que a su vez podría empeorar el cuadro clínico) se podría clasificar el evento como un IAM tipo 1 complicado con una segunda entidad. Un ejemplo sería un IAM por oclusión aguda coronaria que se complica con una fibrilación auricular con frecuencia cardíaca elevada. Sin embargo, en numerosas ocasiones no es posible establecer si la isquemia ha precipitado el proceso de aumento de demandas, o el orden de sucesos ha sido el contrario, de ahí la dificultad en las definiciones del evento clínico.

Otra dificultad añadida al diagnóstico y a la fisiopatología del IAM tipo 2 es la capacidad de diferenciar éste de una segunda entidad denominada “daño necrótico miocárdico debido a génesis multifactorial o daño miocárdico no isquémico”(25). La importancia de diferenciar estas dos entidades se basa en la necesidad de establecer un manejo diferente pero correcto para cada una de ellas. Distinguir ambas es un reto para el clínico, ya que sigue existiendo una considerable superposición entre estas dos entidades, sobretudo a partir de la era de la troponina ultrasensible.

El daño miocárdico no isquémico suele aparecer en pacientes en estado crítico como en casos de sepsis respiratoria o pacientes con patología crónica avanzada que condicione daño miocárdico, como en el caso de una insuficiencia cardíaca o renal significativa pero en los que, por definición, no hay datos de isquemia (ni clínicos ni por

exploraciones complementarias). Los factores causantes de necrosis miocárdica en estos casos están relacionados con efectos tóxicos directos debidos a niveles elevados de citoquinas inflamatorias así como de catecolaminas, combinados con alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia renal aguda, hipotensión y/o taquicardia. Independientemente del diagnóstico, la elevación de biomarcadores en estos pacientes se relaciona con un aumento del riesgo a corto y largo plazo(26). Por todo ello, si estos pacientes demuestran síntomas isquémicos o cambios isquémicos en el electrocardiograma y tiene enfermedad coronaria severa conocida puede ser muy difícil para el clínico delimitar a qué entidad clínica pertenece este sujeto. Además, como complicación añadida al diagnóstico no olvidemos que los pacientes puede manifestar más de un tipo de IAM simultáneamente o secuencialmente(2). La distinción entre IAM tipo 2 y lesión miocárdica no isquémica no requiere frecuentemente implicaciones terapéuticas inmediatas, por lo que una vez que la enfermedad crítica esté resuelta, se podría valorar si está indicada una prueba adicional de detección de isquemia.

La lesión miocárdica no isquémica por tanto, no tiene unos criterios concretos. De hecho se define a pacientes con elevación de troponina I (cTnI) (niveles > 0,03 microgramos/litro) pero sin isquemia miocárdica en 4 grupos adaptados por Thygesen et al.(27):

1. Elevación de cTnI relacionada con isquemia miocárdica pero de forma secundaria o indirecta (miocardiopatía hipertrófica o vasculitis coronaria).
2. Elevación de cTnI no relacionada con isquemia (ablación por radiofrecuencia, tratamiento con quimioterapia, incisión cardiaca en cirugía).
3. Elevación de cTnI debida a causas extracardiacas (infección, ictus, insuficiencia renal).
4. Elevación de cTnI de origen indeterminado.

## **1.4. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

El SCA tipo 1 se produce por la formación de material trombótico generado tras la rotura o erosión de una placa ateromatosa. Esto produce una oclusión parcial con una disminución brusca y crítica del flujo sanguíneo en el caso del SCASEST y una oclusión total del vaso con una ausencia brusca de flujo en el caso del SCACEST. Dentro del SCASEST diferenciamos entre IAMSEST y angina inestable: en el primer caso la isquemia es lo suficientemente severa como para que se produzca daño celular miocárdico, por lo que precisamos tener marcadores de necrosis miocárdica positivos. En la angina inestable hay isquemia sin necrosis miocárdica. Estos fenómenos son distintas manifestaciones del proceso llamado aterotrombosis, que representa la fisiopatología de la enfermedad en la que intervienen tanto la progresión del ateroma de forma progresiva (aterosclerosis y desarrollo de la placa de colesterol) como la rotura aguda de la placa con trombosis sobreañadida. El SCA tipo 1 incluye cualquier evento coronario aterotrombótico agudo, es decir, ruptura, ulceración, erosión o disección de una placa que lleva a la reducción del flujo miocárdico de forma directa. Como ya se ha comentado previamente, el SCA tipo 2 es una entidad heterogénea donde se produce un desequilibrio agudo entre la oferta y la demanda de oxígeno, no siendo la aterosclerosis el principal responsable. Saaby et al.(28) han propuesto criterios específicos para el IAM tipo 2, a fin de evitar la subjetividad implícita en el diagnóstico clínico. Sin embargo, su aplicación es difícil debido a la naturaleza multifactorial del mecanismo fisiopatológico de la isquemia miocárdica en estos pacientes. Además se deja abierto un abanico de posibilidades, pudiendo incluir otras causas además de las referidas a continuación. Entre las condiciones más frecuentes de disminución del suministro de oxígeno se incluye anemia (definida como hemoglobina menos de 5-5.5 mmol/l), shock (definido como tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg en presencia de signos de daño orgánico), bradiarritmia, embolia coronaria e insuficiencia respiratoria (definida como tensión arterial de oxígeno < 8 KiloPascal y signos clínicos de fallo respiratorio durante 20 minutos). Entre las condiciones de aumento de la demanda de oxígeno más frecuentes figuran taquiarritmias ventriculares o supraventriculares, edema pulmonar hipertensivo

(definido como tensión arterial sistólica >160 mmHg y signos de edema pulmonar con necesidad de diuréticos y nitratos), hipertensión arterial (Tensión arterial sistólica >160 mmHg) e hipertrofia del ventrículo izquierdo identificada mediante ecocardiografía o electrocardiograma.

## **1.5. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 FRENTE A SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 2**

Las Guías de Práctica Clínica recogen recomendaciones claras del manejo del SCA tipo 1. En el caso del SCACEST el objetivo prioritario se basa en repermeabilizar la arteria ocluida lo antes posible y la terapia de reperfusión (toda aquella maniobra dirigida a restablecer el flujo coronario, ya sea mecánica o farmacológica) es la medida recomendada a realizar tan pronto como sea posible. En la actualidad, se puede realizar mediante métodos farmacológicos (trombolisis farmacológica) o preferiblemente mediante métodos intervencionistas (angioplastia primaria). Sea cual sea el método empleado es necesario que se realice en las primeras horas para alcanzar un máximo beneficio. El tratamiento farmacológico concomitante, antiisquémico y antitrombótico, periprocedimiento y postprocedimiento, sus indicaciones y contraindicaciones, así como el tratamiento a largo plazo está claramente establecido en las Guías de Práctica Clínica(29). En el caso del SCASEST, tanto en el IAMSEST como en la angina inestable, la indicación y el momento idóneo de realizar una coronariografía invasiva va a depender de la estratificación de riesgo. Ésta va a permitir confirmar el diagnóstico de SCA relacionado con obstrucción epicárdica coronaria (o descartarlo, en cuyo caso se ajustaría el tratamiento médico, evitando tratamiento innecesario), identificar la lesión culpable, establecer la opción más adecuada de revascularización y estratificar el riesgo a corto y largo plazo. El tratamiento médico y las medidas higiénico-dietéticas también están claramente establecidas en las Guías de Práctica Clínica para este SCA(30).

Las recomendaciones y estrategias de seguimiento y evolución clínica establecidas para el SCA tipo 2 en la práctica clínica son limitadas y no hay actualmente Guías de Práctica Clínica para el manejo agudo y a largo plazo del SCA tipo 2. Probablemente la

ausencia de indicaciones de manejo del mismo está relacionada con la amplia variabilidad fisiopatológica de esta entidad, pudiendo incluir como terapias la reposición de volumen, el manejo de la presión arterial, la transfusión de concentrados de hemáties, el control de la frecuencia cardíaca o el soporte respiratorio, entre otros(28,30). Uno de los primeros estudios prospectivos acerca del IAM tipo 2(4,31) diseñado tras la Definición Universal de 2007 mostró que los pacientes con IAM tipo 2 tenían menos probabilidades de un manejo invasivo de revascularización y de recibir tratamiento cardioprotector tal como doble terapia antiplaquetaria, estatinas, y betabloqueantes que los pacientes con SCA tipo 1. Se ha propuesto que la aspirina y los betabloqueantes pueden tener un papel en el SCA tipo 2, aunque no basado en ensayos aleatorizados(32). En los registros mencionados también era más frecuente el tratamiento al alta con anticoagulación en pacientes con SCA tipo 2, lo que podría justificarse teniendo en cuenta la mayor comorbilidad de los mismos, entre ellos, la mayor prevalencia de fibrilación auricular en este grupo. La tasa de realización de coronariografía durante el ingreso es más baja en los pacientes con SCA tipo 2. En el registro de Saaby et al. (28) la coronariografía se realizó a un 70,8% de pacientes con SCA tipo 1 frente a 21,5% de pacientes con SCA tipo 2 ( $p < 0,001$ ). Esta menor tasa de manejo invasivo es similar en otros estudios y la diferencia se mantiene tras ajustar por edad, sexo o comorbilidades(4,21).

## **1.6. PRONÓSTICO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 FRENTE A SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 2**

Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en general y por cardiopatía isquémica en particular, han caído en los países desarrollados entre un 24% y un 50% desde los años 70 tanto en varones y mujeres aunque con una mayor caída a partir de los años 90. Esta tendencia se ha observado no solo en la incidencia general de la enfermedad sino también en los eventos mortales y en el impacto pronóstico asociados a la misma. Aproximadamente un 50% de la magnitud del descenso se puede atribuir a las mejoras en el tratamiento, tanto en las medidas de prevención secundaria tras un evento coronario como en el manejo en la fase aguda de los SCA (refiriéndose en este caso al tipo 1) y en el tratamiento para la insuficiencia cardíaca, entre otros. Se considera que la



otra parte del éxito se debe a un mejor control de los factores de riesgo cardiovasculares a nivel poblacional(18). El pronóstico global de los pacientes con SCA tipo 1 puede extraerse de diversos registros multicéntricos (33). La mortalidad intrahospitalaria es mayor en el SCACEST que en el SCASEST (7% frente a 5% respectivamente), pero se igualan en mortalidad a los 6 meses de seguimiento (12% frente a 13%) (34,35) y llega incluso a superar en el seguimiento a largo plazo la del SCASEST frente a la del SCACEST (36).

En el caso del SCA tipo 2 los datos pronósticos son más escasos. En el registro de Saaby et al.(4), durante una mediana de seguimiento de 2,1 años, 150 pacientes con SCA de un total de 479 fallecieron, un 48,7% con IAM tipo 2 y un 25,6% con IAM tipo 1. La mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al año fue mayor en el IAM tipo 2 comparado con el tipo 1. La morbilidad de estos pacientes, asociada a edad media más avanzada, mayor número de factores de riesgo cardiovascular y menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) podría estar relacionada con una mayor mortalidad cruda a corto y largo plazo. En este estudio el IAM tipo 2 fue predictor independiente de mortalidad tanto en el análisis univariado (Hazard Ratio, HR = 2,3 IC 95% 1,7-3,3;  $p < 0,0001$ ) como en el multivariado (HR = 2 IC 95% 1,3-3,0;  $p = 0,002$ ). Además, exceptuando la situación de shock, la mortalidad pareció ser en gran medida independiente de las condiciones desencadenantes que dieron lugar al IAM tipo 2(4).

De la misma forma, en el estudio de Baron et al.(21) la mortalidad bruta al año fue mayor en el IAM tipo 2 que en el tipo 1 (24,7% frente a 13,5%;  $p < 0,001$ ). Las curvas se separaban de forma temprana y se mantenían separadas durante el seguimiento, al igual que ocurría en el grupo de Stein et al.(37). En el análisis univariante, el HR para la mortalidad a 1 año fue de 1,86 (IC95%: 1,66 a 2,08) para el IAM tipo 2 en comparación con el tipo 1. Sin embargo, después del ajuste por características basales y tratamiento, la diferencia en la mortalidad a 1 año fue atenuada y el IAM tipo 2 para predicción de mortalidad no alcanzó significancia estadística; HR 1,03 (IC95%: 0,86 a 1,23(21)).

En consecuencia, dada la discordancia entre los resultados de los diferentes estudios, consideramos de utilidad clínica la realización de nuevos estudios sobre este asunto con el

objeto de confirmar o desmentir si el SCA tipo 2 tiene peores resultados independientemente de otras comorbilidades, tales como insuficiencia cardíaca y renal e independientemente de la severidad de la patología subyacente que ha dado lugar al SCA tipo 2.

## **1.7. TROPONINAS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

Los biomarcadores cardíacos son un complemento tanto para la valoración inicial de los pacientes con sospecha de SCA como para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento del mismo. La determinación de troponina cardíaca (cTn) es mandatoria en todos estos pacientes(38,39). Desde el punto de vista diagnóstico, la elevación de cTn debe interpretarse teniendo en cuenta el cuadro clínico y la valoración integral del paciente(40). Como se refleja en la Tercera Definición de IAM(5) y en las Guías de Práctica clínica(30), si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica aguda, la elevación dinámica de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 de individuos sanos indica IAM.

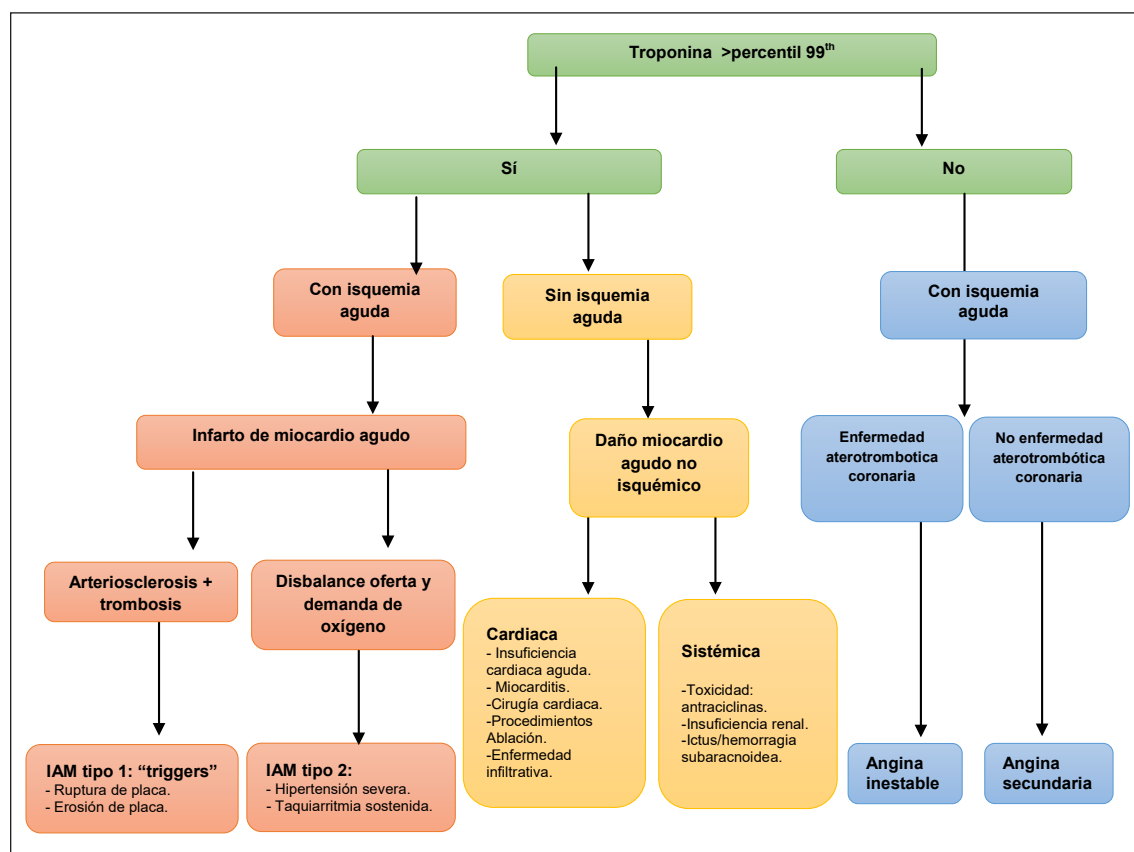
La definición de IAM tipo 2 también requiere la elevación de estos biomarcadores ya que del mismo modo existe necrosis de miocitos y la diferencia con respecto a tipo 1 está en el mecanismo fisiopatológico(5,30). Sin embargo, en la mayoría de series disponibles, como en la del grupo de Barón et al.(21), las concentraciones pico de cTn fueron más bajas en el tipo 2 con respecto al tipo 1 (tanto en la cTn ultrasensible, TnT-US, como en la no ultrasensible) aunque este dato no nos sirve para diferenciar ambas entidades puesto que hasta un tercio de los pacientes con IAM tipo 2 pueden tener unos niveles de troponinas mayores de 10 veces el límite superior de la normalidad(23). Además, la variación de la cTn en el tiempo (durante la seriación enzimática en las primeras horas del SCA) no parece capaz de diferenciar entre el tipo 1 y tipo 2 y no mejoró la especificidad para el diagnóstico, teniendo una mayor especificidad el valor basal de cTn en ambos tipos de IAM(41).

Al igual que en el tipo 1, el aumento de la prevalencia de IAM tipo 2 o del daño miocárdico no isquémico es probable que sea aún más marcado con el desarrollo y el

uso de generación TnT-US que permiten una disminución del umbral diagnóstico para estas entidades(42).

Una vez establecidas las peculiaridades del SCA tipo 2 y del daño miocárdico no isquémico así como su fisiopatología y la comparación con el SCA tipo 1 podríamos clasificar las distintas entidades partiendo de la troponina positiva (por encima del percentil 99) en el siguiente esquema en el que se aprecia cómo pueden superponerse según el contexto clínico, lo que dificulta más si cabe las definiciones.

**Figura 1. Clasificación del daño miocárdico según la presencia de troponina >percentil 99**



La relación entre los niveles de cTn y el pronóstico de pacientes con SCA tipo 1 está claramente fundada y es evidente su relación con los eventos adversos en el seguimiento a corto y largo plazo. La elevación de cTn se asociaba a un incremento sustancial de la mortalidad hospitalaria y a un riesgo aumentado de 4 veces de muerte o recurrencia de infarto de miocardio en el seguimiento entre los pacientes con SCA.

Además, el riesgo de muerte o infarto de miocardio asociado con una elevación de las troponinas es independiente del riesgo que confiere la edad, la depresión del segmento ST y la presencia de insuficiencia cardíaca, y es consistente tanto en ensayos clínicos como en registros de comunidad (43). Aunque se estima que ocurre lo mismo que con el tipo 1, la relación entre la cTn y el pronóstico en pacientes con SCA tipo 2 ha sido poco estudiada. En un subgrupo de pacientes con angina secundaria a vasoespasma, la presencia de troponinas elevadas se asoció a una mayor incidencia de eventos adversos siendo predictor independiente tras ajustar por otros factores de riesgo, si embargo se trata de un estudio único en esta entidad y con un tamaño muestral limitado, no existiendo otros datos sobre el resto de etiología en el SCA tipo 2(44).

## **1.8. ESCALA DE RIESGO GRACE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

La evaluación pronóstica en pacientes con SCA se considera una herramienta necesaria tanto para la estratificación de riesgo como para evaluar el impacto potencial y la optimización de las diferentes intervenciones terapéuticas. Aunque el cardiólogo clínico puede estratificar el riesgo en sus pacientes con SCA de forma global utilizando parámetros clínicos, electrocardiográficos y marcadores cardíacos bioquímicos, la determinación del riesgo específico, objetivo y cuantitativo requiere la integración de múltiples fuentes o variables de información(45).

En el contexto clínico se aplica con frecuencia una estimación del riesgo, pero la evidencia existente indica que sin un sistema de puntuación los médicos no realizan estimaciones del riesgo exactas(46). De hecho, se ha comparado la evaluación del riesgo individual realizada por los médicos de 1,956 pacientes incluidos en el “Canadian Acute coronary syndrome 2 Registry” entre 2002 y 2003 con el empleo de sistemas de puntuación del riesgo establecidos y validados, y se han observado tan sólo correlaciones positivas débiles(47).

Inicialmente surgieron escalas para evaluación de riesgo intrahospitalario o tras el alta en pacientes con SCA, a partir de datos de ensayos clínicos o registros, como

los determinantes clínicos de mortalidad basados en el ensayo clínico GUSTO-I(46), el registro TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) en pacientes con elevación del segmento ST(48) o sin elevación del ST y angina inestable(49). Son varias las limitaciones de estas escalas de riesgo. Algunas variables podrían llevar a resultados dispares según el ámbito en el que se aplique, por ejemplo, el uso de una variable como isquemia recurrente que precisara una segunda intervención coronaria, ya que su prevalencia dependería más de la disponibilidad del laboratorio de hemodinámica que de las características propias del paciente, de la misma forma como ocurriría con otras variables como el tratamiento previo(50). Otra limitación de estos modelos previos es la arbitraria separación entre pacientes con y sin elevación del segmento ST, con el inconveniente en la práctica clínica habitual de tener que utilizar múltiples herramientas de puntuación de riesgo según el tipo de paciente. En modelos más actuales se ha demostrado que la predicción de mortalidad a los 6 meses es independiente del tipo de SCA(51).

Investigadores del estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) desarrollaron una escala de puntuación que nos permite predecir la mortalidad y el riesgo de infarto intrahospitalario y tras 6 meses después de ser dados de alta tras un SCA (con y sin elevación del segmento ST). El modelo GRACE difiere en tres puntos importantes con respecto a escalas de riesgo previas: es el primer modelo que se extiende a todo el espectro de SCA, está basado en una población no seleccionada de pacientes que representan la práctica clínica general e incorpora nuevas variables que añaden información predictiva(51).

El modelo de escala GRACE es un modelo logístico de predicción que utiliza 9 variables pronósticas para determinar la probabilidad de muerte por cualquier causa durante ese periodo: edad (en años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), función renal (creatinina, en mg/dl), grado de insuficiencia cardíaca (clasificación Killip), presencia de parada cardíaca previa, desviación del segmento ST y aumento de marcadores de necrosis miocárdica. Este modelo fue creado y validado en más de 20,000 pacientes reclutados entre los años 1999 y 2003(52). Años

después la escala de riesgo GRACE todavía mantiene un excelente rendimiento para la estratificación del riesgo en el SCA, sin haber otras escalas que hayan demostrado superioridad con respecto al mismo(53,54). De hecho, aparece y ha sido recomendado poco después por Guías de Práctica Clínica(30,55). Se trata de un modelo único desarrollado a partir de pacientes consecutivos de 94 hospitales y 14 países, por lo que está más próximo a la población general y menos acotado que otras herramientas previas, más limitadas a las poblaciones de los ensayos clínicos o registros de una sola región.

Esta escala de riesgo ha sido diseñada para SCA tipo 1 (tanto SCA con o sin elevación del ST). Se han desarrollado estudios en los que se ha podido validar la escala GRACE en una determinada población de estos pacientes(46,56). Abu-Assi et al.(46) han realizado una validación de esta escala en una cohorte contemporánea de pacientes ingresados en un hospital español y ponen de manifiesto que la capacidad de discriminación de la escala GRACE fue excelente. Los resultados del estudio de Abu-Assi et al concuerdan con lo indicado por otros estudios de validación realizados en cohortes no incluidas en el GRACE, en los que la escala GRACE tuvo un rendimiento uniformemente superior al de otros modelos existentes(53,57). Por ello, la escala GRACE está ampliamente establecida en la actualidad en análisis independientes como el mejor predictor del riesgo cardiovascular tras un SCA.

Sin embargo, muy pocos son los estudios en los que se ha pretendido estudiar y calcular la relación entre la escala GRACE y el pronóstico en el caso de SCA tipo 2. En el año 2014 Stein y colaboradores(58), mostraron que el riesgo GRACE era sustancialmente mayor en pacientes con IAM tipo 2 comparados con el tipo 1 y, en ambos grupos, la utilización de una estrategia invasiva mostró una relación inversa al riesgo del paciente, evaluado por la puntuación de esta escala. La escala GRACE fue mayor en pacientes con IAM tipo 2 tanto con elevación como sin elevación del ST. Sin embargo, pocos son los estudios existentes que aporten información detallada sobre el rendimiento global de la escala GRACE y su capacidad de extrapolar a los pacientes con SCA tipo 2 entendido como el conjunto de pacientes con angina secundaria e IAM tipo 2.

## 1.9. ESCALA DE RIESGO CRUSADE EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 2

La escala CRUSADE ha sido desarrollada para predecir el riesgo de sangrado mayor intrahospitalario en pacientes con IAMSEST y es la escala incluida en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea para evaluar el riesgo de sangrado(59). Ensayos clínicos con casi 48.000 pacientes con IAMSEST han demostrado que la hemorragia grave se asocia con un aumento de mortalidad de 5 veces en los primeros 30 días(60,61), por lo que queda claro que su prevención podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. Para ello se calculó el riesgo en una cohorte de más de 70,000 de estos pacientes donde se relacionaron 8 características basales como variables asociadas a mayor riesgo de sangrado intrahospitalario: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, hematocrito (%), aclaramiento de creatinina(ml/min), sexo femenino, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica previa(62). Esta escala de riesgo tiene unas puntuaciones de 0 a 100 que se corresponden con la siguiente probabilidad de sangrado(63):

- De 0 a 20 puntos: riesgo muy bajo (3,1%).
- De 21 a 30 puntos: riesgo bajo (5,5%).
- De 31 a 40 puntos: riesgo moderado (8,6%).
- De 41 a 50 puntos: alto riesgo (11,9%).
- Más de 50 puntos: riesgo muy alto (19,5%).

Para el desarrollo de esta escala se reclutaron pacientes entre el año 2001 y 2004 de 400 hospitales de Estados Unidos. Dadas las diferencias en las características del paciente y asistencia médica (es decir, sistemas de salud) resultantes de la localización geográfica, este modelo ha sido validado en nuestro país(64).

Los datos acerca de la utilidad de la escala CRUSADE en pacientes con SCA tipo 2 son escasos. Un estudio reciente (65), mostró que la escala CRUSADE fue mayor en este grupo, comparado con el IAM tipo 1 (por puntos,  $32,8 \pm 15,4$  frente a  $41,3 \pm 17,0$ ;

$p < 0,001$ ). En esta población, tanto la puntuación GRACE para muerte intrahospitalaria como la escala CRUSADE mostraron buena capacidad de discriminación en ambos tipos de IAM. Sin embargo, el modelo CRUSADE mostró una capacidad de discriminación mayor en los pacientes con IAM tipo 2 (área bajo la curva 0,74; IC 95% 0,66-0,82  $p < 0,001$ ) que el IAM tipo 1 (área bajo la curva 0,64; 0,55-0,73  $p < 0,001$ ). Sin embargo en la actualidad, la puntuación de riesgo CRUSADE tampoco ha sido validada específicamente en el conjunto total de pacientes con SCA tipo 2 ni conocemos su capacidad para extrapolar resultados en estos pacientes.



---

## **2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

---



En la actualidad, más de la mitad de la actividad clínica hospitalaria de los Servicios de Cardiología se basa en la asistencia de pacientes con SCA. Tal y como se ha expuesto anteriormente existen diferentes tipos de SCA, siendo el tipo 1 el más frecuente y el tipo 2 el que con mayor frecuencia plantea controversia para su diagnóstico. El mayor porcentaje de casos dentro de estas dos entidades comparten aspectos comunes como la elevación de marcadores de daño miocárdico, sin embargo, en realidad representan dos entidades completamente distintas desde un punto de vista fisiopatológico. A pesar de estas diferencias, en la práctica habitual del cardiólogo clínico no es infrecuente tener que enfrentarse con pacientes diagnosticados inicialmente de SCA tipo 2 y que finalmente acaban siendo dados de alta con diagnóstico de SCA tipo 1 y viceversa. Es por esto que consideramos interesante la realización de un estudio descriptivo y comparativo de estos dos tipos de SCA con el fin de ayudar a mejorar la caracterización de estos pacientes así como su pronóstico.

Por otro lado, el manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con SCA tipo 1 está claramente pautado en las Guías de Práctica Clínica, sin embargo, en los pacientes con SCA de tipo 2 estas recomendaciones son escasas y variables entre las series y difícilmente generalizables. Además, no sólo las estrategias de tratamiento sino también las diferencias en relación a resultados clínicos y pronósticos del SCA tipo 2 en la práctica clínica son limitados, y no hay estudios previos en los que se hayan evaluado otros eventos clínicos como infarto de miocardio no fatal o complicaciones de hemorragia o sangrado mayor en estos pacientes.

En consecuencia, tenemos la oportunidad de describir lo que ocurre en nuestro medio con esta entidad clínica. El estudio actual trata de evaluar y definir las características demográficas y clínicas de interés en una cohorte de pacientes de nuestro medio con SCA tipo 2, así como su manejo terapéutico y pronóstico durante el seguimiento, analizando la mortalidad global y otros eventos clínicos de impacto como el infarto de miocardio no fatal, el ictus o el sangrado mayor y comparar todo ello con los resultados en pacientes con SCA tipo 1. Además, incluimos al conjunto de pacientes con SCA, no solo con IAM, incluyendo los pacientes con angina tan infrarrepresentados en los estudios.

La utilidad clínica de la TnT-US en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con SCA tipo 1 así como la utilidad de la escala de riesgo GRACE para predecir mortalidad y la escala de riesgo CRUSADE para predecir sangrado en pacientes con SCA tipo 1 está claramente establecida, sin embargo la aplicación de dichas herramientas no ha sido previamente estudiada o validada de forma concreta en pacientes con SCA tipo 2. En este estudio se trata de evaluar la utilidad de estos marcadores de necrosis miocárdica para el diagnóstico y la evaluación pronóstica del SCA tipo 2. Además pretende evaluar si las escalas GRACE y CRUSADE añaden valor pronóstico a estos pacientes, es decir, analizar qué relevancia tienen estas escalas de riesgo para una población española actual de pacientes con SCA tipo 1 y compararlo con el SCA tipo 2. Con ello se pretende valorar si son aplicables a ambos grupos y validarlas en el SCA tipo 2. Es decir, evaluar la capacidad de predecir eventos adversos (mortalidad, infarto e ictus en el caso de GRACE y sangrado relevante, en el caso de la escala CRUSADE) en estos pacientes.

---

## **3. HIPÓTESIS**

---



### **3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL**

Los pacientes con SCA tipo 2 presentan un perfil clínico distinto a los pacientes con SCA tipo 1, y es probable que el manejo diagnóstico, terapéutico y la aparición de eventos cardiovasculares adversos sean diferentes a los descritos en pacientes con SCA tipo 1.

### **3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIA**

La capacidad de predicción pronóstica de los niveles de la TnT-US y de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE es diferente en pacientes con SCA tipo 1 y 2.





---

## **4. OBJETIVOS**

---



#### **4.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Describir las características clínicas y las estrategias diagnóstico-terapéuticas llevadas a cabo en pacientes ingresados en cardiología con SCA tipo 2 y compararlas con aquellos con SCA tipo 1.
2. Describir los eventos clínicos adversos y comparar el pronóstico intrahospitalario y en el seguimiento a 1 año de los pacientes con SCA tipos 1 y 2.

#### **4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Comparar los factores predictores de eventos clínicos adversos (muerte, infarto de miocardio no fatal e ictus y sangrado mayor) en pacientes con SCA tipo 1 y 2.
2. Comparar el valor pronóstico para predecir eventos adversos (muerte, infarto de miocardio no fatal e ictus) de los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1 y 2.
3. Comparar la capacidad predictiva de la escala de riesgo GRACE para predecir muerte, infarto de miocardio no fatal e ictus en pacientes SCA tipo 1 y 2.
4. Comparar la capacidad predictiva de la escala de riesgo CRUSADE para predecir sangrado mayor en pacientes con SCA tipo 1 y 2.



---

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## 5.1. ÁMBITO Y TIEMPO DEL ESTUDIO

La población de estudio está constituida por pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por SCA tipo 1 y 2 desde el 1 de enero de 2011 al 31 de enero de 2015.

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la pedanía de El Palmar, a unos 10 Km. de la ciudad de Murcia. Cuenta con 863 camas hospitalarias y presta servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 550.000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar (Figura 2). Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: cirugía cardiovascular y torácica, cirugía cardíaca infantil, cirugía maxilofacial, cirugía plástica y quemados, cirugía y pediatría neonatológica, neurocirugía, oncología médica y oncología radioterápica, hemodinámica, medicina nuclear y coordinación y actividad de trasplantes.

**Figura 2. Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**



## **5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional basado en un registro unicéntrico retrospectivo llevado a cabo desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de enero de 2015. Para la realización del estudio se empleó un diseño transversal descriptivo con el que se pretendió comparar las características clínicas y el manejo terapéutico de los pacientes con SCA tipo 1 y 2; y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretendió evaluar las diferencias de eventos clínicos adversos en ambos grupos de pacientes. Además, tal y como se ha mencionado en los objetivos, también se comparó la capacidad de predicción de eventos adversos de los niveles de TnT-US y de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE en función del tipo de SCA.

## **5.3. JUSTIFICACIÓN DEL DISEÑO**

La principal ventaja de los estudios retrospectivos se sitúa en que son fuentes de datos rápidas, sencillas y económicas. Además, si los registros son exhaustivos, no habrá pérdidas significativas de información. Este tipo de estudio es laborioso, pero fácil de seguir y describe variables, la distribución de las mismas y, en ocasiones, su posible asociación. Al mismo tiempo, los estudios observacionales describen «lo que ocurre» y permiten contestar a un importante número de preguntas encaminadas a conocer la prevalencia e incidencia de los eventos, los factores de riesgo, las medidas preventivas y terapéuticas, la evolución y pronóstico. Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que este tipo de diseño es adecuado para dar respuesta a las hipótesis del estudio previamente mencionadas.

## **5.4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

### **5.4.1. Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con diagnóstico de SCA tipo 1 o 2 durante el periodo de tiempo indicado con anterioridad. El diagnóstico



de SCA se realizó en base a los criterios establecidos en las Guías de Práctica Clínica vigentes y en la definición de IAM durante el periodo de reclutamiento(5,29,59).

#### **5.4.2. Criterios de exclusión**

No se estableció ningún criterio de exclusión.

### **5.5. MARCO MUESTRAL, TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL**

El marco muestral, entendido como el “listado” que comprende a las unidades de muestreo se obtuvo mediante el empleo de la base de datos de SCA disponible en nuestro grupo de trabajo.

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de 4 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.

### **5.6. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS**

De cada uno de los pacientes ingresados con SCA se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada (Programa Selene de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua (tomo/os de historia clínica antigua en papel, no informatizada). Esta recogida de datos fue realizada por personal médico de la institución entrenado para esta labor. Durante la hospitalización, los datos demográficos, clínicos, la información sobre tratamientos, el electrocardiograma, la analítica sanguínea, el ecocardiograma, la coronariografía y las complicaciones fueron recogidas con detalle. Las decisiones en cuanto a las exploraciones complementarias solicitadas y el tratamiento durante el ingreso y el seguimiento ulterior las llevó a cabo su cardiólogo responsable.

Los pacientes fueron objeto de seguimiento clínico tras el alta, registrando los eventos clínicos adversos tras el alta hospitalaria mediante llamada telefónica o consulta

de historia clínica informatizada. Este aspecto se llevó a cabo mediante la consulta del programa de Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y SELENE® (Siemens HealthServices, Madrid, España): Sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para el Servicio Murciano de Salud, que integran la información atención primaria y especializada. Son plataformas que incluyen datos relevantes del paciente, (prescripciones, episodios activos, cuidados y tomas de enfermería, analíticas y vacunaciones) como informes clínicos y pruebas complementarias digitalizadas realizadas por distintos profesionales sanitarios. Los eventos clínicos adversos fueron asignados por dos cardiólogos expertos y en caso de discrepancia se recurría a un tercero.

### **5.6.1. Instrumentos de recogida**

Todos los datos acerca de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio fueron recogidos en un cuaderno donde se incluían las variables previamente descritas.

En dicho cuaderno, cada paciente tenía asignado un código correspondiendo a un número de identificación, de manera que la información personal relevante a cada paciente quedaba restringida únicamente al investigador del estudio, para garantizar la privacidad de los mismos. En ningún momento del estudio fueron facilitados los nombres de los pacientes, ni ningún otro dato de los mismos que pudiese comprometer esta privacidad. Los promotores del estudio, a su vez investigadores principales, conservaron los cuadernos de recogida de datos debidamente custodiados.

El investigador coordinador ha llevado durante el periodo de estudio un control de calidad según las normas de buenas prácticas clínicas para garantizar que se generan, registran y comunican los datos de acuerdo con el protocolo, las normas de buenas prácticas y los requerimientos legales aplicables.

### **5.6.2. Controles de calidad de los datos recogidos**

Los datos recogidos de los informes de los pacientes podían contener errores derivados de la obtención de la información durante la entrevista clínica, las historias

realizadas y los datos obtenidos de otras fuentes sobre la evolución de los pacientes. Esto podría comprometer la validez de los análisis realizados en el estudio. Con el fin de garantizar la calidad de los datos recogidos, se llevaron a cabo los siguientes procedimientos para compensar estos errores:

- Entrenamiento adecuado previo del personal responsable de la recogida de datos.
- Control metodológico y de calidad, con su correspondiente corrección de los errores subsanables de los códigos durante la recogida de datos, gracias a la utilización de técnicas habituales de detección y corrección de errores.
- Control de la información obtenida en la introducción de los datos en el ordenador, la depuración de los mismos, su transformación y posterior análisis preliminar o exploratorio.
- 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 estadístico de los datos.

## **5.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El estudio cumplió los requisitos de la Declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, la participación en el mismo no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. No obstante, los datos aportados por el estudio podrían ayudar a un mejor conocimiento de los pacientes con SCA, en especial con SCA tipo 2.

Respecto a la confidencialidad de los datos de los pacientes se realizó una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraban disociados y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por la investigadora principal del estudio. La investigadora mantuvo una lista personal de los números y

nombres de los pacientes, que permitiría una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario. La investigadora principal garantizaba que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fuera considerada confidencial a todos los efectos y nunca fuera desvelada ni divulgada.

## 5.8. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 5.8.1. Variables administrativas

- **Fecha de ingreso hospitalario:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de inclusión en el registro.
- **Fecha de alta hospitalaria:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de alta del ingreso considerado como índice.

### 5.8.2. Variables clínicas

#### *Datos demográficos*

- **Fecha de nacimiento:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Edad:** variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).

#### *Definición de SCA*

- **SCA tipo 1:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye IAM tipo 1 y angina inestable.
- **IAM tipo 1:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define como aquel causado por un evento coronario aterotrombótico agudo, es decir, ruptura, ulceración, erosión o disección de una placa dando lugar a un trombo intracoronario que conduce a la reducción aguda del flujo miocárdico de forma directa y a la necrosis secundaria de cardiomiocitos.

- **Angina inestable:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se caracteriza por la aparición de dolor torácico como consecuencia de isquemia miocárdica en reposo o con esfuerzo mínimo en ausencia de necrosis miocárdica.
- **IAM tipo 2:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define como isquemia miocárdica con necrosis de miocardiocitos causado por un evento distinto al evento coronario aterotrombótico agudo.
- **Angina secundaria:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define como angina de pecho (o tipo equivalente de molestia isquémica) en presencia de un factor extracoronario que precipita o agrava la isquemia miocárdica en ausencia de necrosis miocárdica.

#### *Factores de Riesgo Cardiovascular*

- **Diabetes Mellitus:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como glucemia en ayunas a  $\geq 126$  mg/dl, tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina o antecedentes de diabetes mellitus en la historia clínica(66). No se distinguió en función del tipo de diabetes 1, 2 u otras.
- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como Tensión arterial sistólica superior a 140 mm de Hg o diastólica superior a 90 mm de Hg en al menos dos ocasiones, estar bajo tratamiento con fármacos antihipertensivos o antecedente de hipertensión arterial recogido en la historia clínica(66).
- **Dislipemia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como hallazgo en analítica colesterol total elevado  $\geq 200$  mg/dl, colesterol-HDL bajo  $\leq 40$  mg/dl, colesterol-LDL elevado  $\geq 160$  mg/dl o triglicéridos elevados valores  $\geq 150$  mg/dl, estar bajo tratamiento hipolipemiente o antecedente de dislipemia recogido en la historia clínica.
- **Tabaquismo:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco en los últimos 5 años, según anamnesis con el paciente o si se encontraba recogido en la historia clínica.

### *Comorbilidades*

- ***Cardiopatía isquémica:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario(66) en base a lo recogido en su historia clínica.
- ***Insuficiencia cardíaca:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica o evidencia ecocardiográfica de función ventricular izquierda deprimida (FEVI inferior a 40%) (66).
- ***Enfermedad cerebrovascular:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de estenosis carotídea >70% objetivada mediante prueba de imagen o accidente cerebrovascular (Ictus) previo o accidente isquémico transitorio (AIT) previo. El ictus fue definido como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen(66,67).
- ***Arteriopatía periférica:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90 o antecedente recogido en la historia de claudicación intermitente y/o intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia)(66).
- ***Fibrilación auricular o flúter auricular:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como antecedente de fibrilación auricular o flúter a partir de los datos clínicos y la revisión de los electrocardiogramas recogidos en su historia clínica o desarrollo de fibrilación auricular durante el ingreso (68).
- ***Antecedentes de revascularización percutánea:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Recogida como antecedentes de intervención coronaria percutánea (con o sin la utilización de stents) en su historia clínica.

- **Antecedentes de revascularización quirúrgica:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Recogida como antecedentes de cirugía de revascularización coronaria quirúrgica (bypass aortocoronario) en su historia clínica.
- **Sangrado mayor previo:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o localización crítica (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes(69).
- **Antecedentes de neoplasia maligna:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Recogida como antecedente en su historia clínica.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatadores de forma crónica.

### *Exploración física*

- **Frecuencia cardiaca:** variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto.
- **Tensión arterial sistólica:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio (mmHg).
- **Índice de masa corporal:** variable cuantitativa continua expresada en Kilos/metro<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>).
- **Motivo de consulta principal:** variable cualitativa politópica (dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope, mareo/presíncope, astenia, dolor abdominal, fiebre, síntomas vegetativos, otros).
- **Parada cardiorrespiratoria:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de forma objetiva por personal sanitario de parada cardiorrespiratoria.

- ***Tercer ruido auscultatorio:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de tercer tono presente en la auscultación cardiaca y registrada en la historia clínica por su/sus cardiólogo/s responsable/s.
- ***Crepitantes pulmonares:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar y registrado en la historia clínica por su/sus cardiólogo/s responsable/s.
- ***Edemas periféricos:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Registrado en la historia clínica por su/sus cardiólogo/s responsable/s.
- ***Killip al ingreso mayor de I:*** Variable dicotómica (Si/No). Definida como el grado de insuficiencia cardiaca en el IAM según la escala Killip(70). Killip I: sin crepitantes ni tercer ruido cardiaco, Killip II: congestión pulmonar con crepitantes que ocupan <50% de campos pulmonares, taquicardia sinusal o tercer ruido cardiaco, Killip III: edema agudo de pulmón con crepitantes que ocupan >50% de campos pulmonares, Killip IV: shock cardiogénico.

#### *Escalas de riesgo*

- ***GRACE intrahospitalario:*** variable cuantitativa continua. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en estudios previos(62) para estimación de muerte e IAM y recomendado por las Guías de Práctica Clínica actualmente vigentes(30,51).
- ***GRACE a los 6 meses:*** variable cuantitativa continua. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en estudios previos(62) para estimación de muerte e IAM y recomendado por las Guías de Práctica Clínica actualmente vigentes(30,51).
- ***CRUSADE:*** variable cuantitativa continua. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en estudios previos y recomendado por las Guías de Práctica Clínica actualmente vigentes (30,62).



### 5.8.3. Variables relacionadas con exploraciones complementarias

#### *Electrocardiograma*

- ***Bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma al ingreso o ritmo estimulado por marcapasos (segmento ST no valorable):*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma o recogido en la historia clínica del paciente.
- ***Ondas Q de necrosis en el electrocardiograma al ingreso:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como onda Q de más de 0,04 segundos, y cuya amplitud es mayor del 25% de la onda R. Registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.
- ***Elevación del segmento ST:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define elevación del segmento ST como aquel medido en el punto J en 2 derivaciones contiguas y que 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 en las derivaciones V2-V3 o  $\geq 0,1$  mV en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de rama)(2,5). Variable registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.
- ***Elevación transitoria del segmento ST:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Variable registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.
- ***Descenso del segmento ST:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Variable definida como nueva depresión horizontal o descendente del segmento ST  $\geq 0,05$  mV en dos derivaciones contiguas; y/o inversión de la onda T  $\geq 0,1$

mV en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o una relación  $R / S > 1(2,5)$ . Registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.

- **Ondas T simétricas negativas en el electrocardiograma al ingreso:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.
- **Cambios dinámicos en el electrocardiograma al ingreso:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define cambios dinámicos como descenso dinámico del segmento ST, ascenso transitorio del segmento ST o ascenso del segmento ST previamente no visible u ondas T negativas de curso dinámico. Variable registrada en el electrocardiograma al ingreso, recogida mediante la revisión del electrocardiograma y/o revisión retrospectiva de la historia clínica del paciente en papel o informatizada.

#### *Radiología de tórax*

- **Cardiomegalia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como índice cardio-torácico  $> 0,5$ ) objetivado en una radiografía de tórax en proyección posteroanterior en el ingreso índice.
- **Congestión pulmonar:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como presencia de infiltrados alveolares, líquido en las cisuras, ingurgitación hilar, pinzamiento de senos costo o cardiofrénicos, edema pulmonar en la radiografía de tórax en el ingreso índice.

#### *Determinaciones analíticas*

- **Creatinina:** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- **Tasa de filtrado glomerular:** Variable cuantitativa continua. Expresada en ml/min  $1.73 \text{ m}^2$  y calculada mediante la ecuación del estudio CKD-EPI(71,72).

- **Tasa filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Calculada mediante la ecuación del estudio CKD-EPI(71,72). Medida en la analítica más reciente en el momento de la inclusión.
- **Hemoglobina:** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl. Se definió anemia como la presencia de hemoglobina inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres.
- **Hematocrito:** Variable cuantitativa continúa expresada en porcentaje (%). Se define como el volumen de hematíes en relación al volumen de sangre, se establecen valores normales en varones de 40,7% a 50,3% y en mujeres de 36,1% a 44,3%.
- **Troponina positiva:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Niveles de Troponina T ultrasensible (TnT-US)  $\geq$  de 14 pg/ml. Los niveles de TnT-US fueron medidos en el momento de llegada a urgencias. La concentración de TnT-US se midió mediante técnica de electroquimioluminiscencia utilizando el ensayo ElecsysTroponin 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) y tenía un rango de 3 a 10,000 pg/mL. El percentil 99 para la población de referencia es de 14 pg/ml y el coeficiente de variación fue del 9% (datos proporcionados por el fabricante). El rendimiento analítico de este ensayo comercial ha sido validado, y cumple con las Recomendaciones del Grupo Global de trabajo para su uso en el diagnóstico de infarto de miocardio (2). La TnT no ultrasensible se midió con el ensayo de cuarta generación de Roche Diagnostics en un Analizador Elecsys 2010. Este ensayo se informa en nanogramos por mililitro (ng/mL), con un valor de 0,01 ng/mL que representa el límite de detección y también el percentil 99 para una referencia de población; el punto de corte más bajo con CV de 10% con este ensayo es de 0,035 ng/mL, que fue por lo tanto, considerado el límite de referencia más bajo para este análisis.

### *Ecocardiograma*

- ***Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):*** Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje (%). La FEVI se calculó mediante el método modificado de Simpson usando imagen con segundo armónico. En casos de mala ventana acústica que impidiera el método de Simpson la medición de la FEVI se realizó visualmente por un ecocardiografista experto.
- ***Disfunción ventricular izquierda:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como FEVI menor o igual al 40%. La FEVI se calculó mediante el método modificado de Simpson usando imagen con segundo armónico. En casos de mala ventana acústica que impidiera el método de Simpson la medición de la FEVI se realizó visualmente por un ecocardiografista experto.
- ***Valvulopatía significativa:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye estenosis o insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral o insuficiencia tricúspide de grado moderado o severo.

### *Coronariografía*

- ***Coronariografía diagnóstica:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la realización de coronariografía en este ingreso.
- ***Coronarias sin lesiones:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la ausencia de lesiones coronarias significativas considerando severidad una obstrucción > al 70% del diámetro de cualquier vaso excepto en el tronco coronario izquierdo donde se considera severidad una obstrucción > al 50% del diámetro del vaso.
- ***Enfermedad de tronco coronario izquierdo o enfermedad de tres vasos:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No), hallazgos objetivados en la coronariografía del ingreso índice como una obstrucción > al 70% del diámetro de los tres vasos principales o una obstrucción > al 50% del diámetro del tronco coronario izquierdo.

- **Acceso vascular radial/cubital:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Acceso vascular de la coronariografía del ingreso índice.
- **Acceso vascular no radial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Acceso vascular de la coronariografía mediante arteria femoral del ingreso índice.

#### 5.8.4. Variables terapéuticas

##### *Modo de revascularización y reperfusión coronaria*

- **Revascularización coronaria percutánea:** variable cualitativa dicotómica (Si/No), incluye la revascularización con o sin implante de stents.
- **Revascularización coronaria quirúrgica:** variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Uso de reperfusión farmacológica (trombolíticos/fibrinolíticos):** variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Uso de inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIA:** variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Implante de stents farmacoactivos:** variable cualitativa dicotómica (Si/No).

##### *Tratamiento farmacológico al alta*

- **Ácido acetilsalicílico:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Clopidogrel:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Otros antiagregantes (Ticagrelor o Prasugrel):** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Anticoagulantes orales:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye tanto antagonistas de la vitamina K como anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixaban y edoxaban).

- **Bloqueadores beta:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina (IECAs o ARA-II):** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Antialdosterónicos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye espironolactona y eplerenona.
- **Diuréticos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se incluyen diuréticos de asa y tiazidas.
- **Estatinas:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

#### 5.8.5. Variables relacionados con el tipo de SCA

- **Tipo de SCA:** Variable cualitativa dicotómica (Tipo 1/Tipo 2). Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la Tercera Definición Universal de Infarto agudo de Miocardio(5). La definición de angina secundaria se realizó según la definición de Braunwald(9). Para cada caso se llevó a cabo un consenso diagnóstico a manos de tres Cardiólogos especializados. Dos de estos tres cardiólogos asignaron el tipo de SCA. Se consultó a un tercer cardiólogo en caso de diferencia de opiniones para obtener un consenso.
- **Causa del SCA tipo 2:** Variable cualitativa politópica. Incluye taquiarritmia, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva, estenosis aórtica severa, vasoespasmio, anemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, infección y otros. Dos de los tres cardiólogos asignaron la causa del SCA tipo 2. Para pacientes con más de una causa potencial, estos dos médicos seleccionaron la causa inicial o fundamental. Se consultó a un tercer cardiólogo en caso de diferencia de opiniones para obtener un consenso.

### 5.8.6. Variables relacionadas con eventos clínicos

#### *Eventos clínicos intrahospitalarios*

- **Evento combinado intrahospitalario:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye mortalidad total por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal e ictus.
- **Mortalidad por cualquier causa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Muerte cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió muerte cardiovascular como muerte secundaria a IAM, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar o isquemia mesentérica(73).
- **Muerte no cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió muerte no cardiovascular como aquella muerte secundaria a una causa no incluida en el apartado previo de muerte cardiovascular.
- **Muerte de causa desconocida/indeterminada:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Infarto de miocardio no fatal:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió en base a los siguientes criterios de la tercera definición de infarto e incluye 5 tipos de IAM(5).
- **Ictus:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como cualquier manifestación de isquemia cerebral aguda o hemorragia detectada por métodos diagnósticos o de imagen según las definiciones establecidas(67).
- **Sangrado mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o localización crítica (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause una caída de

hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes(69). Se definió según criterios BARC (Bleeding Academic Research Consortium Definition criteria) (74) en los tipos del 3 al 5 según la siguiente tabla 1.

- **Localización del sangrado:** Variable cualitativa politópica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, intramuscular, digestivo, otorrinolaringológico, genitourinario, pulmonar, mediastino, partes blandas/hematoma).

**Tabla 1. Clasificación de las hemorragias según criterios BARC**

Tipo 0	Sin sangrado
Tipo 1	Sangrado no demostrado, que no requiere realizar estudios adicionales así como hospitalización o ser manejado por algún profesional de la salud. Ejemplos: equimosis o sangrado hemorroidal pequeño.
Tipo 2	Cualquier sangrado demostrado que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 y que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: (1) intervención no quirúrgica por profesional de la salud (2) hospitalización (3) pronta valoración.
Tipo 3a	Sangrado que condicione descenso de 3 a $< 5$ g/dL de hemoglobina.
Tipo 3b	Sangrado que condicione descenso $> 5$ g/dL de hemoglobina. Sangrado que condicione taponamiento cardiaco. Sangrado que condicione intervención quirúrgica para su control (excepto dental/hemorroidal/en piel). Sangrado que requiera agentes vasoactivos intravenosos.
Tipo 3c	Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica). Sangrado intraocular con compromiso de la visión.
Tipo 4 (sangrado relacionado con cirugía de revascularización coronaria)	Hemorragia intracraneal perioperatoria (dentro de las 48 horas de la intervención). Reoperación para controlar el sangrado. Transfusión de $\geq 5$ concentrados de hematíes en un periodo de 48 horas. Sangrado por drenaje torácico de $\geq 2$ litros en 24 horas.
Tipo 5a	Sospecha de sangrado fatal (no evidente): no confirmado por autopsia o imagen pero clínicamente sospechado.
Tipo 5b	Sangrado fatal definitivo: confirmado por autopsia o imagen



### *Eventos clínicos durante el seguimiento*

- **Evento combinado en el seguimiento:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Incluye mortalidad total por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal e ictus ocurridos durante el periodo de seguimiento.
- **Mortalidad total:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como mortalidad por cualquier causa ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- **Muerte cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió muerte cardiovascular como muerte secundaria a IAM, muerte súbita, insuficiencia cardiaca, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar o isquemia mesentérica (73) ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- **Muerte no cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió muerte no cardiovascular como aquellas secundaria a una causa no incluida en el apartado previo de muerte cardiovascular ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- **Muerte de causa desconocida/indeterminada:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- **Infarto no fatal:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió en base a los siguientes criterios de la tercer definición de infarto e incluye 5 tipos de IAM(5), ocurrido durante el periodo de seguimiento.
- **Ictus:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como cualquier manifestación de isquemia cerebral aguda o hemorragia detectada por métodos diagnósticos o de imagen según las definiciones establecidas(67), ocurrida durante el periodo de seguimiento.
- **Sangrado mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o in-

tramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause una caída de hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes(69), ocurrido durante el periodo de seguimiento. Se definió según criterios BARC(74) en los tipos del 3 al 5 (tabla 1).

- **Localización de sangrado mayor:** variable cualitativa politópica (sangrado intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, intramuscular, digestivo, otorrinolaringológico, genitourinario, pulmonar, mediastino, partes blandas/hematoma), ocurrido durante el periodo de seguimiento.

## 5.9. SEGUIMIENTO

El periodo de seguimiento fue de 1 año. En el análisis de los eventos en el seguimiento incluimos los eventos ocurridos desde el inicio del periodo de inclusión hasta el año de seguimiento. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los eventos clínicos del estudio fueron recogidos a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico con los pacientes o familiares en caso de defunción.

## 5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar si tenían una distribución normal se evaluaron las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentaron en forma de media y desviación estándar y los de distribución no normal se presentaron en forma de mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las variables discretas se expresaron en porcentajes.

Se agrupó a los pacientes según el tipo de SCA. Se compararon las diferencias en las características basales sociodemográficas, en las variables de presentación del SCA, en las variables relacionadas con las pruebas complementarias, en las recogidas en los procedimientos de revascularización y en el tratamiento médico al alta. Para

la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. En el caso de las variables con distribución normal: si una variable era de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas). En el caso de ambas variables de tipo categórico, 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).

Para el estudio de eventos adversos intrahospitalarios (evento combinado y sangrado mayor intrahospitalario) 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 binaria para identificar los factores predictivos de evento combinado y sangrado mayor intrahospitalario. Así mismo, se realizó un análisis univariante de regresión de Cox, calculando la razón instantánea de riesgo o Hazard Ratio (HR) (con IC al 95% y la significación estadística en cada caso) para identificar los factores predictivos de evento combinado y sangrado mayor durante el seguimiento. En el análisis univariante se incluyeron todas las variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas que pudieran condicionar la aparición de cada evento.

Para identificar los factores independientes de los eventos intrahospitalarios y en el seguimiento y el efecto independiente del tipo de SCA en la presencia de evento combinado y sangrado mayor se empleó un análisis de regresión multivariable de Cox en el que se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos en los análisis univariantes y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables con importancia en la aparición de eventos. Finalmente, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas aquellas variables con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar

problemas de colinealidad debido a su alta correlación. No se respetó en todos los casos el máximo de 1 variable por cada 10 eventos, por lo que en ocasiones pudo haber sobreajuste del modelo multivariante. Debido a que existió un número de pacientes en los que los datos ecocardiográficos no se pudieron recoger, decidimos realizar dos análisis multivariantes por separado: el primero no incluyó parámetros de ecocardiografía y el segundo incluyó estos datos. El objetivo fue que en el primer análisis fueran incluidos la mayoría de los pacientes puesto que el resto de variables apenas presentaron valores perdidos.

Para evaluar el valor pronóstico de la TnT-US y las escalas de riesgo, se analizó la aparición de eventos adversos a un año de seguimiento en función de los niveles de TnT-US y las puntuaciones de las escalas. Además, se comparó el porcentaje de eventos en los pacientes con TnT-US positiva ( $\geq 14$  pg/mL) y negativa ( $< 14$  pg/mL), así como en función de los niveles de TnT-US divididos por cuartiles. Para las escalas de riesgo se emplearon 3 categorías de riesgo en base a los terciles de puntuación de las mismas. La capacidad de discriminación de la TnT-US y las escalas para la predicción del evento combinado y del sangrado mayor se evaluó mediante curvas ROC y la determinación de áreas bajo la curva. La calibración de estas variables se midió mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Para comparar la capacidad de discriminación de los niveles de TnT-US y las escalas de riesgo en los pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2 se empleó el método de DeLong que compara curvas ROC en diferentes poblaciones.

Para los análisis estadísticos se emplearon los programas estadísticos SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y MedCalc (Versión 4.8.1).

---

## **6. RESULTADOS**

---



## **6.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Durante el periodo de estudio, se incluyó un total de 1902 pacientes con SCA, de los que 1619 (85,1%) fueron tipo 1 y 283 (14,9%) fueron SCA tipo 2. De entre los pacientes con SCA tipo 1 un total de 292 pacientes (18%) se presentaron como angina inestable y el resto como IAM tipo 1 (82%). Del total de pacientes con SCA tipo 2, 102 pacientes (36%) se presentaron como angina secundaria y el resto (64%) como IAM tipo 2. A continuación realizaremos un estudio descriptivo de las características clínicas y del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con SCA tipo 2 y posteriormente, un análisis comparativo entre éstos y los pacientes con SCA tipo 1.

### **6.1.1. Análisis descriptivo de los pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2**

La tabla 2 muestra las características demográficas y clínicas de los 283 pacientes con SCA tipo 2. La edad media de estos pacientes fue de  $72\pm 12$  años y el 50,5% de los mismos fueron varones. La mayoría de estos pacientes presentaban hipertensión arterial (84%) y cerca de la mitad presentaba antecedentes de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica previa o fibrilación auricular.

**Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con SCA tipo 2**

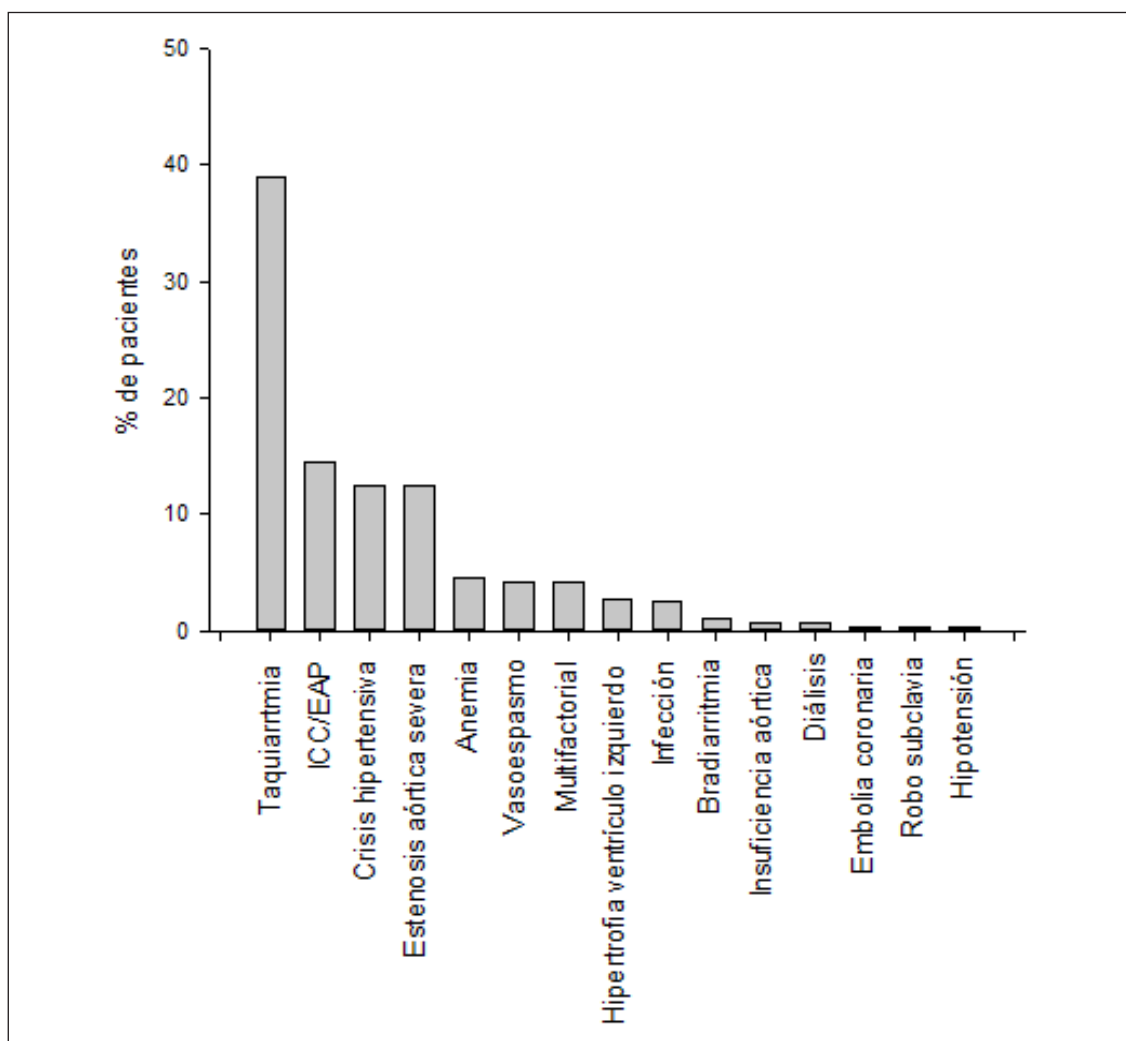
Variables	N =283
Edad (años)	72±12
Sexo (varón)	143 (50,5)
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	29±5
Diabetes Mellitus	123 (43,5)
Hipertensión arterial	237 (84,1)
Dislipemia	193 (68,2)
Tabaquismo	45 (16,0)
Cardiopatía isquémica	129 (45,6)
Insuficiencia cardiaca	45 (15,9)
Enfermedad cerebrovascular	41 (14,5)
Arteriopatía periférica	20 (7,1)
Fibrilación auricular/flúter auricular	133 (47,0)
Revascularización coronaria percutánea previa	87 (30,7)
Revascularización coronaria quirúrgica previa	20 (7,1)
Sangrado mayor previo	13 (4,6)
Neoplasia maligna	19 (6,7)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	36 (12,7)

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

Tal y como muestra la figura 3, la etiología de los SCA tipo 2 fue muy variada. Las causas más frecuentes fueron las taquiarritmias (38,9%), la insuficiencia cardiaca (14,5%), la crisis hipertensiva (12,4%) y la estenosis aórtica severa (12,4%). Por otro lado, hasta un 4,2% (n = 12) de los pacientes tuvo más de una causa.



Figura 3. Etiología del SCA tipo 2



Los datos se expresan como porcentaje (%) del total de pacientes. ICC/EAP: insuficiencia cardiaca congestiva /edema agudo de pulmón.

La mayoría de los pacientes presentó dolor torácico (70,3%) como síntoma principal, siendo la disnea el segundo síntoma más frecuente (18,7%). Al ingreso un 38% de los pacientes presentó datos de insuficiencia cardiaca según la escala Killip Kimbal (Killip>1) y los valores medios de las escalas de GRACE y CRUSADE fueron elevados (Tabla 3).

**Tabla 3. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo en pacientes con SCA tipo 2**

Variables	N =283
Dolor torácico	199 (70,3)
Disnea	53 (18,7)
Otros síntomas	17 (6,0)
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	0(0,0)
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	137±33
Frecuencia cardíaca (x latido/minuto)	101±36
Crepitantes pulmonares	100 (35,3)
Tercer ruido	7 (2,5)
Edemas en miembros inferiores	41 (14,5)
KILLIP al ingreso >1	108 (38,2)
GRACE intrahospitalario (puntos)	171 ± 75
GRACE a los 6 meses (puntos)	154 ± 60
CRUSADE (puntos)	41 ± 19

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

En relación a las exploraciones complementarias llevadas a cabo durante el ingreso (Tabla 4), hay que destacar que el descenso del segmento ST fue la alteración electrocardiográfica más frecuente y un 24,7% de los pacientes presentó cambios dinámicos en el electrocardiograma. A nivel bioquímico un 49% de casos presentaron insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento renal <60 ml/min/1,73<sup>2</sup>) y un 64%, elevación de marcadores de daño miocárdico. La FEVI media fue del 54 ± 12% y la estenosis aórtica fue la valvulopatía más frecuente.

**Tabla 4. Exploraciones complementarias en los pacientes con SCA tipo 2**

Variables	N = 283
<b><i>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></i></b>	
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	31 (11,0)
Presencia de ondas Q	25 (9,9)
Elevación del segmento ST	8 (3,2)
Elevación transitoria del segmento ST	7 (2,8)
Descenso del segmento ST	79 (31,3)
Ondas T simétricas negativas	15 (6,0)
Cambios dinámicos en electrocardiograma	70 (24,7)
<b><i>Radiografía de tórax<sup>2</sup></i></b>	
Cardiomegalia	98 (36,3)
Congestión pulmonar	81 (29,9)
<b><i>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></i></b>	
Creatinina sérica(mg/dL)	1,2±0,6
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	62,7±24,2
Tasa filtrado glomerular(CKD-EPI) < 60ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	134 (49,1)
Hemoglobina (g/dL)	12,5±2,2
Hematocrito (%)	38±6
Troponina positiva	192 (64)
<b><i>Ecocardiografía<sup>4</sup></i></b>	
Fracción de eyección ventricular izquierda	54±12
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	216 (13,7)
Estenosis aórtica	55 (19,9)
Insuficiencia aórtica	24 (8,7)
Insuficiencia mitral	43 (15,5)
Insuficiencia tricuspídea	18 (6,5)

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible  $>0,035$  ng/ml.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N= 252 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=283 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes en los que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N= 241.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=282.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos de ecocardiografía. N= 277.

Se realizó coronariografía a 108 pacientes con SCA tipo 2 (38,2%) de los cuales 62 pacientes (57,4%) no presentaron lesiones coronarias significativas. La mayoría de los procedimientos se realizaron vía radial y se realizó revascularización percutánea en un 19,4% de los mismos. Únicamente se realizó revascularización quirúrgica en un paciente. El tratamiento se detalla en la tabla 5.

**Tabla 5. Variables angiográficas y modo de revascularización/reperfusión coronaria en pacientes con SCA tipo 2**

Variables	N = 283
Coronariografía	108 (38,2)
Coronarias sin lesiones <sup>1</sup>	62 (57,4)
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>1</sup>	18 (16,7)
Acceso radial/cubital <sup>1</sup>	84 (77,8)
Revascularización coronaria percutánea <sup>1</sup>	21 (19,4)
Cirugía de revascularización coronaria <sup>1</sup>	1 (0,9)
Reperusión farmacológica (fibrinolíticos)	1 (0,4)
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>1</sup>	0 (0,0)
Uso de stents farmacoactivos <sup>2</sup>	15 (71,4)

*Datos expresados como número y porcentaje.*

<sup>1</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 108.

<sup>2</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 21.

El tratamiento farmacológico al alta está detallado en la Tabla 6. Destacar que la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con agentes antihipertensivos (betabloqueantes y IECAS o ARA II) y estatinas. Además, el porcentaje de uso de antiagregantes y anticoagulantes también fue elevado (Tabla 6).

**Tabla 6. Tratamiento al alta en pacientes con SCA tipo 2**

Variables	N = 278
Ácido acetil-salicílico	162 (58,5)
Clopidogrel	89 (32,0)
Ticagrelor o Prasugrel	4 (1,4)
Anticoagulantes orales	120 (43,2)
Betabloqueantes	203 (73,0)
IECAs o ARA II	214 (77,0)
Antagonistas aldosterona	44 (15,8)
Diuréticos	180 (64,7)
Estatinas	204 (73,4)

*Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas receptores de aldosterona II.*

### **6.1.2. Análisis comparativo de las características clínicas y el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1 y 2**

Un total de 1619 (85,1%) con SCA tipo 1 y 283 (14,9%) con SCA tipo 2 fueron incluidos. Las características demográficas y clínicas según el tipo de SCA están detalladas en la tabla 7. Los pacientes con SCA tipo 2 presentaron mayor edad ( $72 \pm 12$  años frente a  $68 \pm 13$  años,  $p < 0,001$ ), fueron más frecuentemente mujeres (49,5% frente a 25,0%:  $p < 0,001$ ) y presentaron mayor índice de comorbilidades.

**Tabla 7. Comparación de las características demográficas y clínicas según el tipo de SCA**

Variables	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N =283	p
Edad (años)	68±13	72±12	<0,001
Sexo (varón)	1207 (75,0)	143 (50,5)	<0,001
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	29±4,6	29±5	0,110
Diabetes Mellitus	662 (40,9)	123 (43,5)	0,417
Hipertensión	1158 (71,5)	237 (84,0)	<0,001
Dislipemia	1023 (63,2)	193 (68,2)	0,105
Tabaquismo	519 (32,0)	45 (16,0)	<0,001
Cardiopatía isquémica	518 (32,0)	129 (45,6)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	71 (4,4)	45 (15,9)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	169 (10,4)	41 (14,5)	0,045
Arteriopatía periférica	114 (7,0)	20 (7,1)	0,988
Fibrilación auricular/flúter auricular	231 (14,3)	133 (47,0)	<0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	367 (22,7)	87 (30,7)	0,003
Revascularización coronaria quirúrgica previa	76 (4,7)	20 (7,1)	0,093
Sangrado mayor previo	57 (3,5)	13 (4,6)	0,376
Neoplasia maligna	80 (4,9)	19 (6,7)	0,216
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	160 (9,9)	36 (12,7)	0,147

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

Respecto al cuadro clínico que motivó el ingreso, también hubo diferencias en función del tipo de SCA. El dolor torácico fue el síntoma más frecuente en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes con SCA tipo 2 presentaron con mayor frecuencia disnea como motivo de consulta principal. La parada cardiorrespiratoria previa al ingreso fue poco frecuente, especialmente entre los SCA tipo 2. A la exploración física, los signos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en los pacientes con SCA tipo 2. En el momento del ingreso hospitalario, la frecuencia cardíaca también fue mayor en los pacientes con SCA tipo 2. El riesgo de mortalidad estimado mediante la escala GRACE (tanto intrahospitalario como a los 6 meses) fue mayor en pacientes con SCA tipo 1, mientras que el riesgo hemorrágico estimado mediante la escala CRUSADE fue mayor en pacientes con SCA tipo 2. (Tabla 8).

**Tabla 8. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según el tipo de SCA**

Variables	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N =283	p
Dolor torácico	1358 (83,9)	199(70,3)	<0,001
Disnea	84 (5,2)	53 (18,7)	<0,001
Palpitaciones	0 (0,0)	14 (5,0)	<0,001
Otros síntomas	177 (10,9)	17 (6,0)	0,012
Parada cardiorrespiratoria al ingreso	43 (2,7)	0(0,0)	0,006
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	134±28	137±33	0,139
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	78±19	101±36	<0,001
Crepitantes pulmonares	307 (19)	100 (35,3)	<0,001
Tercer ruido	48 (3,0)	7 (2,5)	0,649
Edemas en miembros inferiores	77 (4,8)	41 (14,5)	<0,001
KILLIP al ingreso >1	358 (22,1)	108 (38,2)	<0,001
GRACE intrahospitalario	196 ±70	171 ± 75	<0,001
GRACE a los 6 meses	169 ± 54	154 ± 60	<0,001
CRUSADE	30 ±16	41 ± 19	<0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

Los resultados de exploraciones complementarias básicas como el electrocardiograma, la radiografía de tórax, la analítica y el ecocardiograma mostraron grandes diferencias entre los pacientes con SCA tipo 1 y 2 (Tabla 9). A nivel electrocardiográfico los pacientes con SCA tipo 1 presentaron más frecuentemente elevación del segmento ST, ondas Q patológicas y ondas T negativas simétricas, mientras que el bloqueo de rama izquierda o el ritmo ventricular estimulado y el descenso del segmento ST fueron más prevalentes en los SCA tipo 2. La principal causa de elevación y de elevación transitoria del segmento ST en pacientes con SCA tipo 2 fue vasoespasmo y embolia coronaria. La presencia de datos de insuficiencia cardiaca en la radiografía de tórax fue más frecuente en los pacientes con SCA tipo 2. Por otro lado, los pacientes con SCA tipo 2 tuvieron peor función renal y menores niveles de hemoglobina y hematocrito. Sin embargo, los pacientes con SCA tipo 1 presentaron con mayor frecuencia elevación de los niveles de troponina T en plasma (82% frente a 64%;  $p<0,001$ ). Respecto a los datos ecocardiográficos, no hubo diferencias significativas en cuanto a la FEVI, mientras que la presencia de valvulopatía significativa fue más frecuente en el grupo de SCA tipo 2.

**Tabla 9. Exploraciones complementarias según el tipo de SCA**

Variables	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N = 283	P
<b>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	86 (5,3)	31 (11)	<0,001
Presencia de ondas Q	364 (23,8)	25 (9,9)	<0,001
Elevación del segmento ST	536 (35,0)	8 (3,2)	<0,001
Elevación transitoria del segmento ST	46 (3,0)	7 (2,8)	0,843
Descenso del segmento ST	306 (20,0)	79 (31,3)	<0,001
Ondas T simétricas negativas	225 (14,7)	15 (6,0)	<0,001
Cambios dinámicos en electrocardiograma	807(49,9)	70(24,7)	<0,001
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	292 (19,1)	98 (36,3)	<0,001
Congestión pulmonar	246 (16,0)	81 (29,9)	<0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,1±0,5	1,2±0,6	0,007
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	73,4±23	62,7±24,2	<0,001
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI)<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	455(28,3)	135 (49,5)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,9±1,9	12,5±2,2	<0,001
Hematocrito (%)	41,2±5	38±6	<0,001
Troponina positiva	1225(82)	176(64)	<0,001
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	54±12	55±14	0,223
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	216 (13,7)	42 (15,2)	0,516
<b>Valvulopatía significativa</b>			
Estenosis aórtica	59 (3,7)	55 (19,9)	<0,001
Insuficiencia aórtica	45 (2,9)	24 (8,7)	<0,001
Insuficiencia mitral	12 (7,8)	43 (15,5)	0,001
Insuficiencia tricuspídea	36 (2,3)	18 (6,5)	0,001

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US≥14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1782 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes en los que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1812.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos de analítica al ingreso. N=1880.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1854.



La estrategia de revascularización y el tratamiento hospitalario fue diferente entre ambos grupos (Tabla 10). La realización de coronariografía durante el periodo de hospitalización se llevó a cabo de 1558 pacientes (81,9%). El porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía fue menor en el grupo de SCA tipo 2 comparado con el SCA tipo 1 (38,2% frente a 89,6%;  $p < 0,001$ ). El acceso radial fue el acceso predominante en ambos grupos (más del 70% de casos). El 42% de los SCA tipo 2 tuvieron lesiones coronarias significativas frente a más del 90% de los pacientes con SCA tipo 1. Hubo una tendencia a presentar enfermedad de tronco o tres vasos mayor en el grupo de SCA tipo 1 (21,8% frente a 16,7%;  $p = 0,206$ ). La revascularización percutánea fue mayor en los pacientes con SCA tipo 1 (78,8% frente a 19,4%;  $p < 0,001$ ) al igual que la revascularización coronaria quirúrgica (5,2% frente a 0,9%;  $p = 0,046$ ). Como era de esperar, el uso de reperfusión farmacológica (fibrinolíticos) (0,4% frente a 4%;  $p = 0,002$ ) y de Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA (0% frente a 18,2%;  $p < 0,001$ ) fue también menos frecuente en los pacientes con SCA tipo 2. El paciente con SCA tipo 2 en el

**Tabla 10. Variables angiográficas y modo de revascularización/reperfusión coronaria según el tipo de SCA.**

Variables	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N = 283	P
Coronariografía <sup>1</sup>	1450 (89,6)	108 (38,2)	<0,001
Coronarias sin lesiones <sup>2</sup>	181 (11,6%)	62 (57,4)	0,001
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>2</sup>	317 (21,8)	18 (16,7)	0,206
Acceso radial <sup>2</sup>	1025 (70,7)	84 (77,8)	0,124
Revascularización coronaria percutánea <sup>2</sup>	1142 (78,8)	21 (19,4)	<0,001
Cirugía de revascularización coronaria <sup>2</sup>	76 (5,2)	1 (0,9)	0,046
Reperfusión farmacológica (fibrinolíticos)	65 (4,0)	1 (0,4)	0,002
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>2</sup>	262 (18,2)	0 (0,0)	<0,001
Uso de stents farmacoactivos <sup>3</sup>	873 (78,2)	15 (71,4)	0,813

Datos expresados como número y porcentaje (%).

<sup>1</sup>Del total de pacientes. N = 1902.

<sup>2</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 1559.

<sup>3</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N = 1138.

que se realizó trombolisis sistémica fue un paciente con cardiopatía isquémica previa que presentó una taquicardia ventricular. Posteriormente la coronariografía no mostró lesiones nuevas con respecto a la coronariografía previa.

Del total de los 1902 pacientes ingresados en este periodo, 90 pacientes fallecieron durante el ingreso (4,7%). Se analizó el tratamiento al alta de los restantes (Tabla 11). Al alta, los fármacos cardioprotectores como betabloqueantes, IECAs, ARA II o estatinas fueron menos frecuentemente prescritos en pacientes con SCA tipo 2. Los fármacos antiagregantes se prescribieron en menor medida en el SCA tipo 2. Sin embargo, los anticoagulantes y los diuréticos fueron más frecuentemente prescritos en pacientes con SCA tipo 2.

**Tabla 11. Tratamiento al alta según el tipo de SCA**

Variables	SCA tipo 1	SCA tipo 2	p
Ácido acetil-salicílico	1497 (97,7)	162 (58,5)	<0,001
Clopidogrel	1135 (74,1)	89 (32,0)	<0,001
Ticagrelor o Prasugrel	304 (19,9)	4 (1,4)	<0,001
Anticoagulantes orales	175 (11,4)	120 (43,2)	<0,001
Betabloqueantes	1404 (91,6)	203 (73,2)	<0,001
IECAs o ARA II	1364 (89,0)	214 (77,1)	<0,001
Antagonistas aldosterona	256 (16,7)	44 (15,8)	0,716
Diuréticos	532 (34,7)	180 (64,7)	<0,001
Estatinas	1495 (96,7)	204 (73,4)	<0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas receptores de aldosterona II. Se excluyen los pacientes que son éxitus en el ingreso.*

## 6.2. EVENTOS CLÍNICOS INTRAHOSPITALARIOS

### 6.2.1. Descripción de eventos clínicos intrahospitalarios

Se analizaron los eventos intrahospitalarios en la población global. La mortalidad total fue del 4,7%. Un 3,2% de los pacientes presentaron IAM no fatal, un 1,2% sufrieron un ictus y un 2,4% presentaron sangrado mayor durante el ingreso. Los eventos intrahospitalarios de la población global se detallan en la tabla 12.

**Tabla 12. Eventos intrahospitalarios en la población total**

Eventos Intrahospitalarios	Población global (n = 1902)
Evento combinado	159 (8,4)
Mortalidad total	90 (4,7)
Mortalidad de causa cardiovascular <sup>1</sup>	85 (4,5)
Mortalidad de causa no cardiovascular <sup>1</sup>	5 (0,2)
Mortalidad de causa desconocida <sup>1</sup>	0 (0,0)
Infarto de miocardio no fatal	61 (3,2)
Ictus	22 (1,2)
Sangrado Mayor	45 (2,4)

*Datos expresados como número y porcentaje (%). <sup>1</sup>Del porcentaje total de eventos intrahospitalarios.*

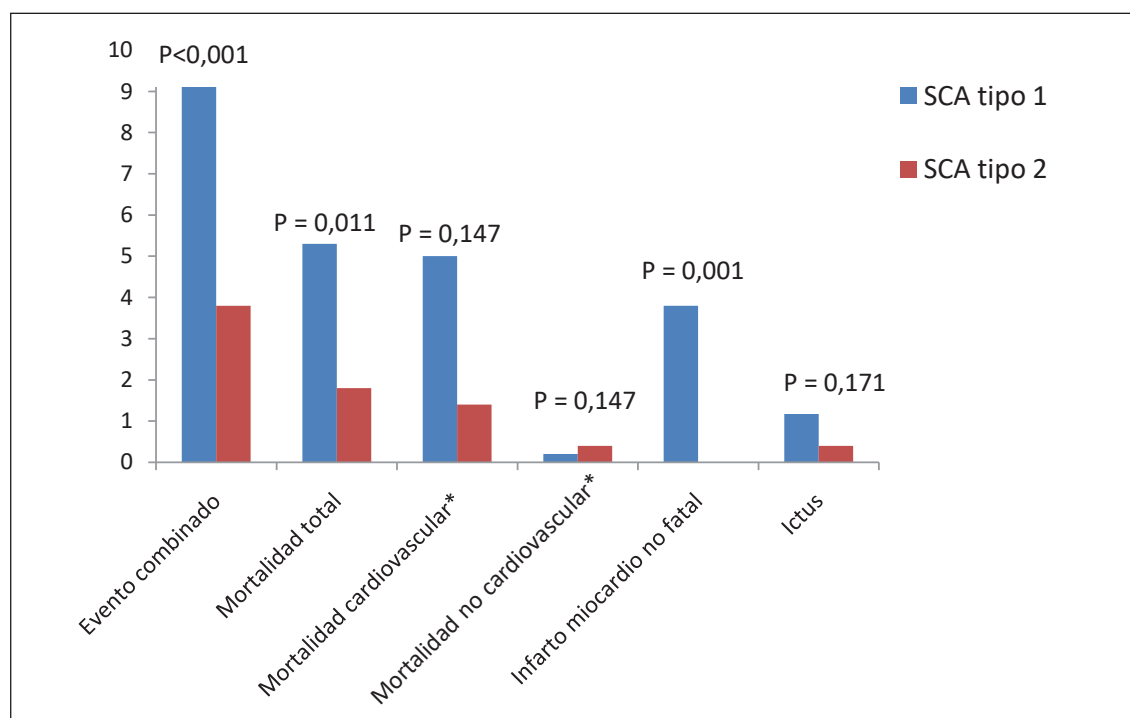
### 6.2.2. Evento combinado intrahospitalario

Durante el ingreso, 159 pacientes (8,4%) presentaron el evento combinado del estudio (mortalidad total, infarto de miocardio no fatal o ictus). Los pacientes con SCA tipo 1 presentaron más eventos intrahospitalarios que los pacientes con SCA tipo 2 (Tabla 13 y Figura 4).

**Tabla 13. Eventos intrahospitalarios según el tipo de SCA**

Eventos intrahospitalarios	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N = 283	P
Evento combinado	153 (9,5)	6 (3,8)	<0,001
Mortalidad total	85 (5,3)	5 (1,8)	0,011
Mortalidad de causa cardiovascular <sup>1</sup>	81 (5,0)	4 (1,4)	0,147
Mortalidad de causa no cardiovascular <sup>1</sup>	4 (0,2)	1 (0,4)	0,147
Infarto de miocardio no fatal	61 (3,8)	0 (0,0)	0,001
Ictus	21 (1,3)	1 (0,4)	0,171

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media.<sup>1</sup>Del porcentaje total de eventos.

**Figura 4. Eventos intrahospitalarios según el tipo de SCA**

Datos expresados como porcentaje (%). \*Del porcentaje total de eventos. SCA = Síndrome Coronario Agudo.

#### A) Descripción de la población según la presencia del evento combinado intrahospitalario

En la tabla 14 se presentan de forma detallada las características basales de los pacientes en función de la presencia de evento combinado intrahospitalario. Los pacientes con SCA tipo 1 presentaron más eventos intrahospitalarios que los pacientes con SCA tipo 2, como ya se ha comentado.

Los pacientes que presentaron eventos intrahospitalarios fueron de mayor edad ( $71,4 \pm 12,6$  frente a  $68 \pm 12,9$  años;  $p < 0,001$ ), presentaron más frecuentemente enfermedad cerebrovascular (15,7% frente a 10,6%;  $p = 0,049$ ) y fibrilación/flúter auricular (28,9% frente a 18,2%;  $p < 0,001$ ) y eran menos fumadores (22,6% frente a 30,3%;  $p = 0,043$ ).

**Tabla 14. Características basales de los pacientes según la presencia del evento combinado intrahospitalario**

Variables	Evento combinado intrahospitalario		
	No (n=1743)	Si (n=159)	P
<i>Características clínicas de la población</i>			
SCA tipo 2	277 (15,9)	6 (3,8)	0,001
Edad (años)	$68 \pm 12,9$	$71,4 \pm 12,6$	0,001
Sexo (varón)	1243 (71,3)	107 (67,3)	0,285
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	$28,9 \pm 4,7$	$28,6 \pm 4,1$	0,473
Diabetes Mellitus	711 (40,8)	74 (46,5)	0,159
Hipertensión	1274 (73,1)	121 (76,1)	0,412
Dislipemia	1117 (6,1)	99 (62,3)	0,647
Tabaquismo	528 (30,3)	3 (22,6)	0,043
Cardiopatía isquémica	595 (34,1)	52 (32,7)	0,715
Insuficiencia cardiaca	102 (5,9)	14 (8,8)	0,136
Enfermedad cerebrovascular	185 (10,6)	25 (15,7)	0,049
Arteriopatía periférica	118 (6,8)	16 (10,0)	0,120
Fibrilación auricular/flúter auricular	318 (18,2)	46 (28,9)	0,001
Revascularización percutánea previa	420 (24,1)	34 (21,4)	0,442
Revascularización coronaria quirúrgica previa	91 (5,2)	5 (3,1)	0,252
Sangrado mayor previo	62 (3,6)	8 (5,0)	0,345
Neoplasia maligna	93 (5,3)	6 (3,8)	0,396
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	183 (10,5)	13 (8,2)	0,356

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media  $\pm$  desviación estándar.*

La parada cardiorrespiratoria fue más frecuente en los pacientes con eventos intrahospitalarios (7,5% frente a 1,8%;  $p < 0,001$ ). Además, estos pacientes presentaron con mayor frecuencia signos de insuficiencia cardiaca al ingreso, menor Tensión Arterial Sistólica y mayores puntuaciones de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE (Tabla 15).

**Tabla 15. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia del evento combinado intrahospitalario**

Variables	Evento combinado intrahospitalario		
	No (n=1743)	Si (n=159)	P
Dolor torácico	1437 (82,4)	120 (75,5)	0,029
Disnea	148 (7,3)	9 (5,7)	0,432
Otros síntomas	164 (9,4)	30 (18,9)	<0,001
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	31 (1,8)	12 (7,5)	<0,001
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	135±28	124±32	<0,001
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	80±24	84±24	0,118
Crepitantes pulmonares	333 (19,1)	74 (46,5)	<0,001
Tercer ruido	43 (2,5)	12 (7,5)	<0,001
Edemas en miembros inferiores	109 (6,3)	9(5,7)	0,767
KILLIP al ingreso >1	381 (21,9)	85 (53,5)	<0,001
GRACE intrahospitalario (puntos)	188 ± 67	242 ± 91	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	163 ± 52	207 ± 72	<0,001
CRUSADE (puntos)	31 ± 17	38 ± 20	<0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

En relación con las exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso, los pacientes con eventos intrahospitalarios presentaron más frecuentemente alteraciones en el electrocardiograma, peor función renal (aclaramiento renal de  $65 \pm 23$  frente a  $74 \pm 23$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) y menores cifras de hemoglobina ( $13 \pm 2$  frente a  $14 \pm 2$  g/dl;  $p < 0,001$ ). La presencia de marcadores de daño miocárdico elevados (85,1% frente a 73,0%;  $p = 0,002$ ) y de disfunción ventricular izquierda (FEVI <40%, 33,1% frente a 12,4%;  $p < 0,001$ ) también fue más frecuente en estos pacientes. La presencia de valvulopatías no se relacionó con este evento en cuestión (Tabla 16).

**Tabla 16. Exploraciones complementarias según la presencia del evento combinado intrahospitalario**

Variables	Evento combinado intrahospitalario		
	No (n=1743)	Si (n=159)	P
<b>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o ritmo MP	107 (6,1)	10 (6,3)	0,941
Presencia de ondas Q	334 (20,4)	55 (37,2)	<0,001
Segmento ST normal	678 (41,5)	41 (27,7)	0,001
Elevación del segmento ST	472 (28,9)	72 (48,6)	<0,001
Elevación transitoria del segmento ST	51 (3,1)	2 (1,4)	0,225
Descenso del segmento ST	355 (21,7)	30 (20,3)	0,680
Ondas T simétricas negativas	212 (13,0)	25 (18,9)	0,042
Cambios dinámicos en electrocardiograma	788 (45,2)	89(56,0)	0,009
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	347 (20,9)	43 (30,3)	0,009
Congestión pulmonar	274 (16,4)	53 (37,1)	<0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,048
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74 ± 23	65 ± 23	<0,001
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) <60 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	514 (29,8)	76 (48,4)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	14 ± 2	13 ± 2	<0,001
Hematocrito (%)	41 ± 5	39 ± 6	0,002
Troponina positiva	1270 (73)	131 (85,1)	0,002
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	55 ± 12	44 ± 15	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	212 (12,4)	46 (33,1)	<0,001
<b>Valvulopatía moderada o severa</b>			
Estenosis aórtica	103 (6,0)	11 (12,4)	0,385
Insuficiencia aórtica	60 (3,5)	9 (6,4)	0,080
Insuficiencia mitral	147 (8,6)	18 (12,9)	0,089
Insuficiencia tricuspídea	50 (2,9)	4 (2,9)	0,965

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US ≥ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible > 0,035 ng/ml.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1872 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes a los que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1812.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1880.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1851.

En relación con el tratamiento invasivo (Tabla 17), la realización de coronariografía fue similar en ambos grupos (82,3% frente a 78%;  $p= 0,179$ ) pero la presencia de enfermedad de tronco o tres vasos fue mayor en el grupo que presentó el evento combinado (31,5% frente a 20,6%;  $p = 0,005$ ) así como la realización de revascularización coronaria quirúrgica (10,5% frente a 4,5%;  $p = 0,003$ ). El acceso radial fue menor entre los que presentaron evento combinado intrahospitalario (54,8% frente a 72,6%;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 17. Variables angiográficas y modo de revascularización/reperfusión coronaria según la presencia del evento combinado intrahospitalario**

Variables	Evento combinado intrahospitalario		
	No (n=1743)	Si (n=159)	P
<i>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></i>			
Coronariografía	1434 (82,3)	124 (78,0)	0,179
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	296 (20,6)	839 (31,5)	0,005
Acceso radial <sup>5</sup>	1041 (72,6)	68 (54,8)	0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	1070 (74,6)	93 (75,0)	0,925
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	835 (79,2)	53 (63,1)	0,006
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	64 (4,5)	13 (10,5)	0,003

*Datos expresados como número y porcentaje (%).*

<sup>5</sup>*Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 1540.*

<sup>5a</sup>*Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 1126.*

Al alta hospitalaria, los pacientes con eventos recibieron más frecuentemente nuevos antiagregantes (33,3% frente a 16,4%;  $p<0,001$ ) y anticoagulantes orales (27,5% frente a 15,9%;  $p = 0,010$ ). Por otro lado, el uso de antagonistas de aldosterona (27,5% frente a 16,1%;  $p = 0,013$ ) y diuréticos (52,2% frente a 38,8%;  $p = 0,026$ ) también fue más frecuente en estos pacientes (Tabla 18).



**Tabla 18. Tratamiento al alta según la presencia del evento combinado intrahospitalario**

Variables	Evento combinado intrahospitalario		
	No (n=1743)	Si (n=159)	P
<i>Tratamiento médico al alta</i>			
Ácido acetil-salicílico	1593 (91,6)	66 (95,7)	0,226
Clopidogrel	1182 (67,9)	43 (62,3)	0,338
Ticagrelor o Prasugrel	285 (16,4)	23 (33,3)	<0,001
Anticoagulantes orales	276 (15,9)	19 (27,5)	0,010
Betabloqueantes	1543 (88,6)	64 (92,8)	0,287
IECAs o ARA II	1514 (87,0)	64 (92,8)	0,158
Antagonistas aldosterona	281 (16,1)	19 (27,5)	0,013
Diuréticos	676 (38,8)	36 (52,2)	0,026
Estatinas	1632 (93,7)	67 (97,1)	0,254

Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II.

### *B) Factores predictores del evento combinado intrahospitalario*

A continuación, se muestran los análisis de regresión logística binaria con los que se pretende identificar los factores predictores del evento combinado intrahospitalario. Tal y como se ha expuesto anteriormente en el apartado de análisis estadístico, en el modelo multivariado se incluyeron las variables asociadas al evento combinado de forma estadísticamente significativa y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste.

La tabla 19 muestra los resultados de los análisis de regresión logística univariante. De las 61 variables evaluadas, 33 se asociaron con la aparición del evento combinado intrahospitalario.

**Tabla 19. Análisis univariado de riesgos de regresión binaria para la predicción de evento combinado intrahospitalario**

Evento combinado intrahospitalario			
Variables	OR	IC 95%	P
SCA tipo 2	0,208	0,091-0,474	<0,001
Edad (años)	1,022	1,008-1,035	0,001
Sexo (varón)	1,208	0,854-1,710	0,286
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	0,987	0,952-1,023	0,472
Diabetes Mellitus	1,264	0,912-1,751	0,159
Hipertensión	1,172	0,802-1,713	0,412
Dislipemia	0,925	0,661-1,293	0,647
Tabaquismo	0,674	0,458-0,990	0,044
Cardiopatía isquémica	0,938	0,664-1,325	0,715
Insuficiencia cardiaca	1,553	0,866-2,785	0,139
Enfermedad cerebrovascular	1,571	0,998-2,472	0,051
Arteriopatía periférica	1,541	0,889-2,669	0,123
Fibrilación auricular/flúter auricular	1,824	1,268-2,624	0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	0,857	0,577-1,271	0,443
Revascularización coronaria quirúrgica previa	0,589	0,236-1,472	0,258
Sangrado mayor previo	1,436	0,675-3,056	0,347
Neoplasia maligna	0,696	0,300-1,615	0,398
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0,759	0,422-1,366	0,358
<b><i>Signos y síntomas al ingreso</i></b>			
Dolor torácico	0,030	0,447-0,960	0,030
Disnea	0,757	0,377-1,519	0,433
Otros síntomas	2,239	1,459-3,437	<0,001
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	4,508	2,267-8,964	<0,001
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	0,986	0,980-0,992	<0,001
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	1,005	0,999-1,011	0,118
Crepitantes pulmonares	3,989	2,640-5,147	<0,001
Tercer ruido	3,227	1,665-6,255	<0,001
Edemas en miembros inferiores	0,899	0,447-1,811	0,767
<b><i>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></i></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	1,026	0,525-2,003	0,941

<b>Evento combinado intrahospitalario</b>			
<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Presencia de ondas Q	2,302	1,615-3,281	<0,001
Elevación del segmento ST	2,332	1,661-3,276	<0,001
Elevación transitoria del segmento ST	0,425	0,102-1,764	0,239
Descenso del segmento ST	0,916	0,603-1,391	0,680
Ondas T simétricas negativas	1,566	1,013-2,422	0,044
Cambios dinámicos en electrocardiograma	1,539	1,110-2,135	0,010
<b><i>Radiografía de tórax<sup>2</sup></i></b>			
Cardiomegalia	1,643	1,127-2,396	0,010
Congestión pulmonar	2,998	2,085-4,311	<0,001
KILLIP al ingreso >1	4,106	2,947-5,721	<0,001
<b><i>Escalas de riesgo</i></b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	1,110	1,008-1,013	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,014	1,011-1,017	<0,001
CRUSADE (puntos)	1,025	1,015-1,034	<0,001
<b><i>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></i></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,291	0,998-1,671	0,052
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,978	0,981-0,994	<0,001
Tasa de filtrado glomerular<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2,207	1,589-3,086	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,874	0,809-0,945	<0,001
Hematocrito (%)	0,954	0,926-0,982	0,002
Troponina positiva	2,059	1,305-3,247	0,002
<b><i>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></i></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	0,946	0,934-0,957	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda <40%	3,507	2,395-5,135	<0,001
Estenosis aórtica	1,331	0,697-2,546	0,386
Insuficiencia aórtica	1,889	0,917-3,893	0,085
Insuficiencia mitral	1,570	0,930-2,648	0,091
Insuficiencia tricuspídea	0,970	0,348-2,746	0,965
<b><i>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></i></b>			
Coronariografía	0,633	0,514-1,133	0,180
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	1,766	1,130-2,634	0,005

Evento combinado intrahospitalario			
Variables	OR	IC 95%	P
Acceso no radial <sup>5</sup>	2,198	1,515-3,190	<0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	1,021	0,668-1,559	0,925
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	1,669	1,223-2,277	0,001
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	2,507	1,339-4,692	0,004
Reperusión farmacológica (fibrinolíticos)	2,839	1,513-5,330	0,001
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	1,643	1,064-2,536	0,025

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible  $>0,035$  ng/ml

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1782 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes en los que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1812.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1880.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1851.

<sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 1540.

<sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 1126.

Tras realizar el análisis multivariado (Tabla 20), el SCA tipo 2 (OR= 0,092; IC95%, 0,035-0,241; p = <0,001), la fibrilación auricular/flúter (OR = 1,739; IC95%, 1,14-2,65; p = 0,010), la Tensión Arterial Sistólica ( $\times$  mmHg, OR = 0,992; IC95%, 0,985-0,998; p = 0,013), la presencia de Killip $>$ 1 (OR = 3,266; IC95%, 2,211-4,825; p <0,001), el GRACE (OR = 1,015; IC95%, 1,008-1,022; p <0,001) y la revascularización quirúrgica (OR = 3,58; IC95%,1,510-8,485; p= 0,004) fueron predictores independientes del evento combinado intrahospitalario. Cuando se realizó el análisis multivariado incluyendo datos ecocardiográficos, el SCA tipo 2 fue predictor independiente del evento (OR = 0,105; IC95%, 0,036-0,306; p <0,001), como también lo fue la FEVI ( $\times$ %, OR = 0,952; IC95%, 0,937-0,968; p <0,001).

**Tabla 20. Análisis multivariable de regresión logística para la predicción del evento combinado intrahospitalario**

Evento combinado intrahospitalario						
Variables	Univariable			Multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
SCA tipo 2	0,208	0,091-0,474	<0,001	0,092	0,035-0,241	<0,001
Edad (años)	1,022	1,008-1,035	0,001	1,002	0,984-1,020	0,848
Sexo (varón)	1,208	0,854-1,710	0,286	1,048	0,697-1,576	0,822
Diabetes	1,264	0,912-1,751	0,159	1,00	0,687-1,445	0,999
Tabaquismo	0,674	0,458-0,990	0,044	0,745	0,466-1,191	0,218
Insuficiencia cardiaca	1,553	0,866-2,785	0,139	1,097	0,555-2,170	0,790
Enfermedad cerebrovascular	1,571	0,998-2,472	0,051	1,337	0,812-2,202	0,253
Arteriopatía periférica	1,541	0,889-2,669	0,123	1,378	0,740-2,563	0,312
Fibrilación auricular/flúter	1,824	1,268-2,624	0,001	1,739	1,139-2,655	0,010
Tensión arterial sistólica (× mm/Hg)	0,986	0,980-0,992	<0,001	0,992	0,985-0,998	0,013
Frecuencia cardiaca (× latido/minuto)	1,005	0,999-1,011	0,118	1,003	0,996-1,011	0,391
KILLIP al ingreso >1	4,106	2,947-5,721	<0,001	3,266	2,211-4,825	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,014	1,011-1,017	<0,001	1,015	1,008-1,022	<0,001
Cambios dinámicos electrocardiograma	1,539	1,110-2,135	0,010	1,248	0,865-1,800	0,236
Troponina positiva	2,059	1,305-3,247	0,002	1,163	0,713-1,898	0,545
Tasa filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,978	0,981-0,994	<0,001	0,998	0,989-1,008	0,750
Hemoglobina (g/dL)	0,874	0,809-0,945	<0,001	0,929	0,841-1,025	0,142
Revascularización coronaria percutánea	0,886	0,637-1,233	0,473	1,32	0,753-2,230	0,322
Revascularización quirúrgica	2,336	1,257-4,341	0,007	3,58	1,510-8,485	0,004

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml

Ajustado por SCA tipo 2, edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia cardiaca previa, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, fibrilación/flúter auricular, Tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, Killip>1, cambios dinámicos en electrocardiograma, troponina positiva, Tasa filtrado glomerular por CKEPI y Hemoglobina.

Separando las poblaciones según el tipo de SCA, los factores predictores del evento combinado intrahospitalario fueron distintos. En el SCA tipo 1 fueron la fibrilación auricular (OR = 1,865; IC95%, 1,214-2,867;  $p < 0,004$ ), la Tensión Arterial Sistólica (OR = 0,993; IC95%, 0,986-0,999;  $p < 0,027$ ) y la insuficiencia cardiaca (killip > de 1) (OR = 3,113; IC95%, 2,091-4,636;  $p < 0,001$ ) y el GRACE (OR = 1,015; IC95%, 1,008-1,022;  $p < 0,001$ ) y en el SCA tipo 2 fue únicamente la enfermedad cerebrovascular.

### 6.2.3. Sangrado Mayor intrahospitalario

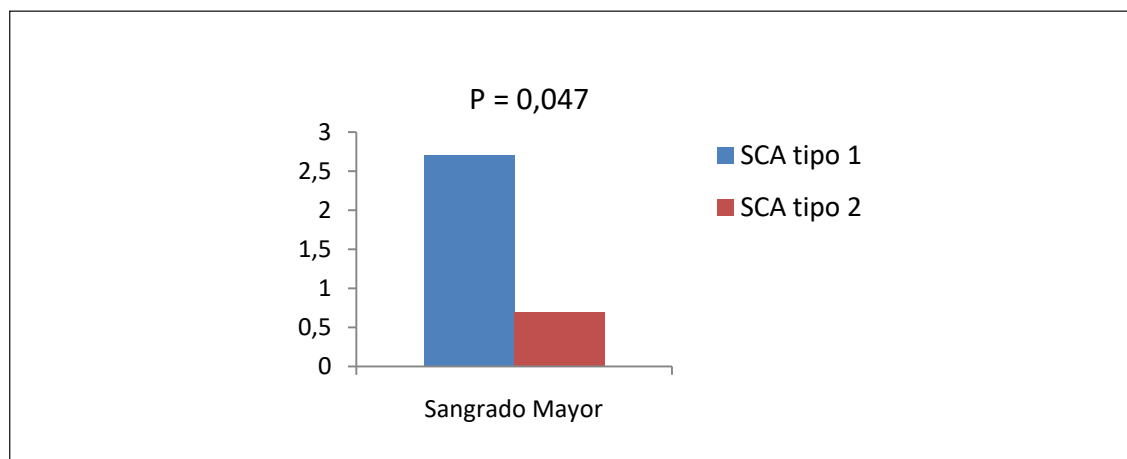
Durante el ingreso hospitalario, 45 pacientes (2,4%) sufrieron sangrado mayor. El sangrado mayor intrahospitalario fue más frecuente en pacientes con SCA tipo 1 comparado con los pacientes con SCA tipo 2 (2,7% frente a 0,7%;  $p = 0,047$ ) (Tabla 21 y Figura 5).

**Tabla 21. Sangrado mayor intrahospitalario según el tipo de SCA**

Eventos intrahospitalarios	Tipo de SCA		
	SCA tipo 1 N = 1619	SCA tipo 2 N = 283	p
Sangrado mayor	43 (2,7)	2 (0,7)	0,047

*Datos expresados como número y porcentaje (%).*

**Figura 5. Sangrado mayor intrahospitalario según el tipo de SCA**



*Datos expresados como número y porcentaje (%). SCA: síndrome coronario agudo.*

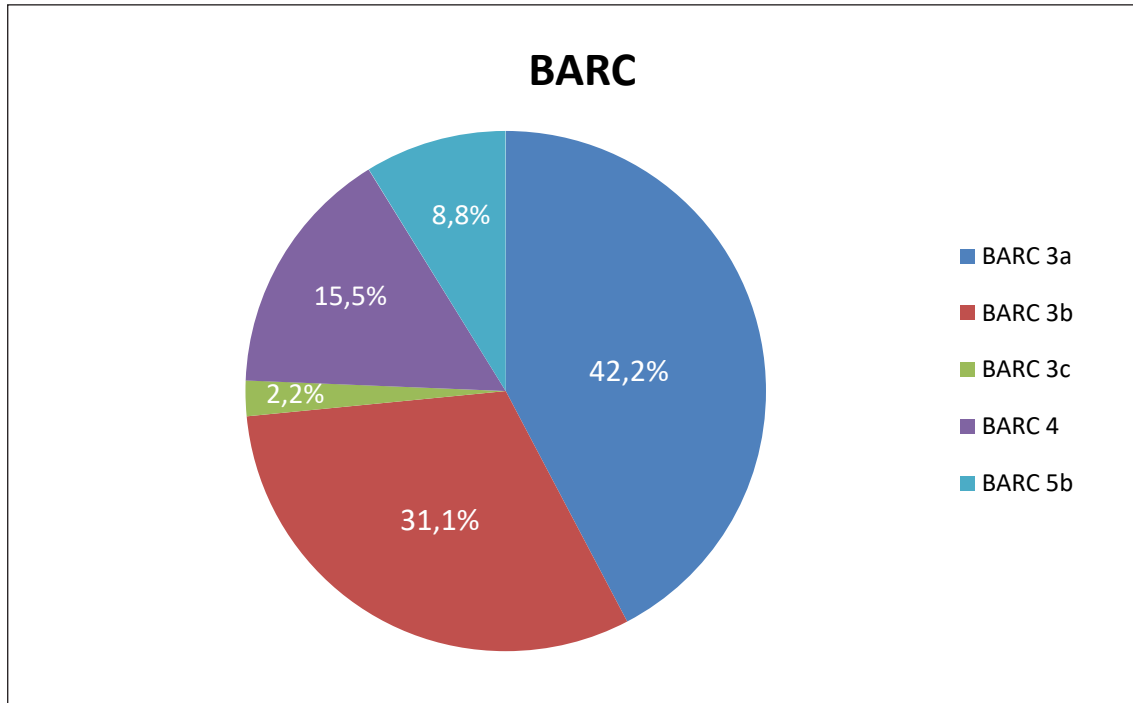
Tal y como muestra la tabla 22 y las figuras 6 y 7, la mayoría de los sangrados intrahospitalarios (73,2%) fueron clasificados como grado 3A o 3B de la escala BARC y la localización más frecuente fue la pericárdica (35,5%).

**Tabla 22. Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la clasificación BARC y la localización**

<b>Grado N = 45</b>	
BARC 3a	19 (42,2)
BARC 3b	14 (31,1)
BARC 3c	1 (2,2)
BARC 4	7 (15,5)
BARC 5a	0 (0,0)
BARC 5b	4 (8,8)
<b>Localización</b>	
Pericárdico	16 (35,5)
Retroperitoneal	7 (15,5)
Punto de punción	6 (13,3)
Intracraneal	4 (8,8)
Genitourinario	3 (6,6)
Digestivo	3 (6,6)
Mediastino	2 (4,4)
Hematoma subcutáneo	2 (4,4)
Intraabdominal	1 (2,2)

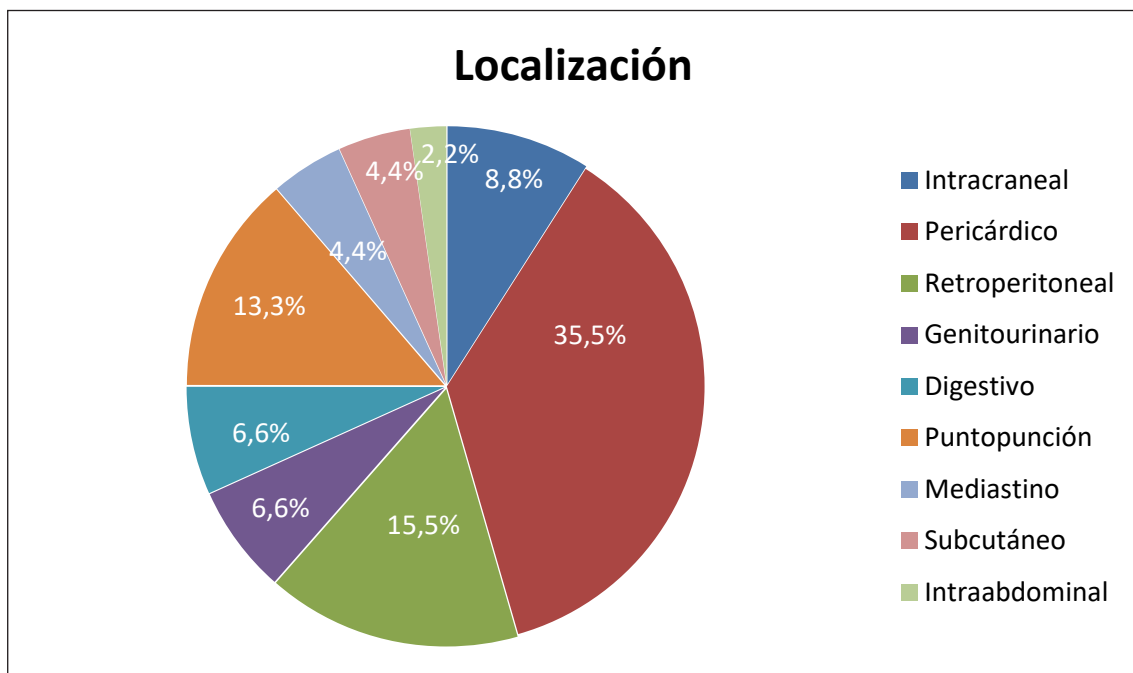
*Datos expresados con número (porcentaje%).*

**Figura 6. Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la clasificación BARC**



Datos expresados en porcentaje (%). BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

**Figura 7. Descripción de sangrado mayor intrahospitalario según la localización**



Datos expresados en porcentaje (%)



### A) Descripción de la población según la presencia de sangrado mayor intrahospitalario

Como ya hemos comentado, el sangrado mayor intrahospitalario fue mayor en el grupo de SCA tipo 1 que en el tipo 2. Las características clínicas de los pacientes con sangrado mayor intrahospitalario fueron similares a las de los pacientes sin este tipo de complicación, con la excepción de la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que fue superior en los pacientes con sangrado (20% frente a 10,1%:  $p = 0,030$ ) (Tabla 23).

**Tabla 23. Características basales de los pacientes según la presencia de sangrado mayor intrahospitalario**

Variables	Sangrado mayor intrahospitalario		
	No (n=1857)	Sí (n=45)	P
SCA tipo 2	285 (15,1)	2 (4,4)	0,047
Edad (años)	68,2±13	71,6±11,5	0,082
Sexo (varón)	1315 (70,8)	35 (77,8)	0,309
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	28,9±4,7	27,9±4,3	0,185
Diabetes Mellitus	762 (41,0)	23 (51,1)	0,196
Hipertensión	1357 (73,1)	38 (84,4)	0,088
Dislipemia	1184 (63,8)	32 (71,1)	0,310
Tabaquismo	552 (29,7)	12 (26,7)	0,657
Cardiopatía isquémica	632 (34,0)	15 (33,3)	0,922
Insuficiencia cardiaca	111 (6,0)	5 (11,1)	0,155
Enfermedad cerebrovascular	202 (10,9)	8 (17,8)	0,144
Arteriopatía periférica	131 (7,1)	3 (6,7)	0,920
Fibrilación auricular/flúter auricular	354 (19,1)	10 (22,2)	0,595
Revascularización coronaria percutánea previa	444 (23,9)	10 (22,2)	0,793
Revascularización coronaria quirúrgica previa	95 (5,1)	1 (2,2)	0,381
Sangrado mayor previo	69 (3,7)	1 (2,2)	0,599
Neoplasia maligna	98 (5,3)	1 (2,2)	0,362
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	187 (10,1)	9 (20,0)	0,030

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.

Tal y como muestra la tabla 24, el motivo de consulta fue similar en los pacientes con y sin sangrado mayor intrahospitalario. Sin embargo, el grado de gravedad clínica al ingreso en base a las cifras de tensión arterial, el Killip y las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE fue superior en los pacientes con sangrado mayor intrahospitalario (Tabla 24).

**Tabla 24. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia de sangrado intrahospitalario**

Variables	Sangrado mayor intrahospitalario		
	No (n=1857)	Sí (n=45)	P
<b>Signos y síntomas al ingreso</b>			
Disnea	135 (7,3)	2 (4,4)	0,469
Otros síntomas	188 (10,1)	6 (13,3)	0,482
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	42 (2,3)	1 (2,2)	0,986
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	135±29	122±28	0,005
Frecuencia cardíaca (x latido/minuto)	81±24	83,7±22	0,468
Crepitantes pulmonares	388(20,9)	19 (42,2)	<0,001
Tercer ruido	53 (2,9)	2 (4,4)	0,529
Edemas en miembros inferiores	114 (6,1)	4(8,9)	0,450
KILLIP al ingreso >1	445 (24,0)	21 (46,7)	<0,001
<b>Escalas de riesgo</b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	193,3±70,5	231,4±86,1	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	166,5±54,8	199,3±66,0	<0,001
CRUSADE (puntos)	31,1±17	39,8±17,1	0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

Desde el punto de vista electrocardiográfico no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin sangrado mayor intrahospitalario. Por el contrario, los pacientes con sangrado mayor intrahospitalario presentaron más frecuentemente signos de congestión pulmonar en la radiografía de tórax (31% frente a 17,7%;  $p = 0,028$ ), menores tasas de filtrado glomerular ( $62,0 \pm 23,8$  frente a  $72,1 \pm 23,5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) y mayor positividad de las troponinas (88,4% frente a 74,1%;  $p = 0,034$ ). Además, los pacientes con sangrado presentaron menores cifras de hemoglobina al ingreso (12,6 frente a 13,7 g/dl;  $p < 0,001$ ) y hematocrito y mayor grado de disfunción ventricular izquierda (FEVI <40%, 30,2% frente a 13,5%,  $p = 0,002$ ) (Tabla 25).

**Tabla 25. Exploraciones complementarias en función de la presencia de sangrado intrahospitalario**

Variables	Sangrado mayor intrahospitalario		
	No (n=1857)	Sí (n=45)	P
<b>Electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	115 (6,2)	2 (4,4)	0,629
Presencia de ondas Q	378 (21,7)	11 (26,2)	0,489
Elevación del segmento ST	526 (30,2)	18 (42,9)	0,079
Elevación transitoria del segmento ST	52 (3,0)	1 (2,4)	0,819
Descenso del segmento ST	376 (21,6)	9 (21,4)	0,978
Ondas T simétricas negativas	233 (13,4)	7 (16,7)	0,538
Cambios dinámicos en electrocardiograma	853 (46,0)	24 (53,3)	0,327
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	379 (21,5)	11 (25,6)	0,526
Congestión pulmonar	314 (17,7)	13 (31,0)	0,028
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,1±0,5	1,3±0,9	0,080
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	72,1±23,5	62±23,8	0,005
Tasa de filtrado glomerular<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	570 (31,1)	20 (44,4)	0,056
Hemoglobina (g/dL)	13,7±2	12,6±2,2	<0,001
Hematocrito (%)	40,8±5,2	37,9±6,0	<0,001
Troponina positiva	1363 (74,1)	38 (88,4)	0,034
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	54,2±12,6	49,7±15,7	0,071
Fracción de eyección ventricular izquierda <40%	245(13,5)	13 (30,2)	0,002
Valvulopatía moderada o severa			
Estenosis aórtica	112 (6,2)	2 (4,5)	0,652
Insuficiencia aórtica	67 (3,7)	2 (4,5)	0,733
Insuficiencia mitral	162 (9,0)	3 (6,8)	0,621
Insuficiencia tricuspídea	52 (2,8)	2 (4,5)	0,516

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1782 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1812.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1880.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1851.

La realización de coronariografía fue mayor entre los pacientes que presentaron sangrado intrahospitalario (93,3% frente a 81,6%;  $p=0,044$ ) con mayor proporción de acceso no exclusivamente radial entre ellos (es decir, el acceso femoral o acceso combinado radial y femoral fue mayor entre los pacientes que presentaron sangrado). Además eran pacientes con mayor presencia de enfermedad de tronco o tres vasos (38,1% frente a 21%;  $p=0,008$ ) y, en relación a ello, con mayor proporción de revascularización mediante técnica quirúrgica (19% frente a 4,6%;  $p<0,001$ ). (Tabla 26).

**Tabla 26. Variables angiográficas y modo de revascularización/reperfusión coronaria según la presencia de sangrado intrahospitalario**

Variables	Sangrado mayor intrahospitalario		
	No (n=1857)	Sí (n=45)	P
<i>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></i>			
Coronariografía	1516 (81,6)	42 (93,3)	0,044
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	319 (21,0)	16 (38,1)	0,008
Acceso radial <sup>5</sup>	1087 (71,7)	22 (52,4)	0,037
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	1032 (74,7)	31 (73,8)	0,899
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	869 (78,1)	19 (73,1)	0,316
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	69 (4,6)	8 (19,0)	<0,001
Reperfundión farmacológica (fibrinolíticos) <sup>5</sup>	63 (3,4)	3 (6,7)	0,236
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	254 (16,8)	8 (19,0)	0,707

Datos expresados como número y porcentaje (%).<sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 1540. <sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 1126.

Al alta el tratamiento médico fue similar en los pacientes con y sin sangrado intrahospitalario, si bien los pacientes sin complicaciones hemorrágicas durante el ingreso recibieron con mayor frecuencia IECAS o ARA II. Solamente 3 de los pacientes que sufrieron sangrado en el ingreso fueron dados de alta con anticoagulación crónica (Tabla 27).

**Tabla 27. Tratamiento al alta en función de la presencia de sangrado intrahospitalario**

Variables	Sangrado mayor intrahospitalario		
	No (n=1857)	Sí (n=45)	P
Ácido acetil-salicílico	1628 (91,7)	31 (93,9)	0,639
Clopidogrel	1149 (67,5)	26 (78,8)	0,169
Ticagrelor o Prasugrel	306 (17,2)	2 (6,1)	0,091
Anticoagulantes orales	292 (16,4)	3 (9,1)	0,258
Betabloqueantes	1575 (88,6)	32 (97,0)	0,133
IECAs o ARA II	1553 (87,4)	25 (75,8)	0,048
Antagonistas aldosterona	293 (16,5)	7 (21,2)	0,470
Diuréticos	695 (39,1)	17 (51,5)	0,148
Estatinas	1668 (93,9)	31 (93,9)	0,989

*Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II.*

#### *B) Factores predictores de sangrado mayor intrahospitalario*

Al igual que para el evento combinado intrahospitalario, para el estudio de los factores predictores de sangrado mayor intrahospitalario se realizaron diversos análisis de regresión logística binaria univariado y multivariado.

Tal y como se muestra en la tabla 28, de las 60 variables evaluadas en el análisis univariado, 18 se asociaron con la presencia de sangrado mayor intrahospitalario.

**Tabla 28. Análisis univariado de riesgos de regresión binaria para la predicción de sangrado mayor intrahospitalario**

Variables	Sangrado Mayor intrahospitalario		
	OR	IC 95%	P
SCA tipo 2	0,261	0,063-1,083	0,064
Edad (años)	1,021	0,997-1,046	0,083
Sexo (varón)	0,693	0,341-1,410	0,312
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	0,955	0,893-1,022	0,184
Diabetes Mellitus	1,502	0,831-2,715	0,178
Hipertensión	2,000	0,887-4,508	0,095
Dislipemia	1,399	0,729-2,684	0,312
Tabaquismo	0,860	0,441-1,677	0,657
Cardiopatía isquémica	0,969	0,518-1,815	0,922
Insuficiencia cardiaca	1,966	0,761-5,080	0,163
Enfermedad cerebrovascular	1,771	0,814-3,857	0,150
Arteriopatía periférica	0,920	0,288-3,077	0,920
Fibrilación auricular/flúter auricular	1,213	0,595-2,473	0,595
Revascularización coronaria percutánea previa	0,909	0,447-1,851	0,793
Revascularización coronaria quirúrgica previa	0,422	0,057-3,902	0,396
Sangrado mayor previo	0,589	0,080-4,337	0,603
Neoplasia maligna	0,408	0,056-2,992	0,378
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,233	1,059-4,707	0,035
<b><i>Signos y síntomas al ingreso</i></b>			
Dolor torácico	1,025	0,473-2,222	0,949
Disnea	0,593	0,142-2,476	0,474
Otros síntomas	1,366	0,571-3,269	0,484
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	0,982	0,132-7,298	0,986
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	0,984	0,972-0,995	0,005
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	1,004	0,993-1,016	0,468
Crepitantes pulmonares	2,767	1,515-5,052	0,001
Tercer ruido	1,583	0,374-6,708	0,533
Edemas en miembros inferiores	1,492	0,525-4,237	0,453
<b><i>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></i></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	0,704	0,168-2,943	0,631
Presencia de ondas Q	1,279	0,637-2,568	0,490
Elevación del segmento ST	1,731	0,932-3,217	0,083
Elevación transitoria del segmento ST	0,792	0,107-5,867	0,819
Descenso del segmento ST	0,989	0,469-2,086	0,978
Ondas T simétricas negativas	1,294	0,568-2,948	0,539
Cambios dinámicos en electrocardiograma	1,344	0,743-2,431	0,328
<b><i>Radiografía de tórax<sup>2</sup></i></b>			
Cardiomegalia	1,252	0,625-2,506	0,526
Congestión pulmonar	2,079	1,068-4,044	0,031

Variables	Sangrado Mayor intrahospitalario		
	OR	IC 95%	P
KILLIP al ingreso >1	2,776	1,531-5,035	0,001
<b>Escalas de riesgo</b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	1,008	1,004-1,012	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,010	1,005-1,016	<0,001
CRUSADE (puntos)	1,029	1,012-1,047	<0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica (mg/dL)	1,609	1,162-2,230	0,004
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,983	0,971-0,995	0,005
Tasa de filtrado glomerular <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1,775	0,978-3,223	0,059
Hemoglobina (g/dL)	0,785	0,686-0,898	<0,001
Hematocrito (%)	0,912	0,867-0,960	<0,001
Troponina positiva	2,660	1,041-6,797	0,041
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	0,975	0,954-0,997	0,024
Fracción de eyección ventricular izquierda <40%	2,770	1,425-5,384	0,003
Estenosis aórtica	0,721	0,172-3,015	0,654
Insuficiencia aórtica	1,236	0,293-5,213	0,773
Insuficiencia mitral	0,743	0,228-2,426	0,623
Insuficiencia tricuspídea	1,607	0,379-6,818	0,520
<b>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></b>			
Coronariografía	3,149	0,970-10,22	0,056
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	2,311	1,225-4,361	0,010
Acceso no radial <sup>5</sup>	2,320	1,253-4,294	0,007
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	0,956	0,476-1,920	0,899
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	1,245	0,679-2,283	0,479
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	4,934	2,201-11,060	<0,001
Reperusión farmacológica (fibrinolíticos)	2,034	0,614-6,739	0,245
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	1,162	0,532-2,539	0,707

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible  $> 0,035$  ng/ml

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1782 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes a los que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1812.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1880.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1851.

<sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N=1540.

<sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N=1126.

En el análisis multivariado, el SCA tipo 2 no fue predictor de sangrado y únicamente la Hemoglobina al ingreso fue predictor independiente de sangrado intrahospitalario (OR = 0,779; IC95%, 0,656-0,925;  $p < 0,004$ ), (Tabla 29). Este resultado se mantuvo al incluir los datos de ecocardiografía.

**Tabla 29. Análisis multivariante de riesgos de regresión para la predicción de sangrado intrahospitalario**

Sangrado Mayor Intrahospitalario						
Variables	Univariable			Multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
SCA tipo 2	0,261	0,063-1,083	0,064	0,000	0,000-1,000	0,994
Edad (años)	1,021	0,997-1,046	0,083	1,010	0,981-1,040	0,894
Sexo (varón)	0,693	0,341-1,410	0,312	0,610	0,271-1,373	0,232
Fibrilación auricular/flúter	1,213	0,595-2,473	0,595	1,030	0,456-2,329	0,943
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,233	1,059-4,707	0,035	1,670	0,703-3,971	0,246
Elevación del segmento ST	1,731	0,932-3,217	0,083	1,283	0,632-2,605	0,491
Tensión arterial sistólica (x mm/Hg)	0,984	0,972-0,995	0,005	0,988	0,976-1,001	0,061
KILLIP al ingreso >1	2,776	1,531-5,035	0,001	1,910	0,939-3,885	0,074
CRUSADE (puntos)	1,029	1,012-1,047	<0,001	1,019	0,984-1,056	0,289
Troponina positiva	2,660	1,041-6,797	0,041	1,473	0,552-3,933	0,439
Tasa Filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,983	0,971-0,995	0,005	1,090	0,525-2,262	0,817
Hemoglobina (g/dL)	0,785	0,686-0,898	<0,001	0,779	0,656-0,925	0,004

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible  $> 0,035$  ng/ml

Ajustado por SCA tipo 2, edad, sexo, fibrilación/flúter auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, elevación del segmento ST, Tensión arterial sistólica, Killip >1, troponina positiva, Tasa Filtrado glomerular por CKEPI, Hemoglobina.



Separando ambas poblaciones en función del tipo de SCA los factores predictores de sangrado mayor fueron los siguientes: En el SCA tipo 1 fue la hemoglobina (OR = 0,779; IC95%, 0,656-0,925; p <0,004) y en el SCA tipo 2 no se pudo calcular dado que la variable estaba formada por un número de casos insuficiente.

### 6.3. EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS EN EL SEGUIMIENTO

#### 6.3.1. Descripción eventos clínicos adversos en el seguimiento

Se analizaron de forma detallada los eventos durante el primer año de seguimiento. Un total de 39 pacientes fueron excluidos de este análisis debido a que se perdieron durante el seguimiento. Dentro de los 365 días de seguimiento se produjeron 226 muertes (11,9%), siendo la mayoría de causa cardiovascular. En la tabla 30 se exponen detalladamente los eventos clínicos adversos registrados durante el seguimiento.

**Tabla 30. Eventos al año de seguimiento en la población total**

Eventos seguimiento	Población global (n= 1902)	Tasa
Evento combinado	361 (19,0)	17,2
Mortalidad total	226 (11,9)	11,9
Mortalidad de causa cardiovascular <sup>1</sup>	173 (9,1)	9,1
Mortalidad de causa no cardiovascular <sup>1</sup>	46 (2,4)	2,4
Mortalidad de causa desconocida <sup>1</sup>	7 (0,4)	0,4
Infarto de miocardio no fatal	135 (7,1)	6,4
Ictus	49 (2,6)	2,6
Sangrado mayor	96 (5,0)	4,5

Los resultados se expresan en número (porcentaje) y tasa expresada en 100 personas-año.

<sup>1</sup>Del porcentaje total de eventos.

### 6.3.2. Evento combinado en el seguimiento

El evento combinado (muerte, infarto de miocardio no fatal e ictus) ocurrió en el 19% de la población total durante el periodo de seguimiento. 301 pacientes con SCA tipo 1 (18,8%) y 60 pacientes con SCA tipo 2 (21,6%) presentaron evento combinado en el seguimiento.

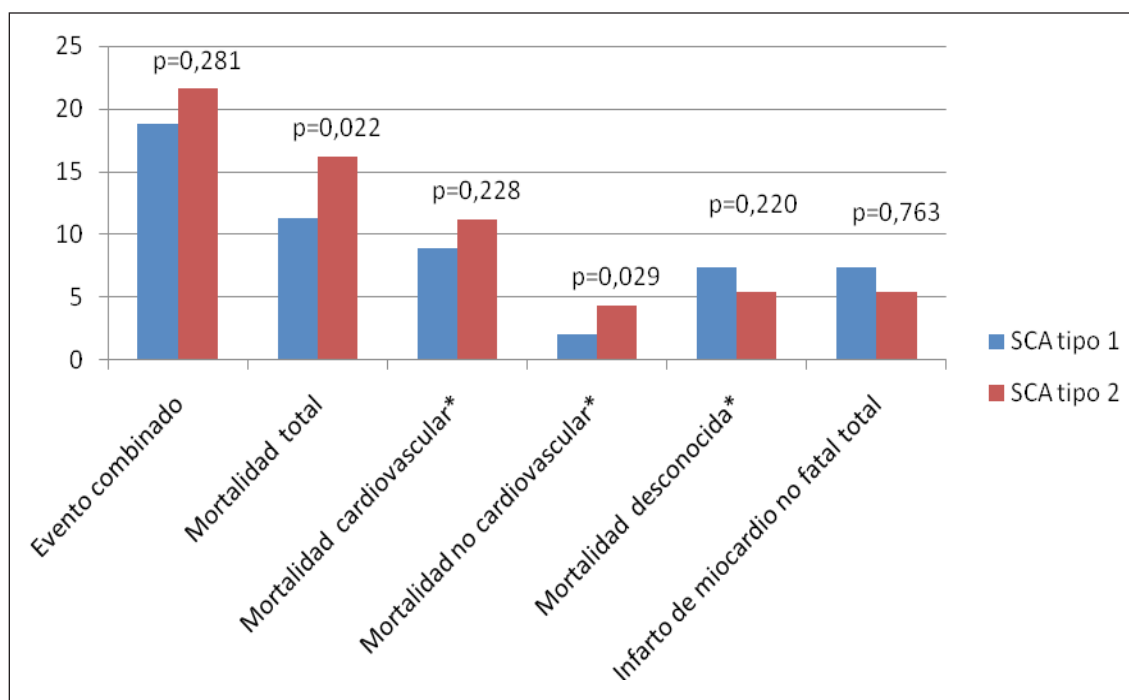
La tabla 31 y la figura 8 detallan los eventos al año de seguimiento en función del tipo de SCA. Hubo una tendencia a presentar mayor evento combinado entre los pacientes con SCA tipo 2, aunque sin diferencias significativas. La mortalidad total fue mayor en los pacientes con SCA tipo 2 (16,2% frente a 11,3%;  $p = 0,022$ ). No hubo diferencias en la mortalidad de causa cardiovascular, sin embargo, la mortalidad de causa no cardiovascular fue mayor en el SCA tipo 2 (4,3% frente a 2,1%;  $p = 0,029$ ).

**Tabla 31. Eventos al año de seguimiento en la población total según el tipo de SCA**

Eventos seguimiento	Tipo de SCA		
	Tipo 1 (n=1589)	Tipo 2 (n=278)	p
Evento combinado	301 (18,8)	60 (21,6)	0,281
Mortalidad total	181 (11,3)	45 (16,2)	0,022
Mortalidad de causa cardiovascular <sup>1</sup>	142 (8,9)	31 (11,2)	0,228
Mortalidad de causa no cardiovascular <sup>1</sup>	34 (2,1)	12 (4,3)	0,029
Mortalidad de causa desconocida <sup>1</sup>	5 (0,3)	2 (0,7)	0,305
Infarto de miocardio no fatal total	119 (7,4)	15 (5,4)	0,220
Ictus	41 (2,6)	8 (2,9)	0,763

*Datos expresados como número y porcentaje (%). <sup>1</sup>Del porcentaje total de eventos.*

**Figura 8. Eventos al año de seguimiento en función del tipo de SCA**



Datos expresados como porcentaje (%). \*Del porcentaje total de eventos. SCA = Síndrome Coronario Agudo.

#### A) Descripción de la población según evento combinado en el seguimiento

El evento combinado (muerte, IAM no fatal e Ictus) ocurrió en 361 pacientes en el periodo de 365 días desde el ingreso hospitalario. Se analizaron las características de los pacientes en función de la presencia de evento combinado durante este periodo. No hubo diferencias significativas en la presencia de evento combinado en relación al tipo de SCA aunque hubo una tendencia a presentar mayor evento combinado entre los pacientes con SCA tipo 2. Los pacientes que presentaron evento combinado eran mayores (por años,  $73,7 \pm 12,2$  frente a  $67,1 \pm 12,8$ ;  $p < 0,001$ ) y presentaban mayor carga de factores de riesgo como hipertensión arterial (82,3% frente a 71,1%;  $p < 0,001$ ), diabetes (51,2% frente a 39,3%  $p < 0,001$ ), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (20,2% frente a 9,0%;  $p < 0,001$ ), o arteriopatía periférica (12,5% frente a 5,8%;  $p < 0,001$ ). (Tabla 32).

**Tabla 32. Características basales de la población según la presencia de evento combinado en el seguimiento**

Variables	Evento combinado seguimiento		
	No (n=1516)	Si (n=361)	P
SCA tipo 2	218 (14,4)	60 (16,6)	0,281
Edad (años)	67,1±12,8	73,7±12,2	<0,001
Sexo (varón)	1099 (72,5)	233 (64,5)	0,003
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	28,9±4,7	28,9±5,1	0,928
Diabetes Mellitus	595 (39,3)	185 (51,2)	<0,001
Hipertensión	1078 (71,1)	297 (82,3)	<0,001
Dislipemia	972 (64,1)	232 (64,3)	0,957
Tabaquismo	485 (32,0)	69 (19,1)	<0,001
Cardiopatía isquémica	502 (33,1)	139 (38,5)	0,052
Insuficiencia cardiaca	69 (4,6)	43 (11,9)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	136 (9,0)	73 (20,2)	<0,001
Arteriopatía periférica	88 (5,8)	42 (12,5)	<0,001
Fibrilación auricular/flúter auricular	248 (16,4)	111 (30,7)	<0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	355 (23,4)	92 (25,5)	0,407
Revascularización coronaria quirúrgica previa	75 (4,9)	19 (5,3)	0,805
Sangrado mayor previo	41 (2,7)	29 (8,0)	<0,001
Neoplasia maligna	70 (4,6)	27 (7,5)	0,027
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	147 (9,7)	46 (12,7)	0,087

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

La disnea como motivo de consulta fue más frecuente entre los pacientes que presentaron evento combinado (11,9% frente a 6,2%;  $p < 0,001$ ), así como la parada cardiorrespiratoria (3,9% frente a 1,8%:  $p = 0,014$ ) comparado con los pacientes que no lo habían presentado. Los pacientes con evento combinado en el seguimiento presentaron al ingreso menores cifras de tensión arterial sistólica, mayor frecuencia cardíaca y los signos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes en estos pacientes, siendo la prevalencia de Killip>1 más frecuente en estos pacientes (47,6% frente a 18,9%:  $p < 0,001$ ). Tanto el riesgo de mortalidad (intrahospitalaria y a los 6 meses) estimada mediante la escala

GRACE, como el riesgo de sangrado estimado por la escala CRUSADE fue mayor en los pacientes que presentaron evento combinado en el seguimiento. (Tabla 33).

**Tabla 33. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo según la presencia de evento combinado en el seguimiento**

Variables	Evento combinado seguimiento		
	No (n=1516)	Si (n=361)	P
<b><i>Signos y síntomas al ingreso</i></b>			
Dolor torácico	1269 (83,7)	265 (73,4)	<0,001
Disnea	94 (6,2)	43 (11,9)	<0,001
Otros síntomas	141 (9,3)	52 (14,4)	0,004
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	27 (1,8)	14 (3,9)	0,014
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	135±28	131±31	0,040
Frecuencia cardíaca (x latido/minuto)	80±24	86±25	<0,001
Crepitantes pulmonares	250 (16,5)	150 (41,6)	<0,001
Tercer ruido	33 (2,2)	22 (6,1)	<0,001
Edemas en miembros inferiores	76 (5,0)	38(10,5)	<0,001
KILLIP al ingreso >1	286 (18,9)	172 (47,6)	<0,001
<b><i>Escalas de riesgo</i></b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	183,6±65,5	228,5±81,5	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	160,2±50,2	197,5±64,3	<0,001
CRUSADE (puntos)	29,3±16	39,8±19,1	<0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

En relación al electrocardiograma, los pacientes con evento combinado en el seguimiento presentaban con mayor frecuencia descenso del segmento ST, ondas Q y bloqueo de rama izquierda o ritmo estimulado por marcapasos. Además presentaban peor función renal (Tasa filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 53,7% frente a 27%; p <0,001), menores cifras de hemoglobina (12,9 ± 2,1 frente a 13,8 ± 1,9; p<0,001) y mayor presencia de troponinas elevadas al ingreso (88,4% frente a 77,6%; p<0,001). En la ecocardiografía del ingreso, los pacientes con evento combinado en el seguimiento presentaron con mayor frecuencia disfunción ventricular izquierda (FEVI < 40%; 31,9% frente a 10,7%; p <0,001) y mayor valvulopatía moderada-severa. (Tabla 34).

**Tabla 34. Exploraciones complementarias según la presencia de evento combinado en el seguimiento**

Variables	Evento combinado seguimiento		
	No (n=1516)	Si (n=361)	P
<b>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	84 (5,5)	31 (8,6)	0,030
Presencia de ondas Q	291 (20,3)	94 (28,6)	0,001
Elevación del segmento ST	425 (29,7)	111 (33,7)	0,151
Elevación transitoria del segmento ST	44 (3,1)	9 (2,7)	0,674
Descenso del segmento ST	285 (19,9)	97 (29,5)	0,001
Ondas T simétricas negativas	185 (12,9)	453 (16,1)	0,127
Cambios dinámicos en electrocardiograma	692 (45,6)	174(48,2)	0,382
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	279 (19,4)	106 (31,3)	<0,001
Congestión pulmonar	201 (13,9)	118 (34,7)	<0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,1±0,5	1,2±0,6	<0,001
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74,2±22,8	61,9±23,9	<0,001
Tasa de filtrado glomerular<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	421 (27,0)	159 (53,7)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,8±1,9	12,9±2,1	<0,001
Hematocrito (%)	41,1±5,1	38,9±5,7	<0,001
Troponina positiva	958 (77,6)	267 (88,4)	<0,001
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo (%)	55,5±11,8	47,5±14,4	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	165 (10,7)	89 (31,9)	<0,001
<b>Valvulopatía moderada o severa</b>			
Estenosis aórtica	71 (4,8)	42 (12,4)	<0,001
Insuficiencia aórtica	46 (3,1)	20 (5,9)	0,012
Insuficiencia mitral	105 (7,1)	58 (17,1)	0,001
Insuficiencia tricuspídea	35 (2,4)	19 (5,6)	0,001

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US≥14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1760 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1787.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1855.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1827.

El tratamiento invasivo durante el ingreso fue diferente entre los pacientes con y sin evento combinado en el seguimiento. A los pacientes que tuvieron evento en el seguimiento se les había realizado menos coronariografía (70,4% frente a 84,4%;  $p < 0,001$ ). Así, la presencia de enfermedad de tronco y tres vasos fue mayor en los pacientes con evento (34,3% frente a 19,1%;  $p < 0,001$ ) y fueron sometidos con mayor frecuencia a cirugía de revascularización quirúrgica (8,7% frente a 4,3%:  $p = 0,003$ ). (Tabla 35).

**Tabla 35. Variables angiográficas y modo de revascularización/reperfusión según la presencia de evento combinado en el seguimiento**

Variables	Evento combinado seguimiento		
	No (n=1516)	Si (n=361)	P
Coronariografía	1285 (84,8)	254 (70,4)	<0,001
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	246 (19,1)	87 (34,3)	<0,001
Acceso radial <sup>5</sup>	956 (74,7)	139 (54,7)	<0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	972 (75,6)	179 (70,5)	0,083
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	770 (80,4)	111 (66,1)	0,001
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	55 (4,3)	22 (8,7)	0,003
Reperfusion farmacológica (fibrinolíticos)	49 (3,2)	15 (4,2)	0,385
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	216 (16,9)	40 (15,8)	0,671

*Datos expresados como número y porcentaje (%).*

<sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N=1540.

<sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 1126.

Los pacientes anticoagulados al alta y aquellos que recibieron diuréticos o antagonistas de aldosterona presentaron más evento combinado en el seguimiento. No hubo diferencias en el tratamiento al alta en la mayoría de los otros grupos farmacológicos analizados. (Tabla 36).

**Tabla 36. Tratamiento al alta según la presencia de evento combinado en el seguimiento**

Variables	Evento combinado seguimiento		
	No (n=1516)	Si (n=361)	P
Ácido acetil-salicílico	1392 (91,9)	243 (90,0)	0,228
Clopidogrel	1022 (67,5)	186 (68,6)	0,714
Ticagrelor o Prasugrel	272 (18,0)	34 (12,5)	0,029
Anticoagulantes orales	225 (14,9)	65 (24,0)	<0,001
Betabloqueantes	1348 (89,0)	236 (87,1)	0,349
IECAs o ARA II	1312 (86,7)	244 (90,0)	0,126
Antagonistas aldosterona	227 (15,0)	69 (25,5)	<0,001
Diuréticos	540 (35,7)	159 (58,7)	<0,001
Estatinas	1423 (94,0)	251 (92,6)	0,390

*Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II. Pacientes dados de alta. N=1877.*

#### *B) Factores predictores de evento combinado en el seguimiento*

Se realizó un análisis de riesgos de regresión de Cox univariado para evaluar los factores asociados a evento combinado en el seguimiento. Tal y como se muestra en la tabla 37, de las 69 variables evaluadas en el análisis univariante, 50 se asociaron con la presencia de evento combinado en el seguimiento. En este análisis el SCA tipo 2 no fue predictor del evento (HR 1,171, IC 95% 0,890-1,550; p=0,256). Son factores predictores de evento combinado en el seguimiento, entre otros, la edad o la presencia de comorbilidad cardiovascular como enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica o antecedentes de fibrilación auricular/flúter. Analíticamente la enfermedad renal o la presencia de troponina positiva al ingreso también fueron factores predictores. Los signos de insuficiencia cardíaca (Killip>1) así como la presencia de disfunción sistólica severa se asociaron a evento combinado en el seguimiento. En relación al tratamiento invasivo, la realización de coronariografía e intervencionismo coronario percutáneo fueron factores predictores del evento combinado (relación inversamente proporcional,



HR<1) mientras que la presencia de enfermedad de tronco y tres vasos así como la revascularización quirúrgica fueron factores predictores del evento (con HR>1). Como tratamiento al alta, la prescripción de anticoagulación oral, diuréticos y antagonistas de aldosterona fueron predictores de evento combinado en el seguimiento.

**Tabla 37. Análisis univariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado en el seguimiento**

Evento combinado seguimiento			
Variables	HR	IC 95%	P
SCA tipo 2	1,174	0,890-1,550	0,256
Edad (años)	1,040	1,031-1,050	<0,001
Sexo (varón)	1,405	1,132-1,744	0,002
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	0,998	0,976-1,020	0,858
Diabetes Mellitus	1,539	1,251-1,892	<0,001
Hipertensión	1,749	1,335-2,292	<0,001
Dislipemia	0,926	0,814-1,253	0,926
Tabaquismo	0,550	0,423-0,715	<0,001
Cardiopatía isquémica	1,205	0,975-1,491	0,085
Insuficiencia cardiaca	2,470	1,795-3,399	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	2,280	1,761-2,953	<0,001
Arteriopatía periférica	2,068	1,513-2,827	<0,001
Fibrilación auricular/flúter auricular	2,072	1,657-2,592	<0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	1,127	0,889-1,428	0,324
Revascularización coronaria quirúrgica previa	0,944	0,587-1,516	0,811
Sangrado mayor previo	2,774	1,896-4,057	<0,001
Neoplasia maligna	1,657	1,118-1,657	0,012
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1,333	0,978-1,817	0,068
<b>Signos y síntomas al ingreso</b>			
Dolor torácico	0,565	0,447-0,714	<0,001
Disnea	1,942	1,412-2,670	<0,001
Otros síntomas	1,563	1,165-2,096	0,003
Parada cardiorrespiratoria. previa al ingreso	2.224	1,304-3,796	0,003
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	0,995	0,991-0,999	0,011

Evento combinado seguimiento			
VARIABLES	HR	IC 95%	P
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	1,008	1,005-1,012	<0,001
Crepitantes pulmonares	3,223	2,613-3,975	<0,001
Tercer ruido	2,561	1,647-3,981	<0,001
Edemas en miembros inferiores	2,040	1,457-2,855	<0,001
<b>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	1,593	1,102-2,303	0,013
Presencia de ondas Q	1,541	1,213-1,958	<0,001
Elevación del segmento ST	1,201	0,955-1,510	0,118
Elevación transitoria del segmento ST	0,901	0,465-1,748	0,759
Descenso del segmento ST	1,575	1,242-1,996	<0,001
Ondas T simétricas negativas	1,207	0,899-1,620	0,210
Cambios dinámicos en electrocardiograma	1,066	0,867-1,311	0,543
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	1,822	1,447-2,292	<0,001
Congestión pulmonar	2,912	2,329-3,641	<0,001
KILLIP al ingreso >1	3,427	2,786-4,215	<0,001
<b>Escalas de riesgo</b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	1,009	1,007-1,010	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,012	1,011-1,014	<0,001
CRUSADE (puntos)	1,033	1,027-1,039	<0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,391	1,233-1,570	<0,001
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,980	0,976-0,985	<0,001
Tasa de filtrado glomerular<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2,477	2,011-3,051	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,824	0,786-0,864	<0,001
Hematocrito (%)	0,936	0,919-0,953	<0,001
Troponina positiva	1,982	1,498-2,662	<0,001
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	0,959	0,952-0,967	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	2,957	2,333-3,747	<0,001
Valvulopatía moderada o severa			

Evento combinado seguimiento			
VARIABLES	HR	IC 95%	P
Estenosis aórtica	2,320	1,679-3,206	<0,001
Insuficiencia aórtica	1,841	1,172-2,894	0,008
Insuficiencia mitral	2,417	1,822-3,208	<0,001
Insuficiencia tricuspídea	2,087	1,313-3,316	0,002
<b>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></b>			
Coronariografía	0,460	0,366-0,577	<0,001
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	2,061	1,591-2,672	<0,001
Acceso no radial <sup>5</sup>	2,186	1,707-2,800	<0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	0,749	0,572-0,981	0,036
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	1,441	1,164-1,785	0,001
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	2,034	1,312-3,153	0,001
Reperusión farmacológica (fibrinolíticos)	1,325	0,790-2,221	0,286
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	0,896	0,639-1,257	0,526
<b>Tratamiento médico al alta</b>			
Ácido acetil-salicílico	0,772	0,519-1,149	0,203
Clopidogrel	0,963	0,744-1,246	0,776
Ticagrelor o Prasugrel	0,724	0,505-1,038	0,079
Anticoagulantes orales	1,699	1,285-2,245	<0,001
Betabloqueantes	0,798	0,559-1,138	0,213
IECAs o ARA II	1,329	0,893-1,979	0,161
Antagonistas aldosterona	1,855	1,411-2,439	<0,001
Diuréticos	2,311	1,814-2,944	<0,001
Estatinas	0,838	0,532-1,322	0,448

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible  $> 0,035$  ng/ml. IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1760 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica). <sup>2</sup>Del total de pacientes que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1787. <sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1735. <sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1828. <sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N=1540. <sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N=1126.

Tras realizar un análisis de riesgos de regresión de Cox univariado se realizó el análisis multivariado para evaluar los factores asociados de forma independiente al evento combinado en el seguimiento. En el análisis multivariante, 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, entre ellas el tipo de SCA. En el análisis de riesgos de regresión de Cox multivariante los factores predictores independientes del evento combinado fueron la edad (por año; HR = 1,021; IC95%, 1,008-1,033; p = 0,001), el sexo (varón) (HR = 1,351; IC95%,1,034-1,7662; p = 0,028), la enfermedad cerebrovascular (HR = 1,639; IC95%, 1,231-2,181; p <0,001), al arteriopatía periférica (HR = 1,837; IC95%, 1,291-2,616; p = <0,001), la fibrilación /flúter auricular (HR = 1,394; IC95%, 1,064-1,826; p = 0,016), el sangrado mayor previo (HR = 1,575; IC95%, 1,014-2,446; p = 0,043), el Killip al ingreso > 1 (HR = 2,195; IC95%, 1,735-2,776; p = <0,001), el GRACE (HR = 1,010; IC95%, 1,006-1,013; p <0,001), la troponina positiva (HR = 1,464; IC95%, 1,087-1,972; p = 0,012) y el SCA tipo 2 (HR = 0,661; IC95%, 0,473-0,923; p = 0,015) (Tabla 38).

De la misma forma, en el análisis de riesgos de regresión de Cox multivariante incluyendo los datos ecocardiográficos los factores predictores del evento combinado fueron los mismos que sin datos ecocardiográficos, a excepción del SCA tipo 2 (HR = 0,703; IC95%, 0,489-1,012; p = 0,058) y la troponina positiva (HR = 1,356; IC95%, 0,995-1,849; p = 0,054). La FEVI (HR = 0,967; IC95%, 0,958-0,976; p <0,001), la estenosis aórtica (HR = 1,345; IC95%, 1,074-1,684; p = 0,010) y la insuficiencia mitral (HR = 1,263; IC95%, 1,016-1,571; p = 0,036) fueron predictores independientes del evento a estudio.

**Tabla 38. Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de evento combinado seguimiento**

Evento combinado seguimiento						
Variables	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SCA tipo 2	1,174	0,890-1,550	0,256	0,661	0,473-0,923	0,015
Edad (años)	1,040	1,031-1,050	<0,001	1,020	1,008-1,032	<0,001
Sexo (varón)	1,405	1,132-1,744	0,002	1,060	0,823-1,367	0,651
Diabetes	1,539	1,251-1,892	<0,001	1,080	0,856-1,363	0,517
Hipertensión arterial	1,749	1,335-2,292	<0,001	1,196	0,887-1,613	0,240
Tabaquismo	0,550	0,423-0,715	<0,001	0,908	0,667-1,238	0,542
Cardiopatía isquémica	1,205	0,975-1,491	0,085	0,873	0,686-1,112	0,272
Insuficiencia cardiaca	2,470	1,795-3,399	<0,001	1,312	0,910-1,892	0,146
Enfermedad cerebrovascular	2,280	1,761-2,953	<0,001	1,508	1,144-1,988	0,004
Arteriopatía periférica	2,068	1,513-2,827	<0,001	1,826	1,300-2,567	<0,001
Fibrilación auricular/flúter auricular	2,072	1,657-2,592	<0,001	1,417	1,092-1,838	0,009
Sangrado mayor previo	2,774	1,896-4,057	<0,001	1,554	1,025-2,357	0,038
Neoplasia maligna	1,657	1,118-1,657	0,012	1,464	0,978-2,193	0,064
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1,333	0,978-1,817	0,068	0,905	0,649-1,262	0,557
Tensión arterial sistólica (x mm/Hg)	0,995	0,991-0,999	0,011	0,997	0,993-1,001	0,108
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	1,008	1,005-1,012	<0,001	1,004	0,999-1,008	0,112
KILLIP al ingreso >1	3,427	2,786-4,215	<0,001	2,195	1,735-2,776	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,012	1,011-1,014	<0,001	1,010	1,006-1,013	<0,001
Bloqueo de rama izquierda /ritmo marcapasos	1,593	1,102-2,303	0,013	0,961	0,642-1,439	0,848
Troponina positiva	1,982	1,498-2,662	<0,001	1,464	1,087-1,972	0,012
Filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,980	0,976-0,985	<0,001	0,996	0,991-1,002	0,206
Hemoglobina(g/dL)	0,824	0,786-0,864	<0,001	0,953	0,899-1,011	0,109

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml.

Ajustado por edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardiaca previa, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, fibrilación/flúter auricular, sangrado mayor previo, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, Killip>1, bloqueo de rama izquierda /ritmo marcapasos, Filtrado glomerular por CKEPI, Hemoglobina, troponina positiva y SCA tipo 2.

Separando ambas poblaciones en función del tipo de SCA los factores predictores del evento combinado en el seguimiento fueron distintos. En el SCA tipo 1 fueron la edad (HR = 1,017; IC95%, 1,004-1,030; p <0,010), la enfermedad cerebrovascular (HR = 1,624; IC95%, 1,194-2,211; p <0,002), la enfermedad arterial periférica (HR = 1,792; IC95%, 1,229-2,612; p <0,002), la fibrilación auricular (HR = 1,592; IC95%, 1,198-2,118; p <0,001), la frecuencia cardiaca (HR = 1,008; IC95%, 1,003-1,013; p <0,004) y la insuficiencia cardiaca (killip > de 1) (HR = 2,294; IC95%, 1,769-2,974; p <0,001), el GRACE (HR = 1,011; IC95%, 1,006-1,015; p <0,001) y en el SCA tipo 2 fue el sangrado mayor previo (HR = 3,689; IC95%, 1,369-9,941; p <0,010), la tensión arterial sistólica (HR = 0,990; IC95%, 0,980-1,000; p <0,044) y el filtrado glomerular (HR = 0,984; IC95%, 0,969-0,999; p 0,037).

### 6.3.3. Sangrado mayor en el seguimiento

Durante el periodo de seguimiento se produjeron 96 episodios de sangrado mayor. 26 pacientes se perdieron en el seguimiento. No hubo diferencias significativas en relación al tipo de SCA. (Tabla 39).

**Tabla 39. Sangrado mayor en el seguimiento en función del tipo de SCA.**

Eventos seguimiento	Tipo de SCA		
	Tipo 1 (n=1589)	Tipo 2 (n=278)	P
Sangrado mayor	80 (5)	16 (5,8)	0,601

*Datos expresados como número y porcentaje (%).*

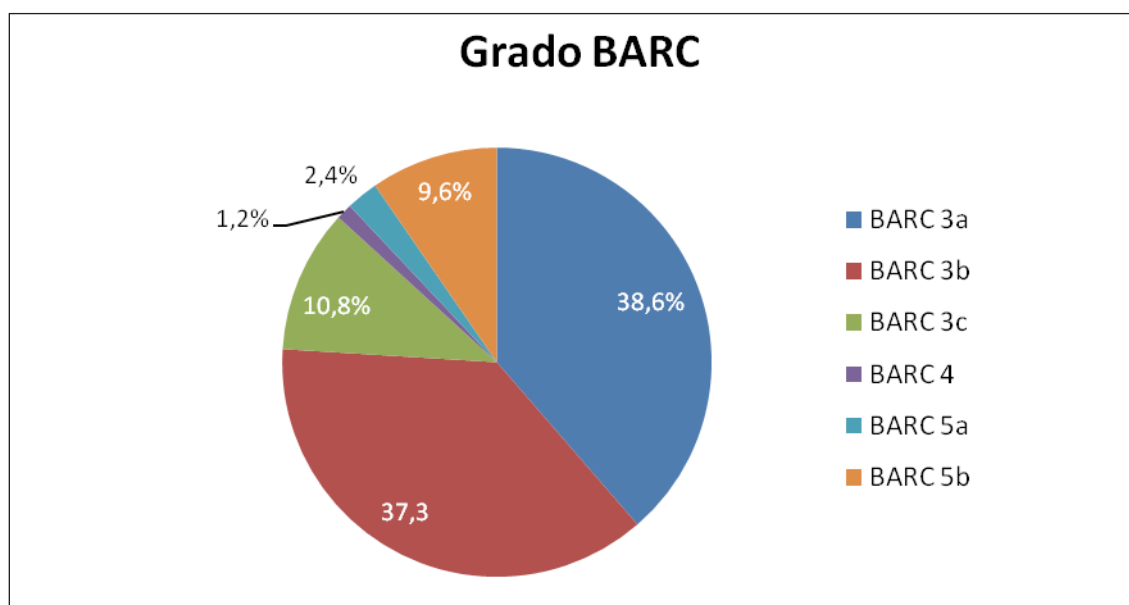
Se analizaron las características del sangrado mayor en el seguimiento en función de la severidad del mismo, evaluada por la escala BARC, y según la localización. (Tabla 40 y figuras 9 y 10). La localización en el tracto digestivo fue la más frecuente.

**Tabla 40. Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la clasificación BARC y la localización**

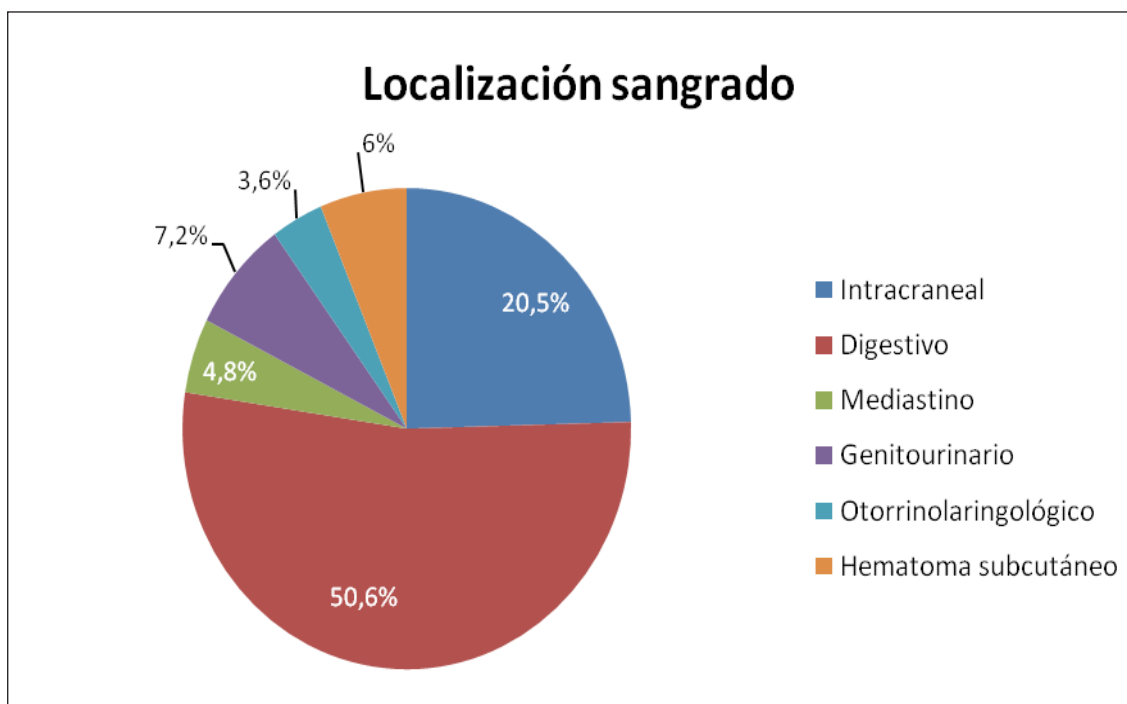
<b>Grado N = 96</b>	
BARC 3a	32 (38,6)
BARC 3b	31 (37,3)
BARC 3c	9 (10,8)
BARC 4	1 (1,2)
BARC 5a	2 (2,4)
BARC 5b	8 (9,6)
<b>Localización</b>	
Intracraneal	19 (20,5)
Digestivo	42 (50,6)
Mediastino	4 (4,8)
Genitourinario	6 (7,2)
Otorrinolaringológico	3 (3,6)
Hematoma subcutáneo	5 (6,0)
Ocular	1 (1,2)
Punto punción	1 (1,2)
Otros	2 (2,4)

*Datos expresados con número (porcentaje, %).*

**Figura 9. Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la clasificación BARC**



*Datos expresados como porcentaje (%).*

**Figura 10. Descripción de sangrado mayor en el seguimiento según la localización**

*Datos expresados como porcentaje (%).*

#### *A) Descripción de la población según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento*

Se analizaron las características de la población y el manejo intrahospitalario según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento. Desde el ingreso hospitalario y hasta 365 días de seguimiento se produjeron 96 episodios de sangrado mayor. No hubo diferencias significativas en relación con el tipo de SCA (5,8% en SCA tipo 2 frente a 5,0% en SCA tipo 1;  $p=0,601$ ).

Los pacientes con sangrado mayor en el seguimiento eran pacientes de edad más avanzada ( $74,8 \pm 10,6$  frente a  $68,1 \pm 13$  años;  $p < 0,001$ ) y presentaban más hipertensión arterial (85,4% frente a 72,6%;  $p=0,006$ ), fibrilación auricular/flúter auricular (35,4% frente a 18,3%;  $p < 0,001$ ) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17,7% frente a 9,9%;  $p=0,014$ ). (Tabla 41).



**Tabla 41. Características basales de la población según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	No (n=1780)	Sí (n=96)	P
SCA tipo 2	262 (24,7)	16 (16,7)	0,601
Edad (años)	68,1±13	74,8±10,6	<0,001
Sexo (varón)	1261 (70,8)	70 (72,9)	0,663
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	28,9±4,7	28±4,3	0,059
Diabetes Mellitus	734 (41,2)	46 (47,9)	0,196
Hipertensión	1292 (72,6)	82 (85,4)	0,006
Dislipemia	1143 (64,2)	60 (62,5)	0,733
Tabaquismo	535 (30,1)	19 (19,8)	0,032
Cardiopatía isquémica	609 (34,2)	31 (32,3)	0,699
Insuficiencia cardiaca	103 (5,8)	9 (9,4)	0,148
Enfermedad cerebrovascular	192 (10,8)	16 (16,7)	0,074
Arteriopatía periférica	126 (6,9)	10 (10,4)	0,192
Fibrilación auricular/flúter auricular	325 (18,3)	34 (35,4)	<0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	428 (24)	19 (19,8)	0,341
Revascularización coronaria quirúrgica previa	86 (4,8)	7 (7,3)	0,279
Sangrado mayor previo	66 (3,7)	4 (4,2)	0,817
Neoplasia maligna	93 (5,2)	4 (4,2)	0,648
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	176 (9,9)	17 (17,7)	0,014

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

No hubo diferencias en relación al motivo de consulta. La Tensión arterial sistólica al ingreso fue menor en los pacientes con sangrado en el seguimiento (en mmHg,  $128 \pm 32$  frente  $135 \pm 29$ ;  $p = 0,020$ ) mientras que la situación Killip > 1 fue mayor en estos pacientes (44,8% frente a 23,3%;  $p < 0,001$ ). Tanto el riesgo de mortalidad (intra-hospitalaria y a los 6 meses) estimado mediante la escala GRACE como el riesgo de sangrado estimado mediante la escala CRUSADE fue mayor en los pacientes que tuvieron sangrado en el seguimiento. (Tabla 42).

**Tabla 42. Motivo de consulta, exploración física y escalas de riesgo en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	No (n=1780)	Sí (n=96)	P
<b>Signos y síntomas al ingreso</b>			
Dolor torácico	1461 (82,1)	72(75)	0,080
Disnea	126 (7,1)	11 (11,5)	0,108
Otros síntomas	180 (10,1)	13 (13,5)	0,281
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	40 (2,2)	1(1,0)	0,431
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	135±29	128±32	0,020
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	81±24	85±24	0,098
Crepitantes pulmonares	360(20,2)	40 (41,7)	<0,001
Tercer ruido	49 (2,8)	5 (5,2)	0,161
Edemas en miembros inferiores	104 (5,8)	10(10,4)	0,068
KILLIP al ingreso >1	414 (23,3)	43 (44,8)	<0,001
<b>Escalas de riesgo</b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	190,4±70,2	225,5±78,6	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	165,7±54,4	196,3±60,6	<0,001
CRUSADE (puntos)	30,8±17,0	40,1±17,1	<0,001

*Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.*

Se analizaron las exploraciones complementarias en función del sangrado mayor en el seguimiento (Tabla 43). No hubo diferencias electrocardiográficas entre ambos grupos. La presencia de enfermedad renal fue mayor en los pacientes con sangrado en el seguimiento (51,0% frente a 30,2%;  $p<0,001$ ) y presentaron al ingreso menores cifras de hemoglobina (por g/dl,  $12,5 \pm 2,2$  frente  $13,7 \pm 2,0$ ;  $p<0,001$ ) y mayor prevalencia de troponina positiva (87,1% frente a 73,7%;  $p=0,004$ ). Además estos pacientes tuvieron mayor prevalencia de disfunción ventricular izquierda (FEVI <40%, 25,8% frente a 13,3%;  $p<0,001$ ) y mayor prevalencia de alguna valvulopatía moderada-severa comparados con los pacientes que no tuvieron sangrado en el seguimiento.

**Tabla 43. Exploraciones complementarias en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	No (n=1780)	Sí (n=96)	P
<b>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	108 (6,1)	7 (7,3)	0,627
Presencia de ondas Q	364 (21,8)	21 (23,9)	0,646
Elevación del segmento ST	505 (30,2)	30 (34,1)	0,442
Elevación transitoria del segmento ST	50 (3,0)	3 (3,4)	0,824
Descenso del segmento ST	358 (21,4)	24 (27,3)	0,195
Ondas T simétricas negativas	223 (13,3)	15 (17,0)	0,321
Cambios dinámicos en electrocardiograma	816 (45,8)	49 (51,0)	0,320
<b>Radiografía de tórax<sup>2</sup></b>			
Cardiomegalia	358 (21,2)	27 (29,7)	0,057
Congestión pulmonar	291 (17,1)	28 (31,1)	0,001
<b>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></b>			
Creatinina sérica(mg/dL)	1,1±0,5	1,2±0,6	0,003
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	72,4±23,4	61±22,1	<0,001
Tasa de filtrado glomerular<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	531 (30,2)	49 (51,0)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,7±2,0	12,5±2,2	<0,001
Hematocrito (%)	40,8±5,2	37,8±6,2	<0,001
Troponina positiva	1301 (73,7)	81 (87,1)	0,004
<b>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	54,2±12,7	50±13,4	0,005
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	230 (13,3)	24 (25,8)	0,001
<b>Valvulopatía moderada o severa</b>			
Estenosis aórtica	102 (5,9)	11 (11,7)	0,023
Insuficiencia aórtica	62 (3,6)	4 (4,3)	0,733
Insuficiencia mitral	150 (8,7)	13 (13,8)	0,087
Insuficiencia tricuspídea	47 (2,7)	7 (7,4)	0,008

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US≥14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1760 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1787.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1735.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1828.

La presencia de enfermedad de tronco coronario o tres vasos fue mayor en los pacientes que presentaron en el seguimiento sangrado mayor (35,9% frente a 20,9%;  $p = 0,002$ ), y estos pacientes se sometieron en el ingreso con mayor frecuencia a revascularización quirúrgica, comparados con los pacientes sin sangrado en el seguimiento (9,4% frente a 3,8%;  $p = 0,008$ ). En relación con el tratamiento percutáneo, el uso de stents farmacoactivos fue menor en estos pacientes. (Tabla 44).

**Tabla 44. Variables angiográficas y modo de revascularización /reperfusión coronaria en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	No (n=1780)	Sí (n=96)	P
Coronariografía	1461 (82,1)	78 (81,3)	0,837
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	305 (20,9)	28 (35,9)	0,002
Acceso radial <sup>5</sup>	1056 (59,3)	40 (41,7)	0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	1092 (61,3)	59 (61,5)	0,983
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	770 (80,4)	111 (66,1)	0,001
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	68 (3,8)	9 (9,4)	0,008
Reperfusion farmacologica (fibrinolíticos)	60 (3,4)	4 (4,2)	0,676
Inhibidores glicoproteina IIB/IIIA <sup>5</sup>	241 (16,6)	15 (19,2)	0,542

*Datos expresados como número y porcentaje (%).*

<sup>5</sup>*Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N = 1540.*

<sup>5a</sup>*Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N= 1126*

El tratamiento al alta fue diferente entre los pacientes con sangrado en el seguimiento con respecto a los que no presentaron dicho evento. La prescripción de nuevos antiagregantes al alta fue menor en estos pacientes (7,1% frente a 17,6%;  $p=0,013$ ) mientras que la indicación de anticoagulación crónica fue mayor (29,8% frente a 15,6%;  $p<0,001$ ). También se prescribieron más diuréticos al alta en estos pacientes (50,0% frente a 38,6%;  $p=0,036$ ). (Tabla 45).

**Tabla 45. Tratamiento médico al alta en función de la presencia de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	No (n=1780)	Sí (n=96)	P
<i>Tratamiento médico al alta</i>			
Ácido acetil-salicílico	1587 (91,6)	77 (91,7)	0,994
Clopidogrel	1147 (67,5)	60 (71,4)	0,449
Ticagrelor o Prasugrel	300 (17,6)	6(7,1)	0,013
Anticoagulantes orales	265 (15,6)	25 (29,8)	0,001
Betabloqueantes	1504 (88,5)	79 (94)	0,115
IECAs o ARA II	1483 (87,2)	72 (85,7)	0,684
Antagonistas aldosterona	279 (16,4)	17 (20,2)	0,357
Diuréticos	656 (38,6)	42 (50,0)	0,036
Estatinas	1594 (93,8)	79 (94,0)	0,917

*Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II.*

### *B) Factores predictores de sangrado mayor en el seguimiento*

Se realizó un análisis de riesgos de regresión de Cox univariado para evaluar los factores asociados a sangrado mayor en el seguimiento. Tal y como se muestra en la tabla 46, de las 69 variables evaluadas en el análisis univariante, 35 se asociaron con la presencia de sangrado mayor en el seguimiento. El SCA tipo 2 no fue predictor del evento (HR 1,194; IC 95% 0,689-2,042; p=0,518). Son factores predictores de sangrado mayor en el seguimiento, entre otros, la edad, la presencia de hipertensión arterial o antecedentes de fibrilación auricular/flúter. El antecedente de sangrado mayor previo tampoco fue predictor de sangrado mayor en el seguimiento. No hubo predictores de sangrado en el electrocardiograma. La Tensión Arterial Sistólica al ingreso fue predictora de sangrado junto con la enfermedad renal o la presencia de troponina positiva al ingreso. La hemoglobina también fue variable predictora, de la misma forma que los signos de insuficiencia cardiaca al ingreso. En relación al tratamiento (tanto intrahospitalario como

al alta) el acceso no radial y la cirugía de revascularización coronaria fueron predictores de sangrado. Además, la prescripción al alta de ticagrelor/prasugrel o anticoagulación también fueron predictores de sangrado en el seguimiento.

**Tabla 46. Análisis univariable de riesgos proporcionales de COX para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento**

Variables	Sangrado mayor seguimiento		
	HR	IC 95%	P
SCA tipo 2	1,194	0,698-2,042	0,518
Edad (años)	1,051	1,032-1,070	<0,001
Sexo (varón)	0,941	0,600-1,476	0,792
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	0,956	0,914-1,001	0,055
Diabetes Mellitus	1,353	0,907-2,020	0,139
Hipertensión	2,241	1,271-3,950	0,005
Dislipemia	0,933	0,617-1,410	0,741
Tabaquismo	0,568	0,344-0,939	0,027
Cardiopatía isquémica	0,908	0,592-1,393	0,659
Insuficiencia cardíaca	1,913	0,963-3,803	0,064
Enfermedad cerebrovascular	1,817	1,062-3,190	0,029
Arteriopatía periférica	1,710	0,888-3,293	0,108
Fibrilación auricular/flúter auricular	2,661	1,751-4,044	<0,001
Revascularización coronaria percutánea previa	0,794	0,481-1,313	0,369
Revascularización coronaria quirúrgica previa	1,405	0,651-3,033	0,387
Sangrado mayor previo	1,376	0,505-3,749	0,532
Neoplasia maligna	0,891	0,327-2,427	0,822
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,025	1,199-3,421	0,008
<b>Signos y síntomas al ingreso</b>			
Dolor torácico	0,598	0,377-0,950	0,029
Disnea	1,944	1,036-3,645	0,038
Otros síntomas	1,475	0,822-2,647	0,192
Parada cardiorrespiratoria previa al ingreso	0,583	0,081-4,179	0,591
Tensión arterial sistólica (x mmHg)	0,990	0,982-0,998	0,011
Frecuencia cardíaca (x latido/minuto)	1,007	1,000-1,015	0,050
Crepitantes pulmonares	3,369	2,244-5,060	<0,001

<b>Sangrado mayor seguimiento</b>			
<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Tercer ruido	2,327	0,946-5,732	0,066
Edemas en miembros inferiores	2,066	1,407-3,980	0,030
<b><i>Hallazgos en electrocardiograma al ingreso<sup>1</sup></i></b>			
Bloqueo de rama izquierda o marcapasos	1,334	0,618-2,881	0,463
Presencia de ondas Q	1,208	0,740-1,973	0,450
Elevación del segmento ST	1,240	0,798-1,927	0,339
Elevación transitoria del segmento ST	1,117	0,353-3,535	0,850
Descenso del segmento ST	1,403	0,877-2,242	0,158
Ondas T simétricas negativas	1,297	0,744-2,261	0,359
Cambios dinámicos en electrocardiograma	1,197	0,802-1,786	0,380
<b><i>Radiografía de tórax<sup>2</sup></i></b>			
Cardiomegalia	1,721	1,097-2,700	0,018
Congestión pulmonar	2,548	1,630-3,982	<0,001
KILLIP al ingreso >1	3,207	2,144-4,797	<0,001
<b><i>Escalas de riesgo</i></b>			
GRACE intrahospitalario (puntos)	1,009	1,006-1,011	<0,001
GRACE a los 6 meses (puntos)	1,013	1,009-1,016	<0,001
CRUSADE (puntos)	1,035	1,023-1,047	<0,001
<b><i>Parámetros de laboratorio al ingreso<sup>3</sup></i></b>			
Creatinina sérica (mg/dL)	1,433	1,154-1,780	0,001
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,978	0,970-0,987	<0,001
Tasa de filtrado glomerular(CKD-EPI)<60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2,659	1,781-3,969	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,763	0,697-0,834	<0,001
Hematocrito (%)	0,902	0,872-0,933	<0,001
Troponina T positiva	2,857	1,552-5,261	<0,001
<b><i>Hallazgos/variables ecocardiográficos<sup>4</sup></i></b>			
Fracción eyección ventrículo izquierdo	0,970	0,956-0,985	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda<40%	2,645	1,662-4,210	<0,001
<b>Valvulopatía moderada o severa</b>			
Estenosis aórtica	2,263	1,206-4,247	0,011
Insuficiencia aórtica	1,316	0,483-3,583	0,591

Sangrado mayor seguimiento			
Variables	HR	IC 95%	P
Insuficiencia mitral	1,935	1,077-3,477	0,027
Insuficiencia tricuspídea	2,916	1,350-6,301	0,006
<b>Tratamiento invasivo y procedimiento de revascularización<sup>5</sup></b>			
Coronariografía	0,831	0,498-1,387	0,479
Enfermedad de tronco o tres vasos <sup>5</sup>	2,215	1,394-3,518	0,001
Acceso no radial <sup>5</sup>	2,511	1,610-3,197	<0,001
Revascularización coronaria percutánea <sup>5</sup>	0,960	0,572-1,611	0,877
Uso de stents farmacoactivos <sup>5a</sup>	1,290	0,866-1,922	0,211
Cirugía de revascularización coronaria <sup>5</sup>	2,781	1,385-5,583	0,004
Reperusión farmacológica (fibrinolíticos)	1,328	0,488-3,614	0,579
Inhibidores glicoproteína IIB/IIIA <sup>5</sup>	1,132	1,132-1,988	0,666
<b>Tratamiento médico al alta</b>			
Ácido acetil-salicílico	0,946	0,436-2,051	0,888
Clopidogrel	1,107	0,689-1,781	0,674
Ticagrelor o Prasugrel	0,384	0,167-0,881	0,024
Anticoagulantes orales	2,336	1,464-3,730	<0,001
Betabloqueantes	1,883	0,762-4,649	0,170
IECAs o ARA II	0,875	0,475-1,612	0,668
Antagonistas aldosterona	1,359	0,798-2,314	0,259
Diuréticos	1,684	1,075-2,528	0,022
Estatinas	1,047	0,424-2,585	0,921

Los datos se expresan como HR (HazardRatio) e Intervalo de confianza (95%).CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/mlIECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonistas receptores de aldosterona II.

<sup>1</sup>Del total de pacientes de los que se dispone el electrocardiograma (Bien por disposición del trazado electrocardiográfico o de su descripción en el informe). N=1760 (excepto variable bloqueo de rama izquierda o marcapasos con N=1901 descrita en Historia clínica).

<sup>2</sup>Del total de pacientes que se realiza radiografía de tórax y está disponible para su evaluación posterior. N=1787.

<sup>3</sup>Del total de pacientes de los que disponemos analítica al ingreso. N=1735.

<sup>4</sup>Del total de pacientes de los que disponemos ecocardiografía. N=1828.

<sup>5</sup>Del total de pacientes sometidos a coronariografía. N=1540.

<sup>5a</sup>Del total de pacientes tratados mediante angioplastia percutánea con implante de stent. N=1126.



En el modelo multivariado se incluyeron aquellas variables asociadas al evento de forma estadísticamente significativa y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. En este análisis de riesgos de regresión de Cox multivariante los factores predictores independientes de sangrado mayor en el seguimiento fueron la edad (por año; HR = 1,027; IC95%, 1,004-1,051; p = 0,022), la fibrilación/flúter auricular (HR = 1,837; IC95% 1,140-2,960; p = 0,012), la Tensión Arterial Sistólica (por mmHg; HR = 0,992; IC95% 0,984-1,000; p = 0,044), el Killip al ingreso >1 (HR = 1,871; IC95% 1,183-2,959; p = 0,007), la troponina positiva (HR = 2,170; IC95% 1,128-4,174; p = 0,020) y la hemoglobina (por gr/dl HR 0,859; IC95% 0,766-0,962; p = 0,008). El SCA tipo 2 no fue predictor del sangrado en el seguimiento (HR = 0,672; IC95% 0,347-1,300; p = 0,237). (Tabla 47). Este último dato se repitió en el análisis multivariado incluyendo datos ecocardiográficos (HR = 0,661; IC95% 0,324-1,335; p = 0,248). Ningún dato ecocardiográfico fue factor predictor independiente de sangrado en el seguimiento.

**Tabla 47. Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento**

Sangrado mayor seguimiento						
Variables	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SCA tipo 2	1,194	0,698-2,042	0,518	0,672	0,347-1,300	0,237
Edad (años)	1,051	1,032-1,070	<0,001	1,027	1,004-1,051	0,022
Sexo (varón)	0,941	0,600-1,476	0,792	0,626	0,374-1,048	0,075
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	0,956	0,914-1,001	0,055	1,116	0,718-1,734	0,626
Diabetes Mellitus	1,353	0,907-2,020	0,139	1,116	0,718-1,734	0,626
Hipertensión	2,241	1,271-3,950	0,005	1,498	0,814-2,757	0,194
Tabaquismo	0,568	0,344-0,939	0,027	0,983	0,543-1,779	0,956
Insuficiencia cardiaca	1,913	0,963-3,803	0,064	1,608	0,502-2,274	0,865
Enfermedad cerebrovascular	1,817	1,062-3,190	0,029	1,135	0,635-2,030	0,669
Arteriopatía periférica	1,710	0,888-3,293	0,108	0,878	0,397-1,945	0,749
Fibrilación auricular/flúter auricular	2,661	1,751-4,044	<0,001	1,837	1,140-2,960	0,012
Sangrado mayor previo	1,376	0,505-3,749	0,532	0,742	0,261-2,107	0,575
Neoplasia maligna	0,891	0,327-2,427	0,822	0,737	0,266-2,042	0,557
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,025	1,199-3,421	0,008	1,296	0,740-2,269	0,364
Tensión arterial sistólica (x mm/Hg)	0,990	0,982-0,998	0,011	0,992	0,984-1,000	0,044
Frecuencia cardiaca (x latido/minuto)	1,007	1,000-1,015	0,050	1,001	0,992-1,009	0,906
KILLIP al ingreso >1	3,207	2,144-4,797	<0,001	1,871	1,183-2,959	0,007
CRUSADE (puntos)	1,035	1,023-1,047	<0,001	0,336	0,938-1,022	0,979
Troponina positiva	2,857	1,552-5,261	<0,001	2,170	1,128-4,174	0,020
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,978	0,970-0,987	<0,001	0,997	0,986-1,008	0,554
Hemoglobina (g/dL)	0,763	0,697-0,834	<0,001	0,859	0,766-0,962	0,008

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%) y HR (Hazard ratio) e intervalo de confianza (95%). CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Troponina positiva = niveles de TnT-US $\geq$ 14 pg/ml y niveles de TnT no ultrasensible >0,035 ng/ml Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardiaca previa, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, fibrilación/flúter auricular, sangrado mayor previo, neoplasia, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, Killip>1, troponina positiva, Tasa de filtrado glomerular por CKEPI, Hemoglobina, SCA tipo 2.

Separando ambas poblaciones en función del tipo del SCA los factores predictores de sangrado mayor en el seguimiento fueron distintos. En el SCA tipo 1 fueron la edad (HR = 1,032; IC95%, 1,006-1,058;  $p < 0,016$ ), la fibrilación auricular (HR = 1,759; IC95%, 1,047-2,955;  $p < 0,033$ ), la tensión arterial sistólica (HR = 0,991; IC95%, 0,982-1,000;  $p < 0,041$ ) y la insuficiencia cardiaca (killip > de 1) (HR = 1,759; IC95%, 1,063-2,908;  $p < 0,028$ ) y la hemoglobina (HR = 0,870; IC95%, 0,766-0,988;  $p < 0,032$ ) y en el SCA tipo 2 fue el índice de masa corporal (HR = 0,859; IC95%, 0,746-0,990;  $p = 0,036$ ) y la hemoglobina (HR = 0,901; IC95%, 0,841-0,965;  $p < 0,003$ ).

## **6.4. VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y 2**

### **6.4.1. Población de estudio y niveles de troponina T ultrasensible**

En nuestro centro la determinación de TnT-US estuvo disponible a partir del 1 de octubre de 2011. Desde esta fecha hasta la fecha final del periodo de inclusión (31 de enero de 2015), un total de 1553 pacientes con SCA ingresaron en nuestro hospital, de los cuales 1331 (86%) fueron SCA tipo 1 y 222 (14%), SCA tipo 2. Del total de pacientes con SCA tipo 1 ingresados durante este periodo, 12 (0,9%) fueron excluidos por tener valores perdidos de TnT-US y otros 12 pacientes (0,9%) por pérdida durante el seguimiento. Respecto a los ingresados con SCA tipo 2, 4 pacientes (1,8%) fueron excluidos por pérdida del seguimiento. Finalmente, la población de estudio con la que se evaluó el valor pronóstico de la TnT-US la constituyeron 1307 pacientes con SCA tipo 1 y 218 SCA tipo 2.

Los niveles de TnT-US en los pacientes con SCA tipo 1 fueron 57 [18-267] pg/mL. Un total de 1077 (80,9%) pacientes tuvieron niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/mL. Los niveles de TnT-US en los pacientes con SCA tipo 2 fueron 29 [13-79] pg/mL. Un total de 159 (72%) pacientes tuvieron niveles de TnT-US  $\geq 14$  pg/mL. Los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1 fueron mayores que en pacientes con SCA tipo 2 ( $p < 0,001$ ).

### 6.4.2. Niveles de troponina T ultrasensible y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1

#### *A) Descripción de niveles de troponina T ultrasensible en función del evento combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1*

En esta subpoblación de pacientes en la era de las TnT-US, durante el periodo de seguimiento del estudio tuvo lugar un total de 253(19%) evento combinado en el seguimiento. La tabla 48 muestra de forma detallada los diferentes tipos de eventos que conforman el evento combinado.

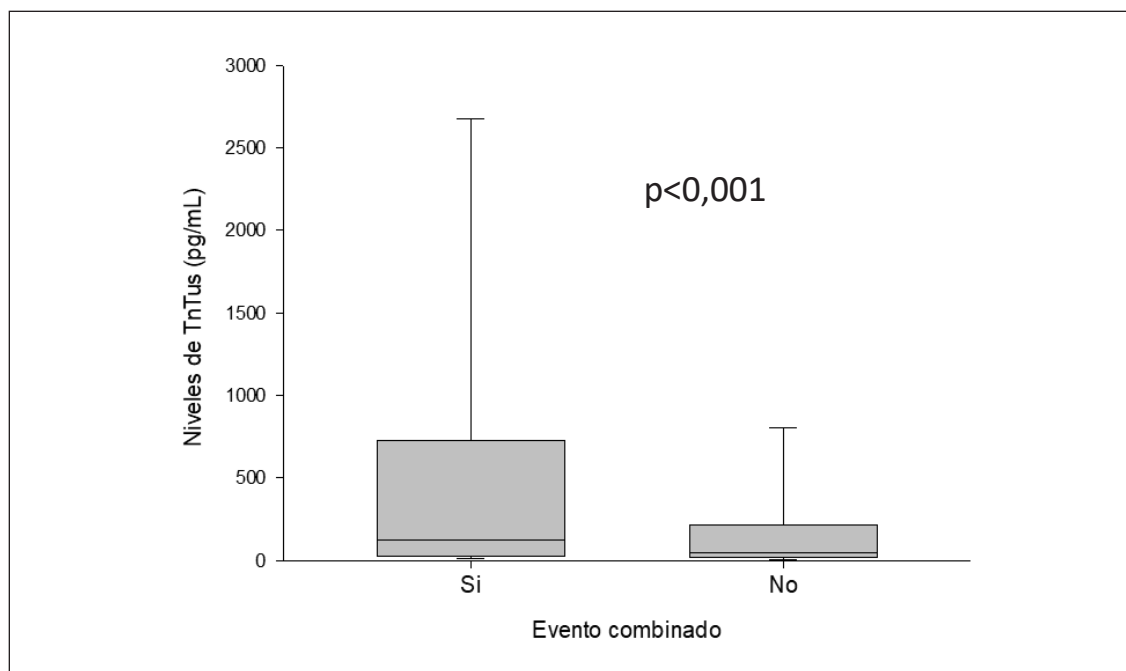
**Tabla 48. Eventos al año de seguimiento en población con SCA tipo 1 en la era de TnT-US**

Eventos seguimiento	N = 1307
Evento combinado	253 (19)
Mortalidad total	150 (12)
Infarto de miocardio no fatal	100 (7,7)
Ictus/AIT	34 (2,6)

*Datos expresados como número y porcentaje (%). AIT: Accidente isquémico transitorio.*

Los pacientes que experimentaron evento combinado en el seguimiento presentaron niveles de TnT-US más elevados (125 pg/mL [28-723] frente a 49 pg/mL [16-214],  $p < 0,001$ . (Figura 11).

**Figura 11. Distribución de los niveles de TnT-US según la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1**



Datos expresados como mediana  $\pm$ desviación estándar. Datos expresados en pg/mL.

Entre los eventos adversos en el seguimiento, tanto el evento combinado como la mortalidad fueron significativamente más frecuentes en pacientes con TnT-US  $\geq 14$  pg/mL, manteniéndose la tendencia en el resto de eventos que componen el evento combinado, como detalla la tabla 49.

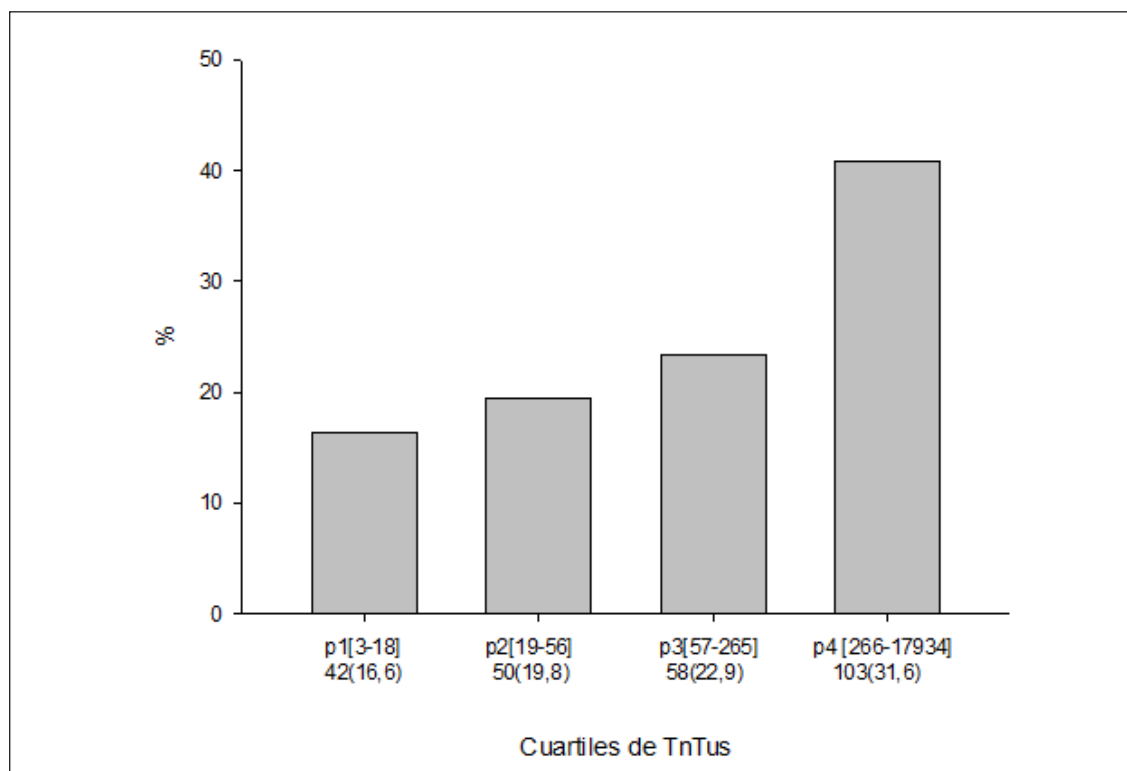
**Tabla 49. Eventos adversos en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1 según de la presencia de TnT-US  $\geq 14$  pg/ml**

Variables eventos seguimiento	TnT-US $\geq 14$ pg/ml		
	No (n=254)	Sí (n=1077)	P
Evento combinado seguimiento	28 (11,6)	224 (21)	0,001
Mortalidad	8 (3,3)	141 (13,2)	<0,001
Infarto de miocardio no fatal	19 (7,9)	81 (7,6)	0,880
Ictus/AIT	2 (0,8)	17 (1,6)	0,370

Datos expresados como número y porcentaje (%).AIT: Accidente isquémico transitorio.

Por otro lado, el análisis por cuartiles de TnT-US mostró un aumento progresivo de la frecuencia de eventos adversos al aumentar los niveles de TnT-US (Figura 12).

**Figura 12. Evento combinado en el seguimiento en función de TnT-US por cuartiles en pacientes con SCA tipo 1**

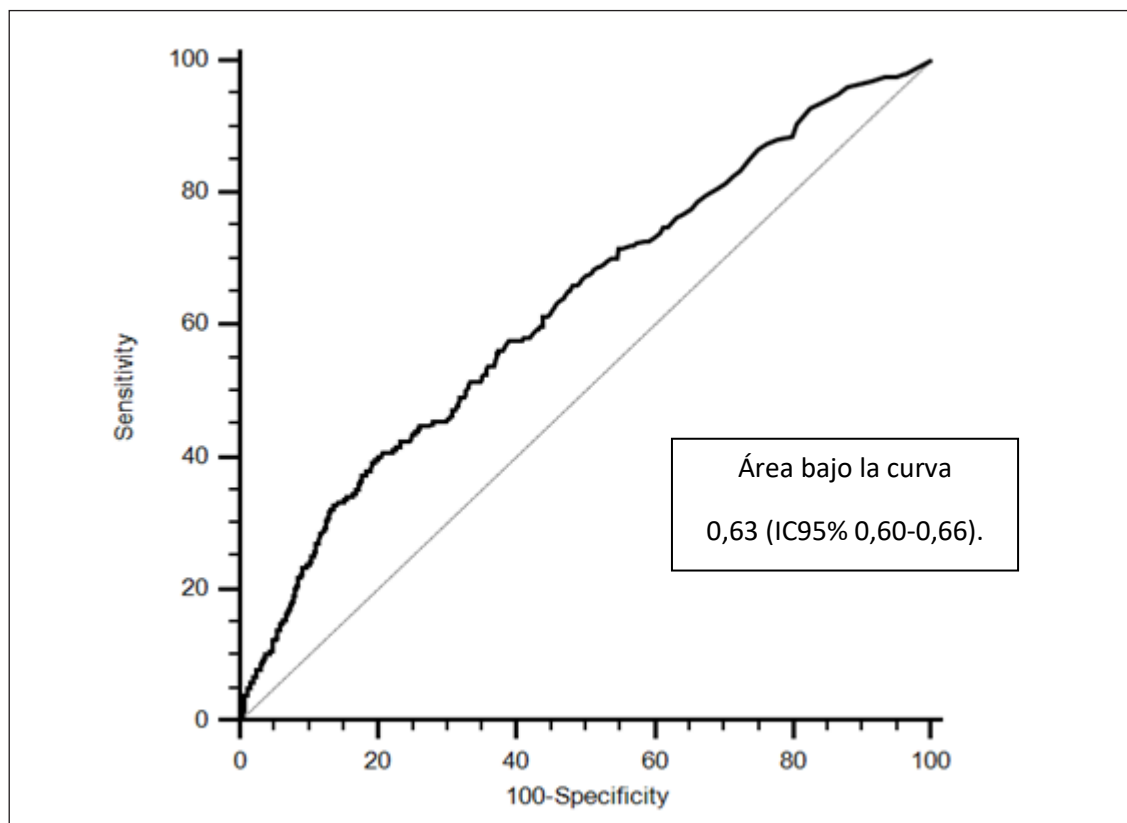


Datos divididos por cuartiles y expresados como [pg/ml] y número (porcentaje). p=cuartil.

### *B) Análisis de discriminación de los niveles de troponina T ultrasensible en pacientes con SCA tipo 1*

En los pacientes con SCA tipo 1, los niveles de TnT-US mostraron una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento. La figura 13, muestra la curva ROC para la predicción de este evento en base a los niveles de TnT-US, siendo el área bajo la curva resultante de 0,63 (IC95% 0,60-0,66).

**Figura 13. Curva ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1**



La Tabla 50 muestra las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (TnT-US  $\geq$  281 pg/mL); así como el de los niveles de TnT-US  $\geq$  14 pg/mL que corresponden al percentil 99 de la población general sana.

**Tabla 50. Puntos de corte ROC de TnT-US para predecir el evento combinado al año de seguimiento en la población con SCA tipo 1**

Niveles de TnT-US	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
$\geq$ 281 pg/ml	41 (35-47)	79 (77-82)	31 (26-37)	85 (83-87)
$\geq$ 14 pg/mL	88 (84-92)	22 (20-25)	21 (19-24)	89 (84-92)

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo. IC = intervalo confianza 95%.

### 6.4.3. Niveles de troponina T ultrasensible y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2

#### A) Descripción de niveles de troponina T ultrasensible según la presencia del evento combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2

Desde el inicio de la TnT-US hasta la fecha final del periodo de inclusión (31 de enero de 2015), un total 222 pacientes con SCA tipo 2 fueron incluidos, de los que 4 (1,8%) fueron excluidos por pérdida del seguimiento. Finalmente, la población de estudio con la que se evaluó el valor pronóstico de la TnT-US la constituyeron 218 pacientes con SCA tipo 2.

La tabla 51 muestra de forma detallada los diferentes tipos de eventos en el seguimiento de pacientes con SCA tipo 2. De forma análoga a los pacientes con SCA tipo 1, la muerte fue el evento más frecuente al año de seguimiento mientras que el ictus/AIT fue el menos frecuente.

**Tabla 51. Eventos adversos en pacientes con SCA tipo 2 y TnT-US**

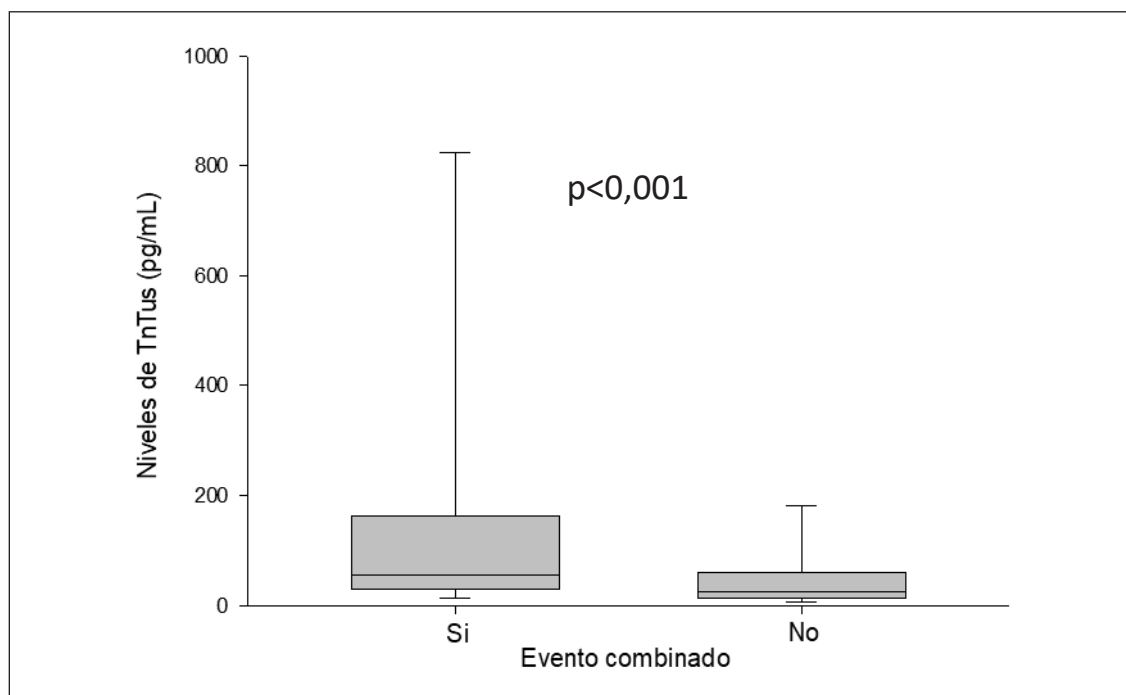
Variables	N = 218
Evento combinado	48 (22)
Mortalidad total	35 (16)
Infarto de miocardio no fatal	12 (5,5)
Ictus/AIT	5 (2,3)

*Datos expresados como número y porcentaje (%).AIT: Accidente isquémico transitorio.*

Los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos presentaron niveles de TnT-US más elevados (54 pg/mL [29-169] frente a 24 pg/mL [12-60],  $p < 0,001$ . (Figura 14).



**Figura 14. Niveles de TnT-US en función de la presencia de evento combinado en pacientes con SCA tipo 2**



Datos expresados como mediana  $\pm$  desviación estándar. Datos expresados en pg/mL.

El evento combinado en el seguimiento y la mortalidad total fueron más frecuentes en pacientes con TnT-US  $\geq 14$  pg/mL con una mayor tendencia también del Infarto no fatal y del ictus en esos pacientes, como vemos en la Tabla 52.

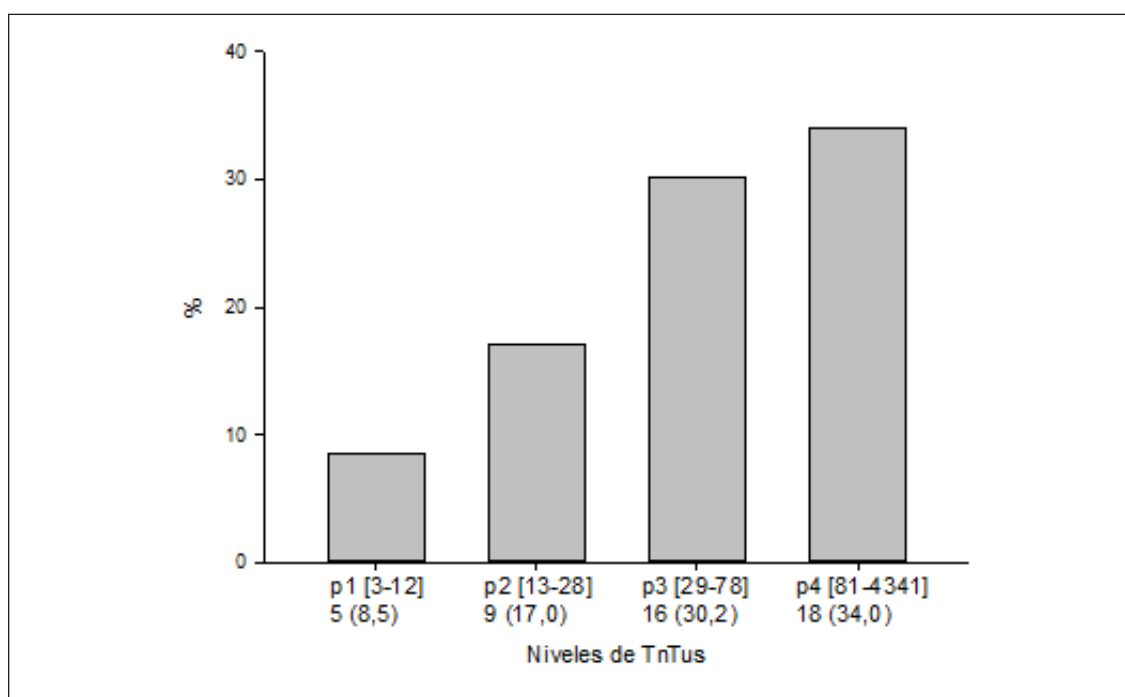
**Tabla 52. Eventos adversos en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2 en función de la presencia de TnT-US  $\geq 14$  pg/mL**

Variables	TnT-US $\geq 14$ pg/ml		P
	No (n=59)	Sí (n=159)	
Evento combinado seguimiento	5 (8,5)	43 (27)	0,003
Mortalidad	2 (3,4)	33 (20,8)	0,002
Infarto de miocardio no fatal	2 (3,4)	10 (6,3)	0,404
Ictus /AIT	1 (1,7)	4 (2,5)	0,719

Datos expresados como número y porcentaje (%).AIT: Accidente isquémico transitorio.

De forma similar a lo que ocurre en los pacientes con SCA tipo 1, el análisis por cuartiles de TnT-US en el SCA tipo 2 mostró un aumento progresivo de la frecuencia de eventos adversos al aumentar los niveles de TnT-US (Figura 15).

**Figura 15. Evento combinado en el seguimiento en función de TnT-US por cuartiles en pacientes con SCA tipo 2**

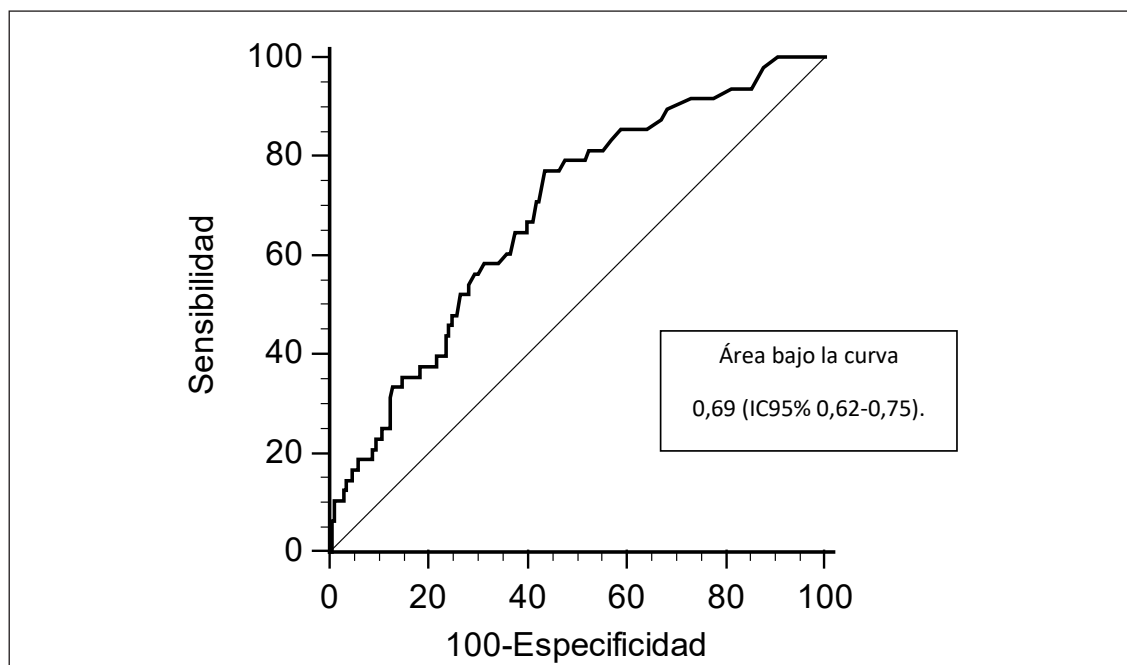


Datos divididos en cuartiles por niveles de TnT-US [pg/ml] y expresados como número (porcentaje).  
p= cuartil.

#### *B) Análisis de discriminación y calibración de los niveles de troponina T ultrasensible en pacientes con SCA tipo 2*

Los niveles de TnT-US mostraron una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento. La figura 16 muestra la curva ROC para la predicción de este evento en base a los niveles de TnT-US, siendo el área bajo la curva resultante de 0,69 (IC95% 0,62-0,75).

**Figura 16. Curva ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 2**



Al igual que en el caso del SCA tipo 1, la tabla 53 muestra las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden en los pacientes con SCA tipo 2 ( $\text{TnT-US} > 28 \text{ pg/mL}$ ) y las características predictivas del punto de corte establecido por nuestro laboratorio,  $\text{TnT-US} \geq 14 \text{ pg/mL}$ .

**Tabla 53. Puntos de corte ROC de TnT-US para predecir el evento combinado al año de seguimiento en la población con SCA tipo 2**

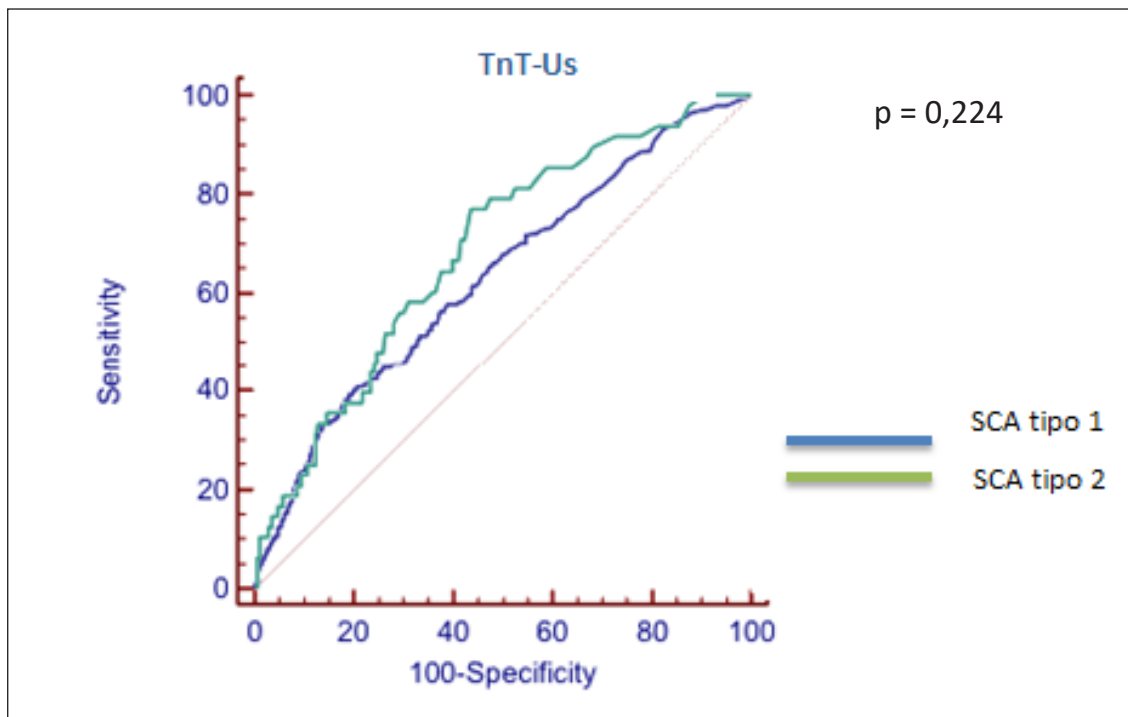
	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
$\geq 28 \text{ pg/ml}$	77 (63-56)	56 (48-64)	33 (25-43)	90 (82-95)
$\geq 14 \text{ pg/mL}$	88 (75-95)	33 (26-41)	37 (20-35)	91 (81-97)

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo. IC = Intervalo de confianza 95%.

#### 6.4.4. Análisis comparativo de la discriminación de los niveles de troponina T ultrasensible para predecir el evento combinado en función del tipo de síndrome coronario agudo

Se analizaron las curvas ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a los niveles de TnT-US en ambos tipos de SCA y en ambos grupos, los niveles de TnT-US mostraron una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento, sin encontrarse diferencias significativas en las mismas en función del SCA. Área bajo la curva en SCA tipo 1 [0,63 (IC95% 0,60-0,66)] frente a SCA tipo 2 [0,69 (IC95% 0,62-0,75)];  $p = 0,224$ . (Figura 17).

**Figura 17. Comparativa de curvas ROC para la predicción de evento combinado en base a los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 1 y SCA tipo 2**



## **6.5. VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA GRACE EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

### **6.5.1. Población de estudio y puntuación GRACE**

El uso de la escala GRACE está claramente establecida para la evaluación del riesgo de muerte hospitalaria y de mortalidad a los 6 meses en pacientes con SCA tipo 1 con y sin elevación del segmento ST, sin embargo, no ocurre lo mismo en el caso del SCA tipo 2 donde los resultados son escasos y muy variados entre las series.

Analizamos la relación entre la puntuación de la escala GRACE y el evento combinado en nuestros pacientes con SCA tipo 1 y la comparamos con la relación entre la escala GRACE y el evento combinado en el caso del SCA tipo 2.

Para el análisis de GRACE y SCA, del total de pacientes ingresados durante nuestro periodo de estudio con SCA tipo 1 (1619 pacientes), 21 pacientes (1,3%) fueron excluidos por pérdidas en el seguimiento tras el alta hospitalaria y 8 pacientes (0,5%) fueron excluidos por falta de datos para el cálculo del GRACE. Respecto a los pacientes ingresados por SCA tipo 2 (278 pacientes) 1 paciente fue excluido por pérdidas en el seguimiento (0,35%) y en 9 pacientes no se pudo calcular la escala GRACE (3,2%). Finalmente, la población de estudio con la que se evaluó el valor pronóstico de la escala GRACE estuvo constituida por 1590 pacientes con SCA tipo 1 y 268 pacientes con SCA tipo 2.

En pacientes con SCA tipo 1 la puntuación media de la escala GRACE para mortalidad e IAM en el seguimiento fue de  $170 \pm 52$  puntos y un tercio de los pacientes con SCA tipo 1 tuvieron una escala GRACE mayor de 189 puntos.

En pacientes con SCA tipo 2 la puntuación media de la escala GRACE para mortalidad e IAM en el seguimiento  $157 \pm 53$  puntos. La escala GRACE fue mayor en el SCA tipo 1 comparado con el SCA tipo 2 ( $p < 0,001$ ).

### 6.5.2. Puntuación GRACE y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1

#### *A) Descripción de la escala GRACE en función del evento combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1*

Durante el periodo de seguimiento del estudio, un total de 296 (18,6%) eventos clínicos adversos (evento combinado) fueron registrados en pacientes con SCA tipo 1. La tabla 54 muestra de forma detallada los diferentes tipos de eventos.

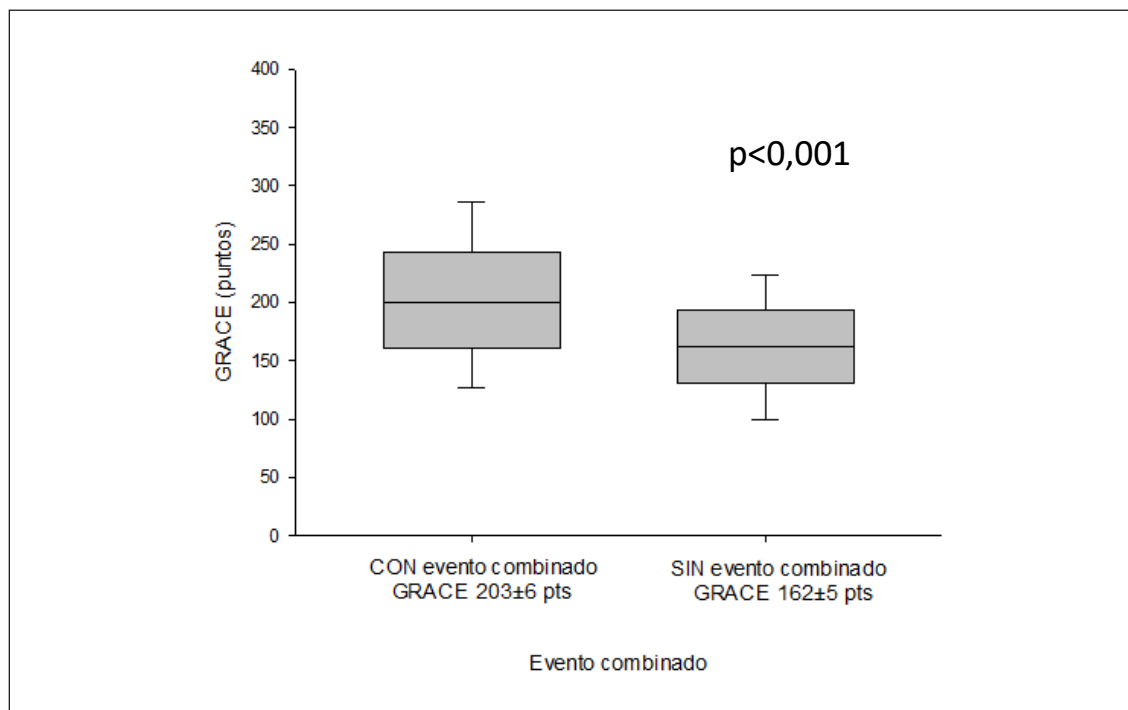
**Tabla 54. Eventos al año de seguimiento en población con SCA tipo 1 y puntuación GRACE**

Eventos seguimiento	N = 1590
Evento combinado	296 (18,6)
Mortalidad total	177 (11,1)
Infarto de miocardio no fatal	119 (7,5)
Ictus/AIT	41 (2,6)

*Datos expresados como número y porcentaje (%).AIT: Accidente isquémico transitorio.*

Los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos en el seguimiento (evento combinado) presentaron escala GRACE más elevada ( $203 \pm 6$  frente a  $162 \pm 5$ ;  $p < 0,001$ ) comparada con los pacientes sin eventos. (Figura 18).

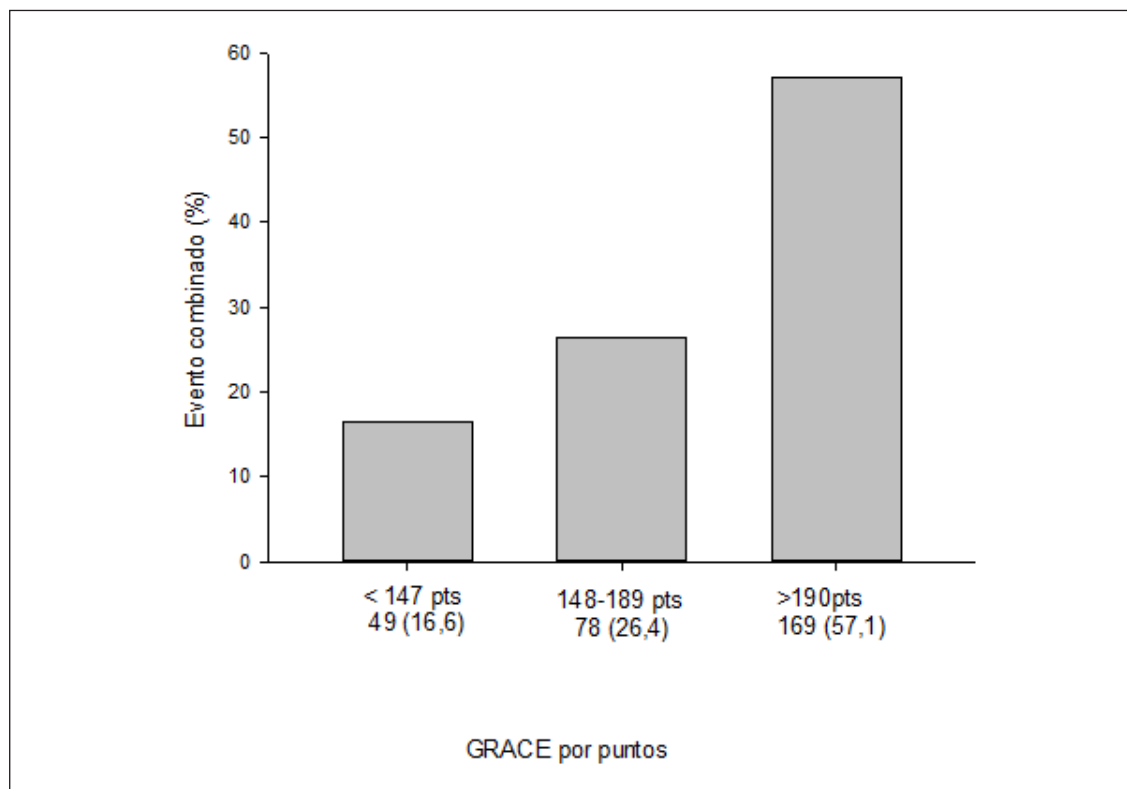
**Figura 18. Distribución de la escala GRACE en función de la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1**



*Datos expresados como mediana  $\pm$ desviación estándar. Pts = puntos.*

Se analizaron los eventos adversos en el seguimiento en función de la puntuación de la escala GRACE dividida por terciles. Se objetivó un aumento progresivo de la frecuencia de evento combinado en el seguimiento al aumentar la puntuación GRACE. (Figura 19).

**Figura 19. Evento combinado en el seguimiento en función de la escala GRACE por terciles en pacientes con SCA tipo 1**



Datos expresados como GRACE (por puntos) y porcentaje.

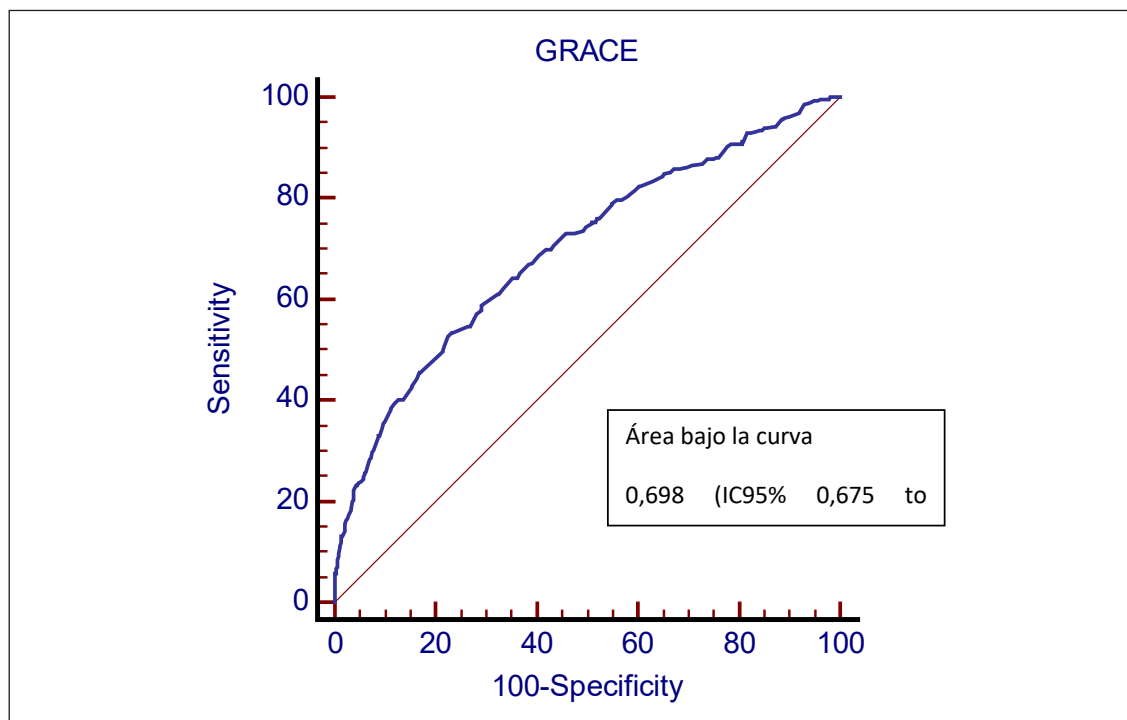
En estos pacientes, la utilización de una estrategia invasiva mostró una relación inversamente proporcional con el riesgo de los pacientes, establecido según la escala GRACE (no realización de coronariografía  $188,5 \pm 56,8$  frente a coronariografía  $168,4 \pm 52$ ,  $p = 0,001$ ).

#### *B) Análisis de discriminación de la escala GRACE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1*

En los pacientes con SCA tipo 1, la escala GRACE mostró una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento. La figura 20 muestra la curva ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la puntuación GRACE, siendo el área bajo la curva resultante de 0,698 (IC95% 0,675 to 0,721).



**Figura 20. Curva ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1**



Las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden ( $GRACE > 197$  puntos) son las siguientes: Sensibilidad de 53% (IC95%: 48-59), especificidad de 77% (IC95%: 75-79), valor predictivo positivo 35% (IC95%: 31-40) y valor predictivo negativo de 87% (IC95%: 85-89).

### 6.5.3. Puntuación GRACE y evento clínico combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2

#### A) Descripción de la escala GRACE en función del evento combinado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2

Durante el periodo de seguimiento del estudio, un total de 57 (21,3%) eventos clínicos adversos (evento combinado) fueron registrados en esta subpoblación de pacientes con SCA tipo 2. La tabla 55 muestra de forma detallada los diferentes tipos de eventos.

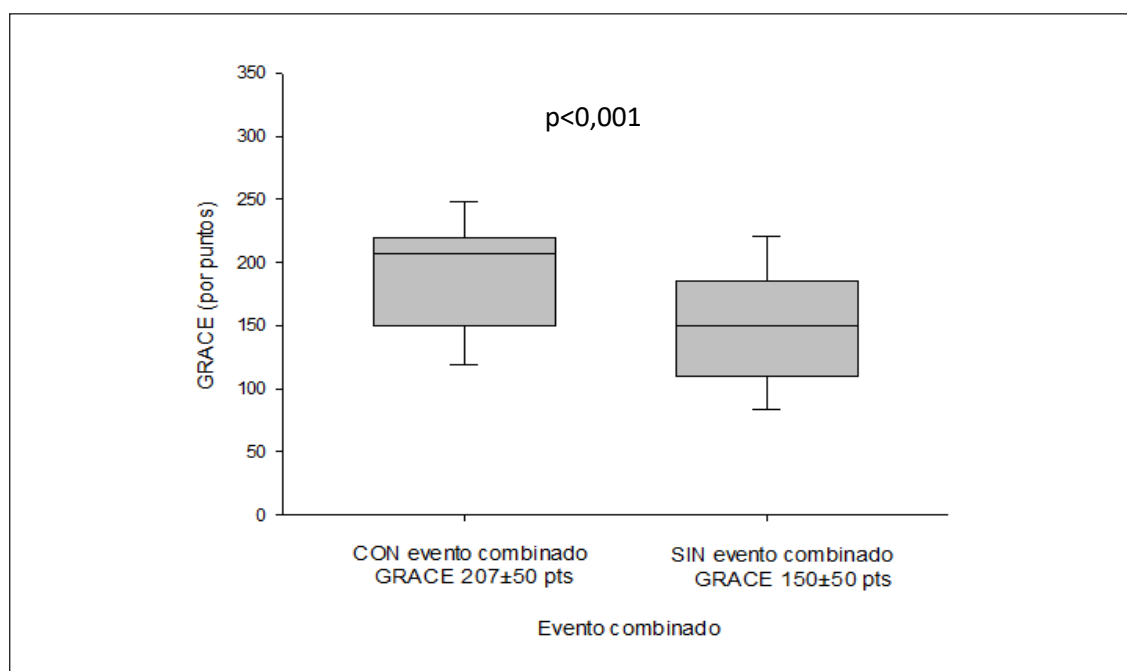
**Tabla 55. Eventos clínicos adversos al año de seguimiento en población con SCA tipo 2 y puntuación GRACE**

Eventos seguimiento	N = 268
Evento combinado	57 (21,3)
Mortalidad total	43 (16,0)
Infarto de miocardio no fatal	15 (5,6)
Ictus/AIT	7 (2,6)

Datos expresados como número y porcentaje (%).AIT: Accidente isquémico transitorio.

Los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos en el seguimiento (evento combinado) presentaron escala GRACE más elevada ( $207 \pm 50$  frente a  $150 \pm 50$ ;  $p < 0,001$ ) comparada con los pacientes sin eventos. (Figura 21).

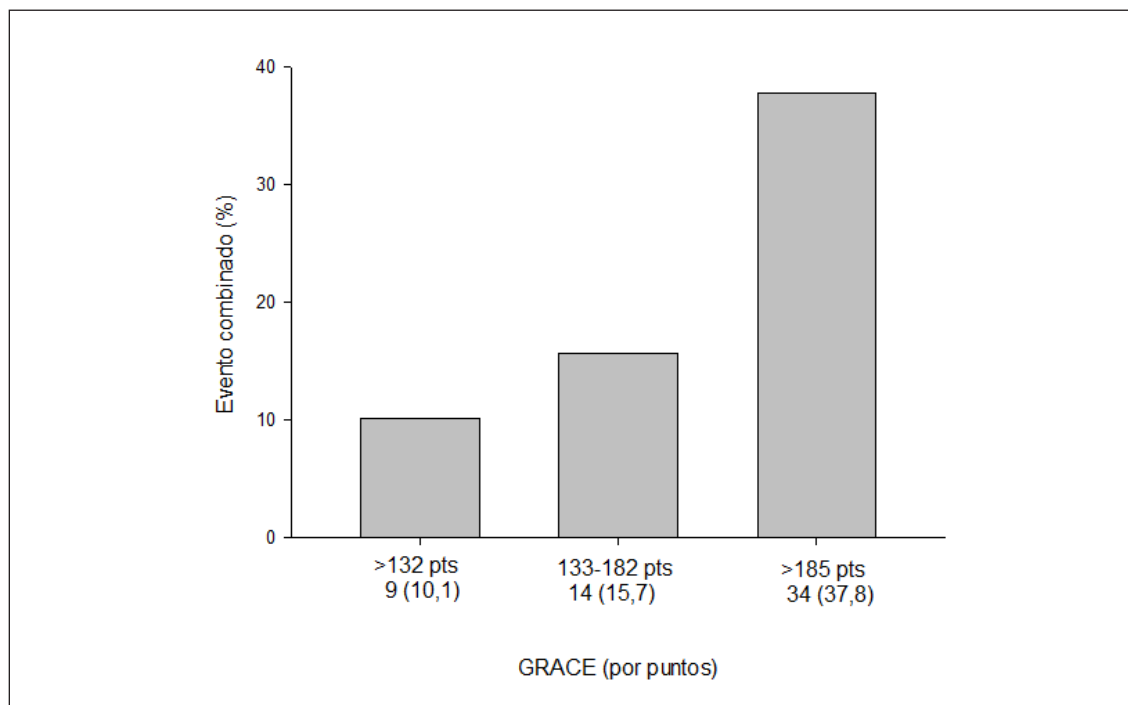
**Figura 21. Distribución de la escala GRACE en función de la presencia de evento combinado en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2**



Datos expresados como mediana  $\pm$  desviación estándar. Pts. = puntos.

El evento combinado fue más frecuente en pacientes con mayor escala GRACE ( $p < 0,001$ ). (Figura 22).

**Figura 22. Evento combinado en el seguimiento en función de la escala GRACE por terciles en pacientes con SCA tipo 2**

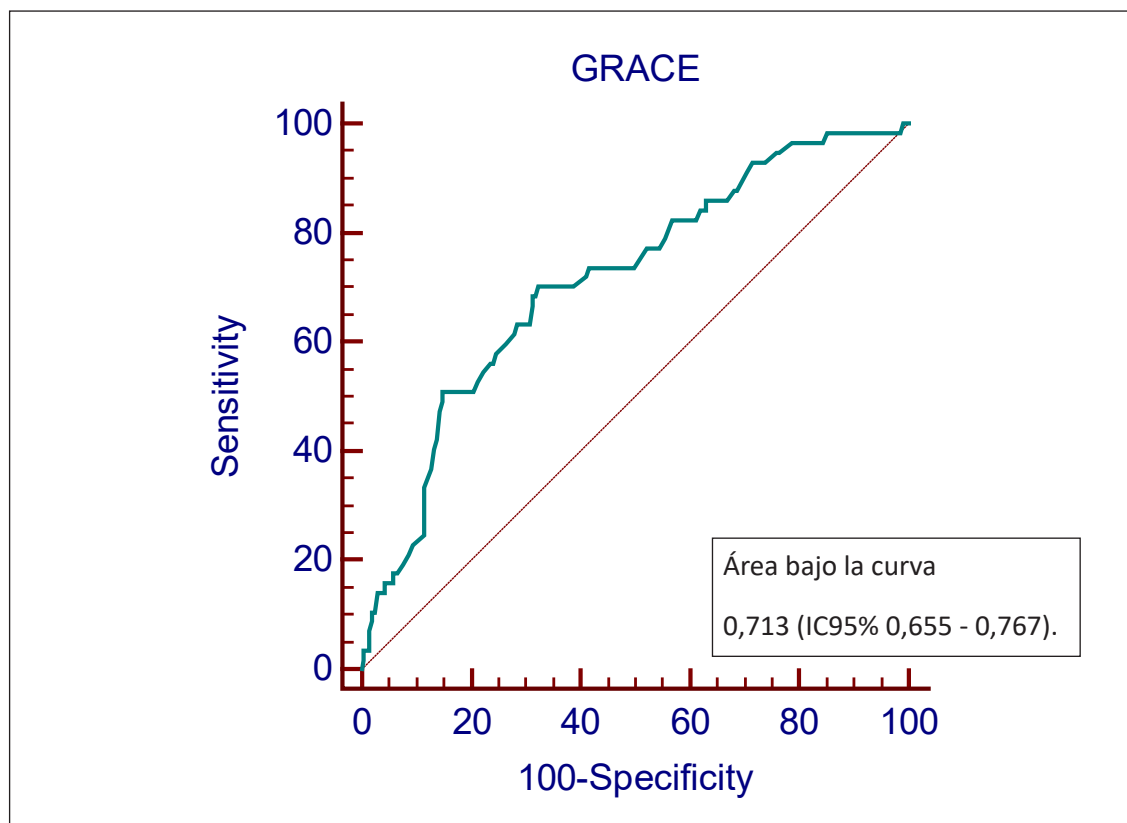


Datos expresados como GRACE (por puntos) y número (porcentaje). Pts. = puntos.

### *B) Análisis de discriminación de la escala GRACE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2*

En los pacientes con SCA tipo 2, la escala GRACE mostró una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento. La figura 23 muestra la curva ROC para la predicción de este evento en base a la puntuación GRACE, siendo el área bajo la curva resultante de 0,713 (IC95% 0,655-0,767).

**Figura 23. Curva ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 2**



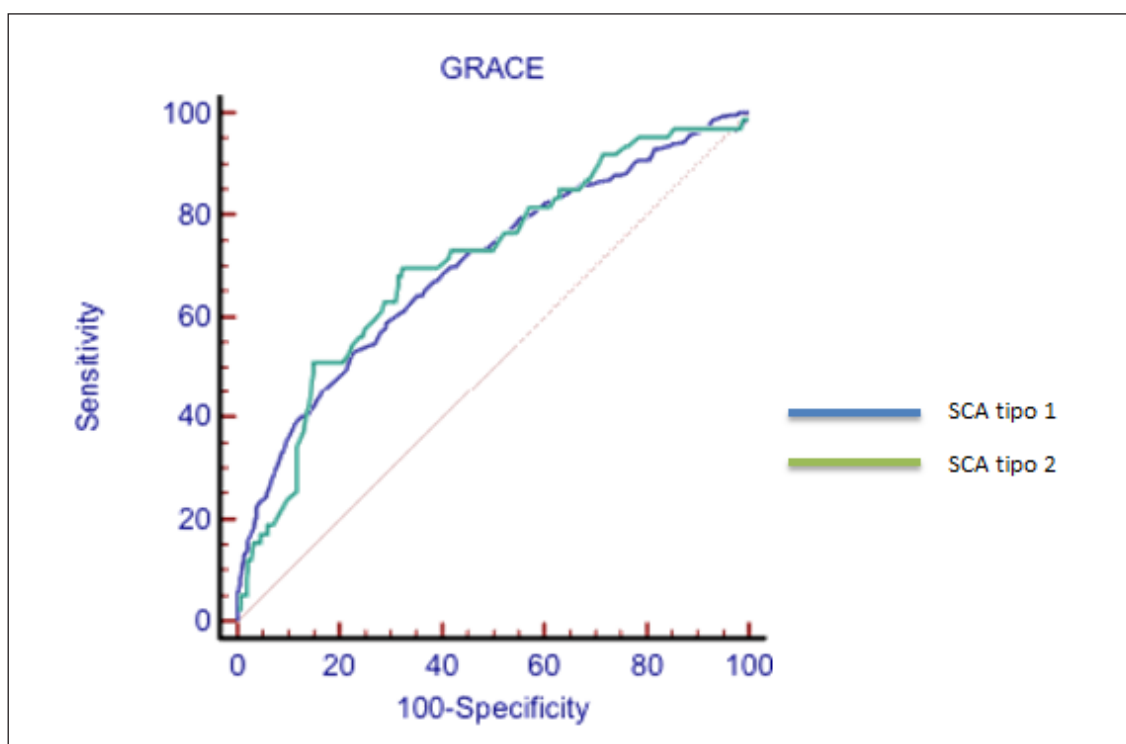
Las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (GRACE > 167 puntos) fueron las siguientes: Sensibilidad de 70% (IC95% 57-82), especificidad de 68% (IC95% 61-74), valor predictivo positivo de 37% (IC95% 16-59) y valor predictivo negativo de 89% (IC95% 74-97).

En estos pacientes, la utilización de una estrategia invasiva mostró una relación directamente proporcional con el riesgo de los pacientes establecido según la escala GRACE (no realización de coronariografía  $170,4 \pm 65,3$  puntos frente a coronariografía  $189,6 \pm 70$  puntos,  $p = 0,028$ ).

#### 6.5.4. Comparación de la capacidad predictiva de la escala GRACE en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2

Se calcularon las áreas bajo la curva de la escala de riesgo GRACE para predicción de evento combinado en cada grupo de SCA. En ambos grupos la escala GRACE mostró una capacidad de discriminación moderada y sin diferencias significativas entre ambas (áreas bajo la curva SCA tipo 1 [0,698 (IC 95% 0,675-0,721)] frente a SCA tipo 2 [0,713 (IC95% 0,655 - 0,767)];  $p = 0,721$ . (Figura 24).

**Figura 24. Comparativa de las curvas ROC para la predicción de evento combinado en el seguimiento en base a la escala GRACE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2**



## **6.6. VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA CRUSADE EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2**

### **6.6.1. Población de estudio y escala CRUSADE**

El uso de la escala CRUSADE está claramente establecida para la evaluación del riesgo de sangrado intrahospitalario en pacientes con SCA tipo 1, sin embargo, no ocurre lo mismo para el SCA tipo 2, donde los resultados son escasos.

Analizamos la relación entre la puntuación de la escala CRUSADE y el evento sangrado mayor en el seguimiento en nuestros pacientes con SCA tipo 1 y lo comparamos con los resultados en el SCA tipo 2.

Para el análisis de CRUSADE y SCA, del total de pacientes ingresados durante nuestro periodo de estudio con SCA tipo 1 (1619 pacientes) 20 pacientes (1,2%) fueron excluidos por pérdidas en el seguimiento y 11 pacientes (0,7%) fueron excluidos por falta de datos para el cálculo de la escala CRUSADE. Respecto a los pacientes ingresados por SCA tipo 2 (278 pacientes), 1 paciente fue excluido por pérdidas en el seguimiento (0,35%) y 5 pacientes fueron excluidos por falta de datos para calcular la escala CRUSADE (1,8%). Finalmente, la población de estudio con la que se evaluó el valor pronóstico de la escala CRUSADE la constituyeron 1588 pacientes con SCA tipo 1 y 277 SCA tipo 2.

En pacientes con SCA tipo 1 la puntuación media de la escala CRUSADE fue de  $30 \pm 16$  puntos. En pacientes con SCA tipo 2 la puntuación media de la escala CRUSADE fue  $41 \pm 19$  puntos. La escala CRUSADE fue mayor en el SCA tipo 2 comparado con el SCA tipo 1 ( $p < 0,001$ ).

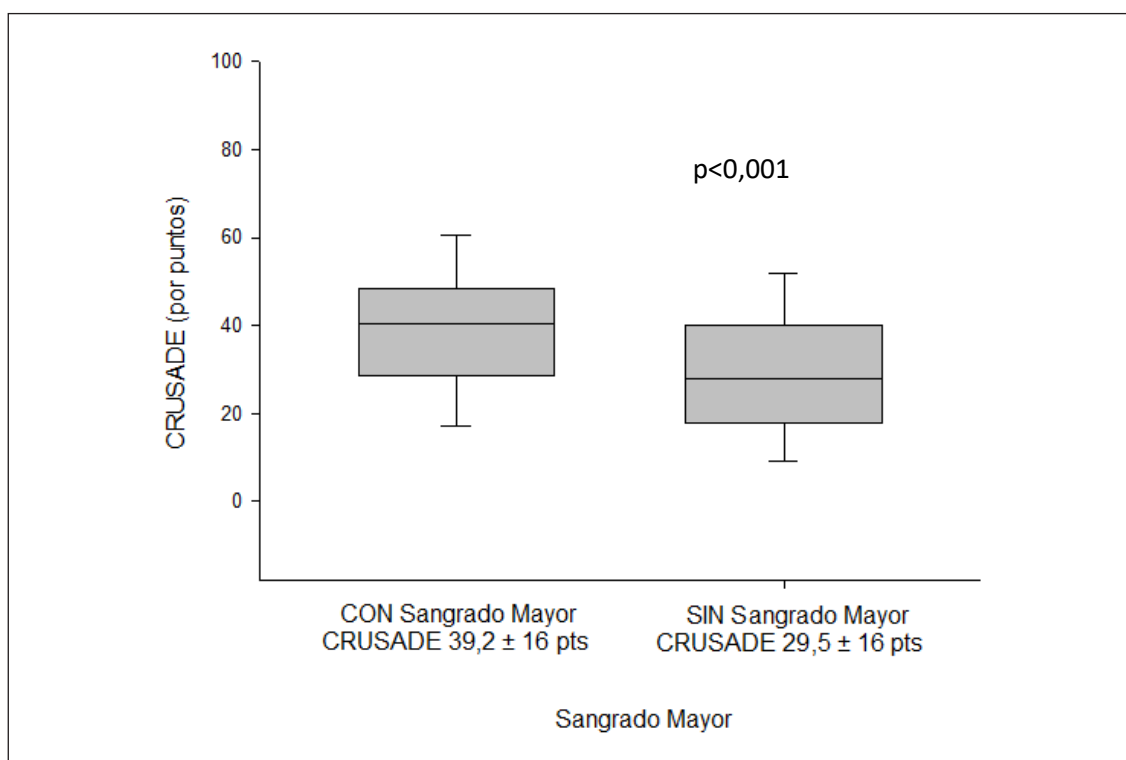
### 6.6.2. Puntuación CRUSADE y sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1

#### A) Descripción de la escala CRUSADE en función del evento sangrado mayor en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1

En pacientes con SCA tipo 1 la puntuación media de la escala CRUSADE para predicción de sangrado fue de  $29 \pm 16$  puntos. Un tercio de los pacientes con SCA tipo 1 tuvieron una escala CRUSADE mayor de 37 puntos (categoría CRUSADE de riesgo moderado) y 189 pacientes (11,9%) tuvieron una escala CRUSADE mayor de 50 puntos (categoría CRUSADE de riesgo muy alto).

Durante el periodo de seguimiento del estudio, un total de 80 pacientes (5%) presentaron sangrado mayor. Los pacientes que experimentaron sangrado mayor presentaron escala CRUSADE más elevada ( $39,2 \pm 16$  frente a  $29,5 \pm 16$ ;  $p < 0,001$ ). (Figura 25).

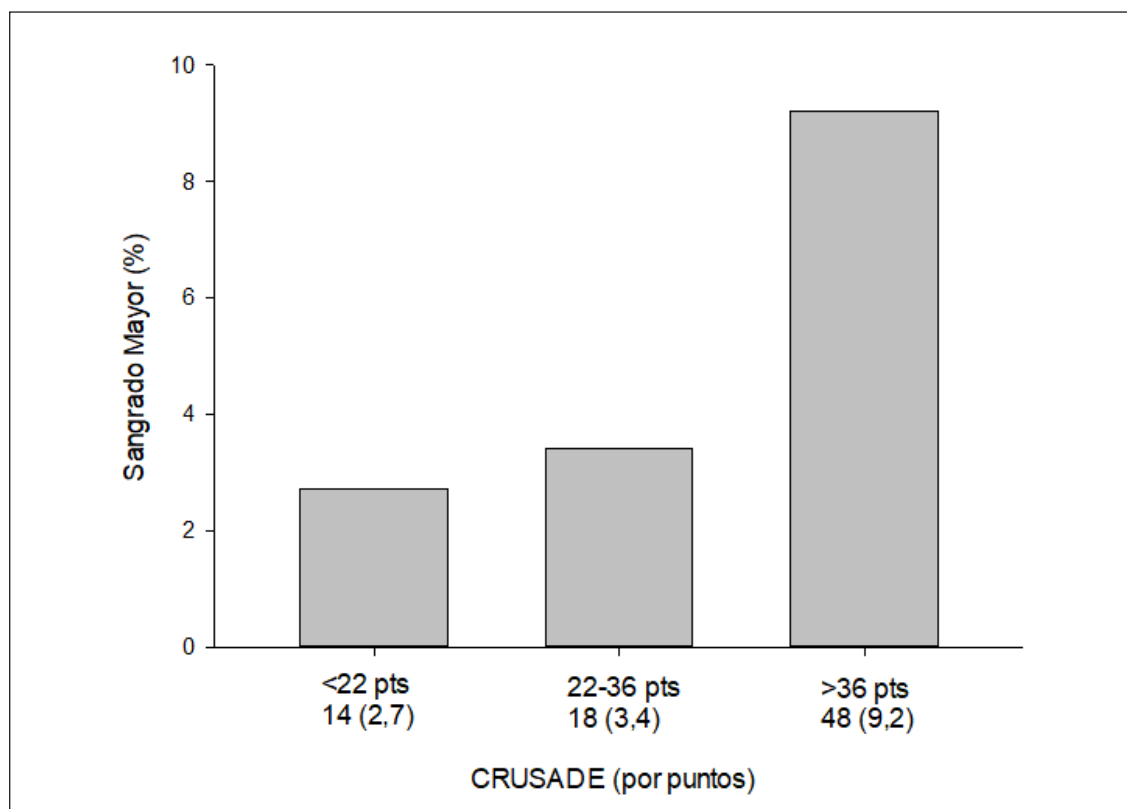
**Figura 25. Distribución de la escala CRUSADE según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1**



Datos expresados como mediana  $\pm$  desviación estándar. Pts. = puntos.

El sangrado mayor en el seguimiento fue mayor en los pacientes a medida que aumentó la escala CRUSADE. ( $p < 0,001$ ). (Figura 26).

**Figura 26. Sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 1 según la puntuación de la escala CRUSADE por terciles**



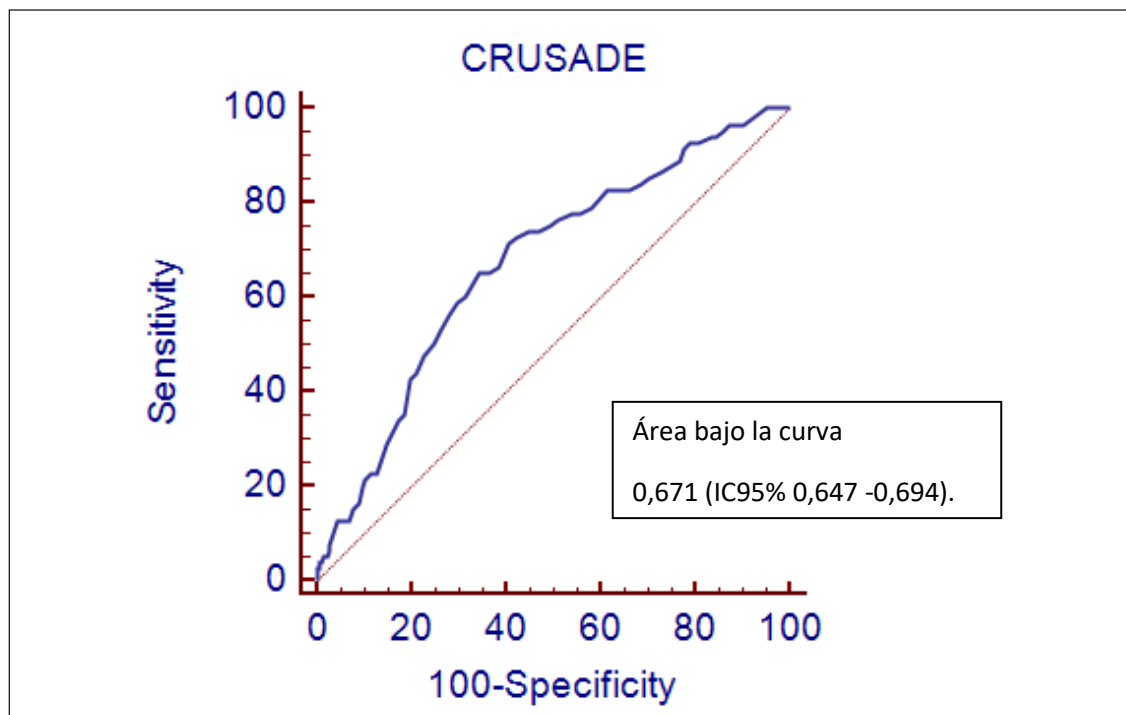
Datos expresados como CRUSADE (por puntos) y número (porcentaje). Pts= puntos.

#### *B) Análisis de discriminación de la escala CRUSADE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 1*

En los pacientes con SCA tipo 1, la escala CRUSADE mostró una capacidad de discriminación modesta para la predicción de sangrado mayor al año de seguimiento. La figura 27, muestra la curva ROC para la predicción de este evento en base a la escala CRUSADE, siendo el área bajo la curva resultante de 0,671 (IC95% 0,647-0,694).



**Figura 27. Curva ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento según la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1**



Las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (CRUSADE >35 puntos) fueron las siguientes: Sensibilidad de 65% (IC95% 54-75), especificidad de 66% (IC95% 63-68), valor predictivo positivo de 9% (IC95% 2-26) y valor predictivo negativo de 97% (IC95% 88-99).

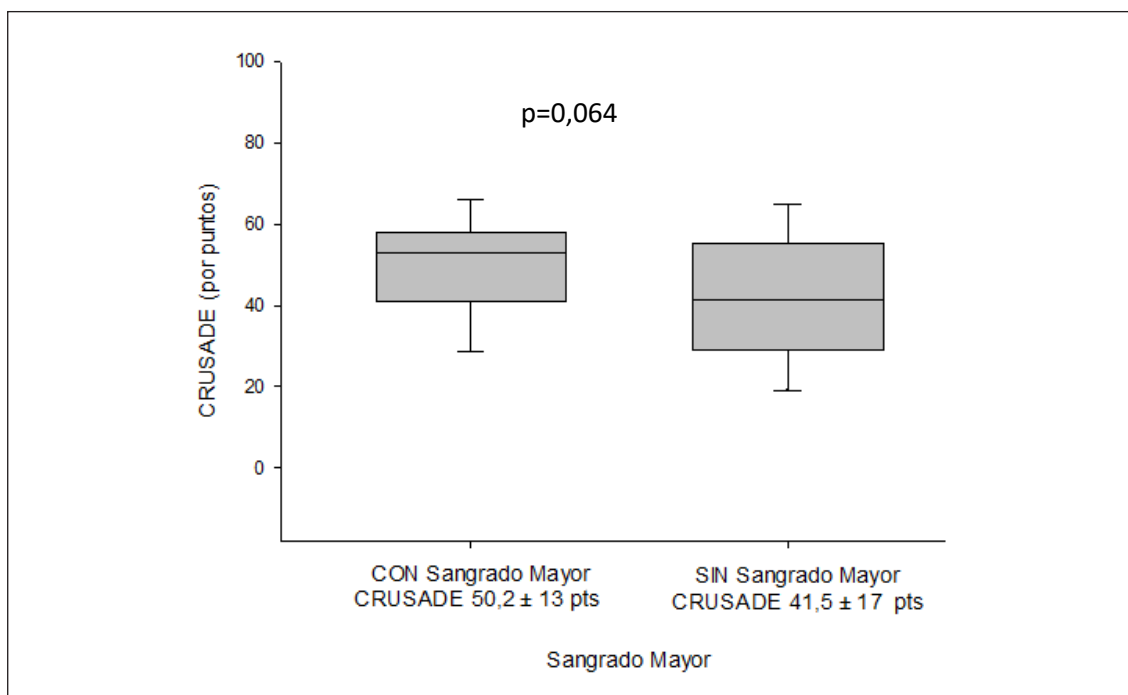
### **6.6.3. Puntuación CRUSADE y sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2**

#### *A) Descripción de la escala CRUSADE en función del evento sangrado mayor en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2*

En pacientes con SCA tipo 2 la puntuación media de la escala CRUSADE para predicción de sangrado fue de  $42 \pm 18$  puntos. Un tercio de los pacientes con SCA tipo 2 tuvieron una escala CRUSADE mayor de 52 puntos (categoría CRUSADE de riesgo muy alto).

Durante el periodo de seguimiento del estudio, un total de 15 pacientes (5,4%) presentaron sangrado mayor. Los pacientes que experimentaron sangrado mayor presentaron una tendencia a una escala CRUSADE más elevada ( $50,2 \pm 13$  frente a  $41,5 \pm 17$ ;  $p = 0,064$ ). (Figura 28).

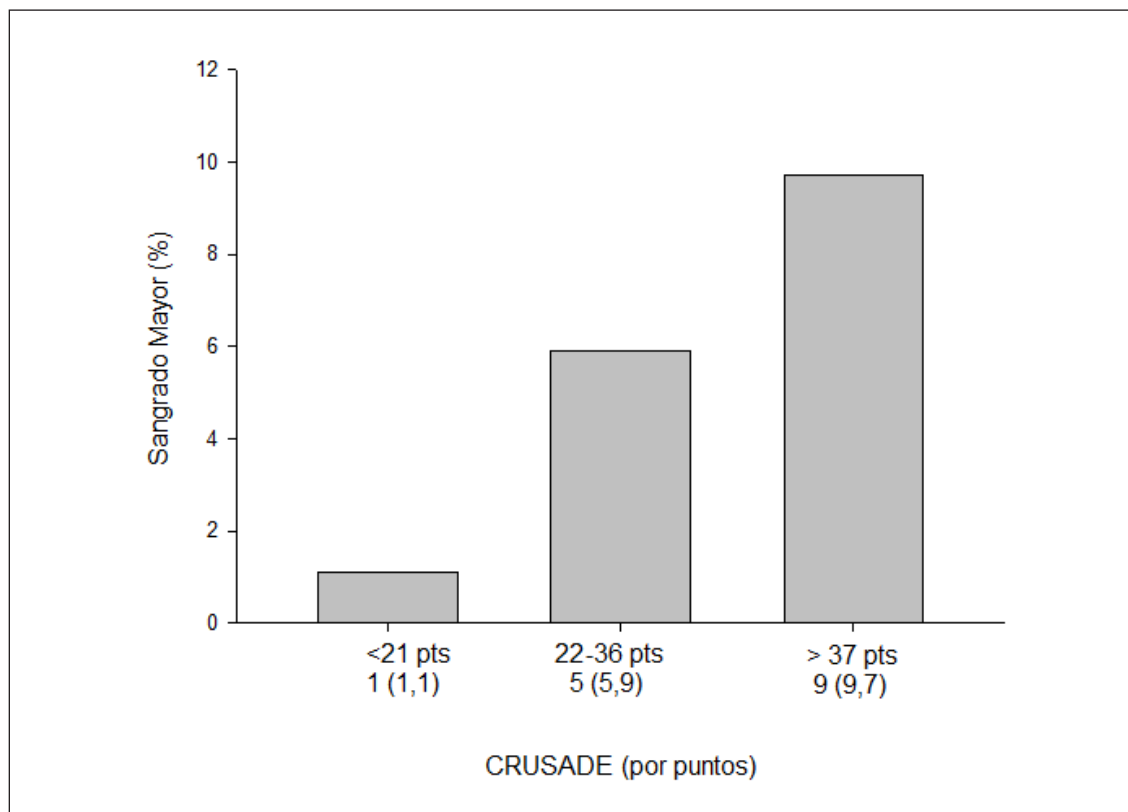
**Figura 28. Distribución de la escala CRUSADE según la presencia de sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2**



*Datos expresados como mediana  $\pm$  desviación estándar. Pts = puntos.*

El sangrado mayor en el seguimiento fue mayor en los pacientes con mayor escala CRUSADE y se evidenció un aumento progresivo de la frecuencia de eventos adversos en el seguimiento al aumentar la escala CRUSADE (Figura 29).

**Figura 29. Sangrado mayor en el seguimiento en pacientes con SCA tipo 2 según la puntuación de la escala CRUSADE dividida por terciles**

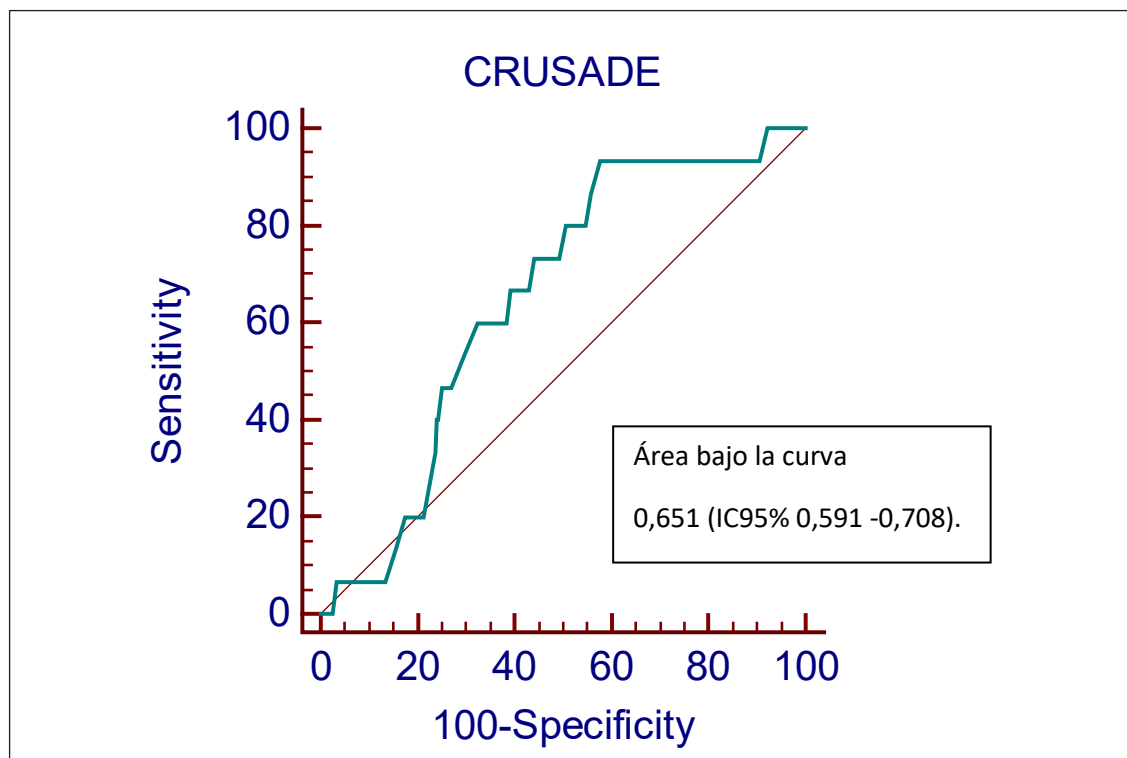


*Datos expresados como CRUSADE (por puntos) y número (porcentaje).*

*B) Análisis de discriminación de la escala CRUSADE en pacientes con síndrome coronario agudo tipo 2*

En los pacientes con SCA tipo 2, la escala CRUSADE mostró una capacidad de discriminación modesta para la predicción de sangrado mayor al año de seguimiento. La figura 30 muestra la curva ROC para la predicción de este evento en base a la escala CRUSADE en esta población, siendo el área bajo la curva resultante de 0,651 (IC95% 0,591 to 0,708).

**Figura 30. Curva ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento según la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 2**

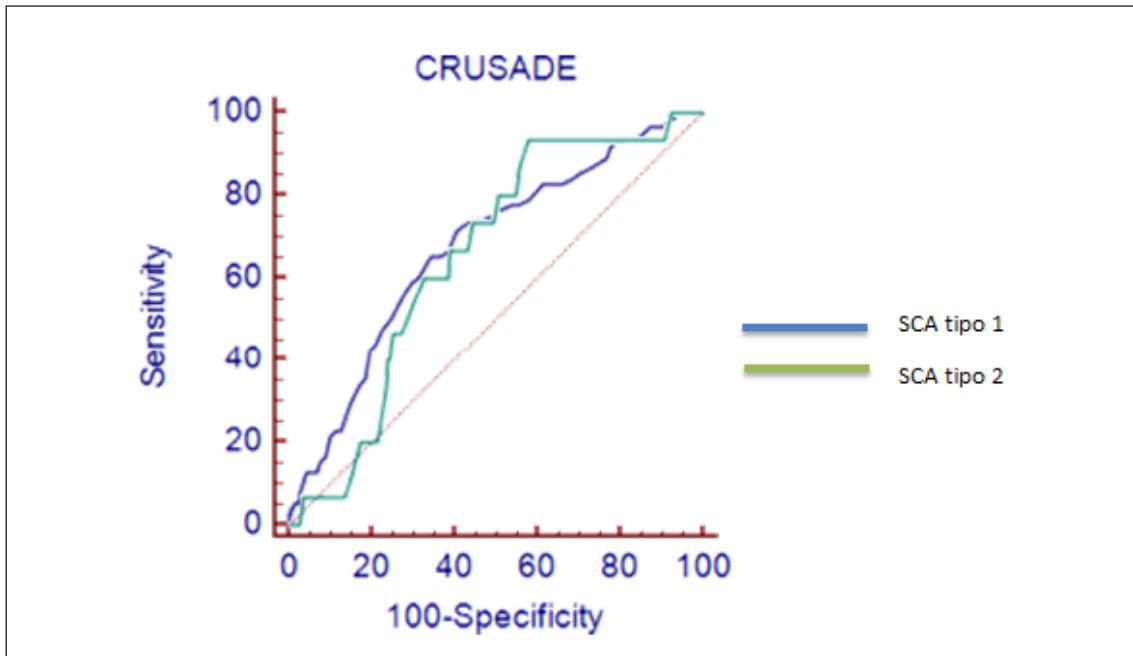


Las características predictivas del mejor punto de corte obtenido a través de los análisis de curvas ROC y que maximiza el índice de Youden (CRUSADE >35 puntos son las siguientes: Sensibilidad de 93% (IC95% 68-99), especificidad de 42% (IC95% 36-48), valor predictivo positivo de 8% (7-14) y valor predictivo negativo de 99 (52-100).

#### **6.6.4. Comparación de la capacidad predictiva de la escala CRUSADE en el síndrome coronario agudo tipo 1 y tipo 2**

Se calcularon las áreas bajo la curva de la escala de riesgo CRUSADE para predicción de evento combinado en cada grupo de SCA. En ambos grupos la escala CRUSADE mostró una capacidad de discriminación moderada, sin encontrar diferencias significativas entre SCA tipo 1 con respecto a tipo 2 (áreas bajo la curva SCA tipo 1 [0,671 (IC 95% 0,647-0,694)] frente a SCA tipo 2 [0,651 (IC95% 0,591-0,708)];  $p=0,775$ ). (Figura 31).

**Figura 31. Comparativa de las curvas ROC para la predicción de sangrado mayor en el seguimiento en base a la escala CRUSADE (por puntos) en pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2**



*Datos expresados como media  $\pm$ desviación estándar*



---

## **7. DISCUSIÓN**

---





## **SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 1 Y TIPO 2. CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO 2**

Los SCA son la manifestación clínica más frecuente y nociva de enfermedad coronaria, que a su vez es una de las principales causa de muerte y morbilidad en Europa. La enfermedad coronaria sigue siendo la causa individual más frecuente de muerte para los varones y la segunda para las mujeres. Además, la asistencia del SCA consume una gran cantidad de recursos (13). Sin embargo, los datos epidemiológicos en la mayoría de los casos se refieren al SCA tipo 1. Con la Tercera Definición de Infarto agudo de Miocardio de 2007 (5) se clasificaron los distintos tipos de IAM, entre los que destaca el IAM tipo 2 tanto por su prevalencia como por su importancia pronóstica y económica.

En el presente registro de pacientes en vida real describimos las características clínicas, el manejo y el pronóstico a corto y a medio plazo del conjunto de pacientes ingresados en un Servicio de Cardiología con diagnóstico de SCA y comparamos las subpoblaciones de pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2. Del total de 1902 pacientes, el 85,1% se clasificaron como SCA tipo 1 y el 14,9% como SCA tipo 2. Los pacientes fueron clasificados como SCA tipo 2 de acuerdo con la Tercera Definición Universal de Infarto agudo de Miocardio (5) y para cada caso se llevó a cabo un consenso diagnóstico por parte de tres cardiólogos especializados. La Tercera Definición Universal de Infarto de Miocardio define el IAM tipo 2 como el producido por un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno, que conduce un daño miocárdico y que no es causado por un evento trombótico coronario, sino que incluye otras causas desencadenantes como arritmias, disección de aorta, valvulopatía severa o miocardiopatía hipertrófica con insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia respiratoria, anemia severa, espasmo/embolismo coronario o vasculitis(5). Sin embargo, la definición de IAM actual no establece unos criterios diagnósticos exactos ni unos puntos de corte para estos desencadenantes del SCA tipo 2, por lo que se ha de confirmar que son los causantes de la entidad una vez que en el contexto clínico se haya descartado el SCA tipo 1. En nuestro estudio la objetividad de la ausencia de evento trombótico llevado a cabo mediante coronariografía solamente se realizó en 108 pacientes (38,2%) del total de pacientes clasificados como SCA tipo 2.

No obstante y sin embargo, este tipo de SCA es una entidad con diagnóstico clínico, en cuya definición no está incluida la visualización de las arterias coronarias, sino que ésta se utiliza como un método de soporte diagnóstico adicional. De hecho, el porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía en nuestro grupo incluso supera al de otras poblaciones de IAM tipo 2. En el grupo de Saaby et al. (28) se realizó coronariografía al 21,5% de pacientes con IAM tipo 2 (a pesar de que no incluían angina secundaria), mientras que en el grupo de Baron y el grupo de Stein el porcentaje de coronariografía fue similar al de nuestra población (35,9% y 36%, respectivamente) (21,58). Además, los hallazgos de la coronariografía fueron variados. Así, en nuestro grupo menos del 45% de los pacientes con SCA tipo 2 presentaban lesiones coronarias significativas (similar a los datos de Saaby et al) mientras que en el SCA tipo 1 más del 80% tenía lesiones coronarias significativas. El 16,7% de nuestros pacientes con SCA tipo 2 a los que se realizó coronariografía presentaron enfermedad coronaria significativa severa (entendida como enfermedad de tronco o de tres vasos) pero todos ellos tuvieron otra causa que justificase el diagnóstico de SCA tipo 2. Es decir, en este grupo los hallazgos en la coronariografía no fueron catalogados como la causa precipitante del SCA. Otros hallazgos coronariográficos fueron el espasmo o el embolismo coronario, entidades que sí se incluyen como causantes del SCA tipo 2.

Una vez que habíamos finalizado el diseño de nuestro estudio, dos expertos en la definición y en la nomenclatura del IAM, Thygesen y S. Alpert, avalados por la Sociedad Europea de Cardiología publicaron la Cuarta Definición del Infarto Agudo de Miocardio(75,76). En este documento no se modificó la definición del IAM tipo 2 y se mantuvo la ausencia de criterios diagnósticos objetivos del mismo. Así, se sigue estableciendo como condición diagnóstica la privación de oxígeno al miocardio no debida a la ruptura de una placa arteriosclerótica coronaria sino a un factor estresante agudo, como por ejemplo podría ser un sangrado digestivo que provocara una anemia aguda y condujera a un desequilibrio entre la oferta y los requerimientos de oxígeno y nutrientes al miocardio generando consecuentemente isquemia miocárdica. Se establecen de nuevo como criterios diagnósticos en esta última definición del IAM la elevación de troponina por encima del percentil 99 junto con la evidencia del mencionado desequilibrio entre el

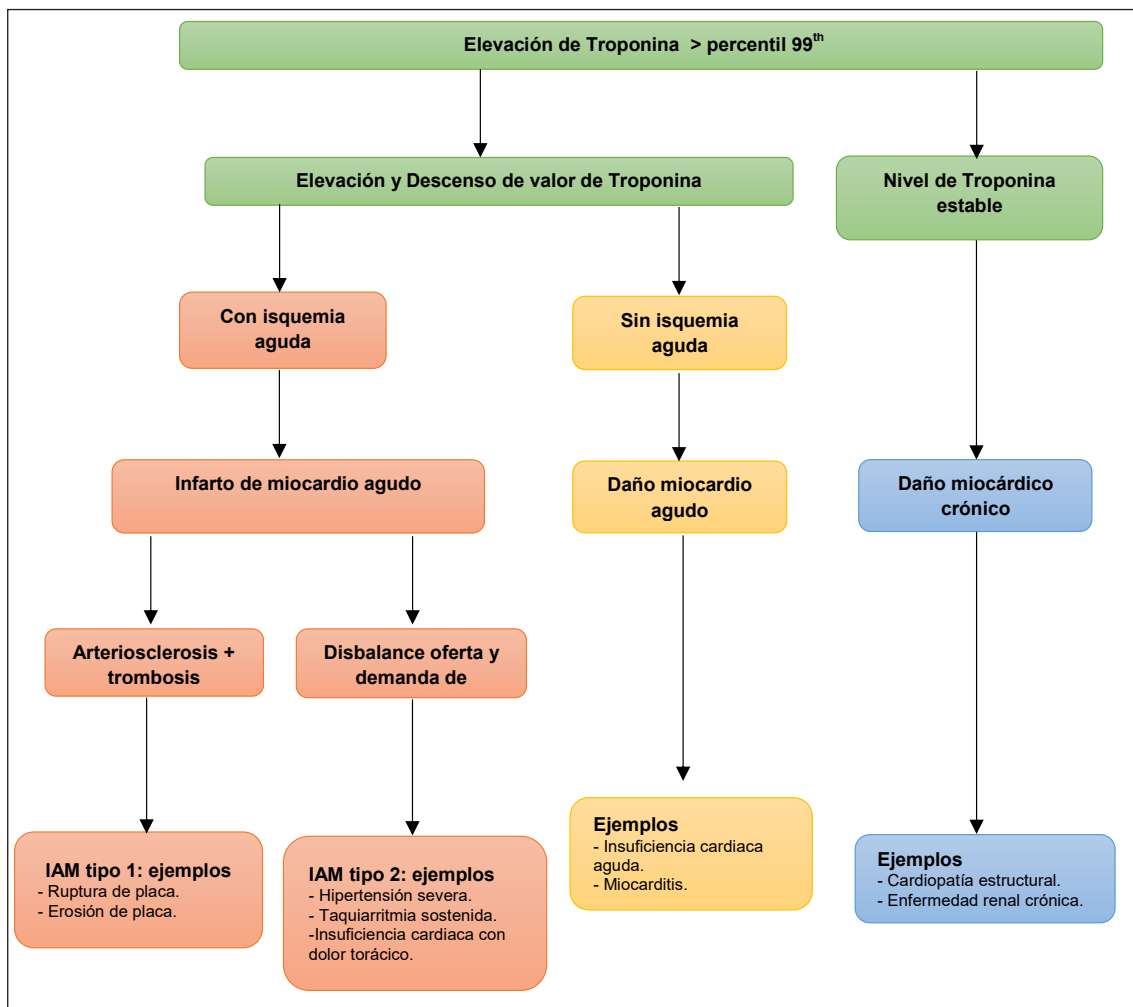
aporte y la demanda de oxígeno mediante al menos uno de los siguientes criterios: síntomas de isquemia miocárdica aguda, nuevos cambios isquémicos en electrocardiograma, desarrollo de ondas Q patológicas o evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida de viabilidad miocárdica o anomalías de la contractilidad regional de nueva aparición. En nuestra experiencia clínica, es importante señalar que el umbral de isquemia es individual y puede variar sustancialmente de un paciente a otro dependiendo de aspectos como la magnitud del factor estresante, la presencia de comorbilidades cardíacas y no cardíacas, la extensión de la enfermedad arterial coronaria subyacente en caso de presentarla y/o la presencia de anomalías estructurales cardíacas.

Como ya hemos comentado, la arterioesclerosis coronaria es comúnmente objetivada en pacientes con SCA tipo 2 que se someten a angiografía coronaria. Sin embargo, por definición en estos casos no hay evidencia de ruptura o trombosis aguda de la placa aterosclerótica. Aunque el tratamiento de los pacientes con IAM tipo 2 está orientado a la enfermedad subyacente que ha llevado al desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el miocardio, la evaluación mediante angiografía coronaria puede estar indicada una vez estabilizado el paciente, para confirmar la sospecha de enfermedad coronaria clínicamente relevante y, en su caso, iniciar el tratamiento adecuado. En nuestro grupo, la situación clínica del paciente así como la severidad y/o la localización de las lesiones fueron los determinantes para que se llevara a cabo o no la revascularización coronaria (sobre todo percutánea y en un caso, quirúrgica) en los pacientes con SCA tipo 2, y en todo caso se realizó a criterio de su médico responsable.

En esta nueva definición de IAM (76) se subraya la importancia de distinguir dos escenarios clínicos muy distintos: el IAM (tanto IAM tipo 1 y 2) y el daño miocárdico agudo o crónico. La distinción entre el IAM tipo 2 y el daño miocárdico no isquémico no estaba aclarada hasta la fecha. De hecho, hay una serie de estudios que comparan ambas entidades sin unos criterios diagnósticos claros(77,78). Según la última definición se establece que un incremento agudo seguido de un descenso posterior de los niveles de troponina junto con signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, constituye un IAM. Éste será tipo 1 si hay presencia de rotura y/o trombosis aguda de placa arteriosclerótica

o tipo 2 si es debido a un desequilibrio entre el aporte y las necesidades de oxígeno. En ausencia de datos de isquemia aguda hablamos de daño miocárdico agudo, como ocurre por ejemplo en casos insuficiencia cardiaca o de miocarditis. La elevación persistente o crónica de troponinas, como ocurre por ejemplo en el caso de enfermedad estructural cardiaca o insuficiencia renal crónica, se define como daño miocárdico crónico (Figura 32 adaptada) (76). Aunque esta clasificación es posterior al inicio de inclusión de nuestra serie, nuestros pacientes cumplen estos criterios diagnosticos.

**Figura 32. Modelo de interpretación del daño miocárdico. Figura traducida del artículo Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).(76)**



Los mecanismos etiológicos del SCA tipo 2 son variados y, en ocasiones, no solo uno de ellos desencadena el evento. En nuestro estudio dos cardiólogos asignaron la causa predominante de cada caso de SCA tipo 2. Para pacientes con más de una causa potencial, estos dos médicos seleccionaron la causa inicial o fundamental y en caso de diferencia de opiniones se consultó a un tercer cardiólogo. La causa más frecuente de SCA tipo 2 fue la taquiarritmia (110 pacientes, 38,9%), que incluía tanto taquicardias ventriculares como supraventriculares y donde la fibrilación auricular constituía la taquiarritmia más frecuente. Esto representa un porcentaje similar a estudios previos(21). Otras causas frecuentes de SCA tipo 2 fueron la insuficiencia cardiaca o el edema agudo de pulmón, la crisis hipertensiva y la estenosis aórtica severa. En nuestro estudio se encontró una proporción de vasoespasma (4,6%) más elevada que en otras poblaciones descritas(21). La anemia, sin embargo, presentó un porcentaje bastante menor (4,3%) si lo comparamos con la población de Stein et al, donde la anemia fue la causa más frecuente entre sus pacientes con IAM tipo 2 (58). En un subestudio reciente del ensayo TRACER (23) donde se analizó la población con IAM tipo 2, la causa más frecuente también fue la taquiarritmia y entre ellas la fibrilación/flúter auricular, mientras que la anemia/sangrado fue la segunda causa más frecuente. La anemia generalmente está presente entre en el 6% y el 43% de los pacientes con IAM, dependiendo de las características del paciente y de los criterios de definición(79) y se ha relacionado con el mal pronóstico en todos los casos(80). En nuestro grupo la prevalencia es menor que en otras series, probablemente debido a que se trata de pacientes ingresados exclusivamente en el Servicio de Cardiología.

En relación a los pocos estudios previos sobre epidemiología de SCA tipo 2, donde la incidencia varía ampliamente desde un 1,6% hasta un 29,6% del total de SCA, tanto en series de cohortes(20,22,28) como en ensayos clínicos (81,82), nuestros datos se sitúan dentro de una zona intermedia de ese rango. Sin embargo, la novedad de nuestros datos comparados con el resto de estudios es el análisis del SCA tipo 2 en su conjunto, es decir, incluyendo tanto el IAM tipo 2 (que supuso un 63% del total de pacientes con SCA tipo 2) como la angina secundaria (que supuso un 36% del total de SCA tipo 2). Esta variación en los criterios de inclusión implica no solo las diferencias

presentes en las distintas poblaciones de IAM tipo 2 sino, lo que es más importante, la dificultad del diagnóstico de SCA tipo 2 en sí mismo. Recientemente se han intentado simplificar conceptos, dejando el término “infarto de miocardio” al evento relacionado con oclusión coronaria y combinando el IAM tipo 2 y la isquemia miocárdica en una única categoría(83,84). Sin embargo esto implica agrupar eventos de muy diferente naturaleza. Podría dejarse el término “daño miocárdico” cuando éste sea un mero expectador, un hallazgo más, y no un participante principal en el cuadro clínico. Es decir, en el daño miocárdico hay necrosis miocárdica pero sin signos ni síntomas de isquemia (a diferencia del SCA tipo 2 en el que sí hay presencia de isquemia). Una distinción más precisa entre ambos se ha llevado a cabo en el último artículo de la definición de IAM, como ya hemos descrito(76).

Cuando analizamos las características basales de los pacientes con SCA tipo 1 y tipo 2, nuestros pacientes con SCA tipo 2 fueron mayores, más frecuentemente mujeres y presentaron mayor comorbilidad, como antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o disfunción renal. Estos hallazgos son comparables a los datos de series previas (21,28,37). Aunque también se ha descrito mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad vascular periférica en pacientes con SCA tipo 2 (20,28), nosotros no encontramos diferencias significativas, probablemente también porque estos pacientes tienden a ingresar en un servicio distinto al Servicio de Cardiología (Medicina Interna, Geriatria, Unidad de Cuidados Intensivo, etcétera). Por el contrario, al igual que en otros estudios, el tabaquismo fue más frecuente en el SCA tipo 1, muy probablemente debido a su estrecha relación con diversos mecanismos que conducen a la rotura o erosión de una placa de ateroma característica de este grupo (85).

Existen pocos datos previos sobre la presentación clínica de pacientes con SCA tipo 2(21). En ambos grupos el síntoma más frecuente fue el dolor torácico pero, aunque el 70% de los pacientes con SCA tipo 2 debutaron como tal, este síntoma se presentó de forma más frecuente en pacientes con SCA tipo 1. Ya se ha evidenciado en otras series que la presentación atípica es más frecuente en pacientes con SCA tipo 2(86), como ocurre

en nuestro grupo. Nuestros pacientes con SCA tipo 2 presentaron con mayor frecuencia síntomas como la disnea y las palpitaciones, así como una mayor frecuencia cardiaca y signos de insuficiencia cardiaca tanto en la exploración física como por hallazgos de la radiografía de tórax. De hecho, la insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de SCA tipo 2, lo que justifica estos resultados. Discernir entre un SCA tipo 1 que ha provocado insuficiencia cardiaca y un SCA tipo 2 provocado por la misma puede ser complicado. En nuestro caso tanto la evolución temporal como dato más importante, la clínica predominante, y los hallazgos en las exploraciones complementarias nos ayudaron a diferenciar ambas entidades.

Muy pocos estudios sobre IAM tipo 2 han realizado un análisis minucioso de las alteraciones del electrocardiograma en estos pacientes. En nuestro caso el electrocardiograma fue analizado en todos ellos. Las diferencias electrocardiográficas fueron notables entre ambos grupos. Como era de esperar, la elevación del segmento ST fue muy escasa en el grupo de SCA tipo 2, aunque no totalmente ausente, ya que hubo casos de vasoespasmio coronario que debutaron con elevación del segmento ST en el electrocardiograma. El grupo de SCA tipo 2 presentó más frecuentemente descenso del segmento ST comparado con el grupo de SCA tipo 1, siendo este hallazgo consistente con estudios previos (4,21). También presentaron más frecuentemente bloqueo completo de rama izquierda o estimulación ventricular por marcapasos. Sin embargo los cambios dinámicos en el electrocardiograma fueron menos frecuentes, lo cual no había sido descrito previamente, si bien tiene sentido dado que los cambios dinámicos están relacionados con los cambios evolutivos del proceso de ruptura y trombosis de la placa arteriosclerótica, característica definitoria del SCA tipo 1.

Analíticamente destacó el menor nivel de hemoglobina y la menor tasa de filtrado glomerular en los pacientes con SCA tipo 2. De hecho, la anemia fue uno de los desencadenantes del SCA tipo 2, como ya se ha comentado. En relación a la función renal, la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal tienen elevación crónica de los valores de TnT-US por encima del percentil 99 (87) y esta elevación de los valores de TnT-US se asocia invariablemente con evidencia de lesión miocárdica, teniendo un

valor pronóstico negativo (88). Los mecanismos de elevación de TnT-US en pacientes con enfermedad renal incluyen el aumento de la presión ventricular, la obstrucción coronaria de pequeño vaso, la anemia, la hipotensión, y posiblemente efectos tóxicos directos sobre el miocardio asociados al estado urémico (89). Por ello, el diagnóstico de IAM en estos pacientes con niveles de TnT-US elevados puede ser difícil. Se requieren criterios clínicos y exploraciones complementarias que evidencien isquemia aguda junto con el ascenso y descenso agudo de los marcadores de necrosis miocárdica con respecto a su nivel basal. En ausencia de estos datos, hablaremos de daño miocárdico crónico, tan típico y frecuente en estos pacientes con insuficiencia renal.

El análisis ecocardiográfico también ha sido más exhaustivo que en el resto de estudios relacionados y publicados hasta la fecha. En nuestra serie se realizó esta prueba a la práctica totalidad de los pacientes con SCA (97,5%). La presencia de valvulopatía moderada-severa fue mayor en los pacientes con SCA tipo 2, comparados con los pacientes con SCA tipo 1. Tanto las alteraciones analíticas descritas como las valvulopatías, entre otras, se presentan como la causa del desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno o como contribuyente de la misma en estos pacientes con SCA tipo 2.

## **MANEJO TERAPÉUTICO Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

La ausencia de guías de manejo de práctica clínica y sobre todo los múltiples mecanismos fisiopatológicos del SCA tipo 2 determinan la variabilidad en el tratamiento de estos pacientes. El beneficio pronóstico de la revascularización en el SCA tipo 2 no ha sido bien establecido e incluso en ocasiones puede estar contraindicado (por ejemplo en el caso de un SCA tipo 2 precipitado por anemia importante en el contexto de sangrado activo). Existen datos recientes que muestran que la revascularización (percutánea y/o quirúrgica) en el IAM tipo 2 se ha asociado con una tendencia a la disminución de mortalidad intrahospitalaria y una disminución de mortalidad en el seguimiento (65); sin embargo los datos son muy escasos y consideramos que la decisión de revascularizar o no a estos pacientes debe tomarse de forma individualizada. En nuestra población de estudio, de forma similar a trabajos previos(4,37), los pacientes



con SCA tipo 2 fueron sometidos de forma menos frecuente a coronariografía y/o revascularización. Sin embargo en el análisis multivariable, la revascularización no se asoció con la aparición de eventos en este tipo de pacientes (datos no mostrados). Además, se trata de una población con mayor comorbilidad y de mayor edad en la que es probable que se abogue por una estrategia más conservadora con el fin de evitar terapias invasivas o posibles complicaciones(90). Cuando comparamos nuestros datos con lo descrito en la literatura, la realización de coronariografía en nuestros pacientes con SCA tipo 2 (38%) fue mayor que en el estudio de Saaby et al. (22%)(28) y muy similar al 36% de la población de Baron et al.(21). La razón de estas discrepancias probablemente sea multifactorial. Por un lado, el ámbito de estudio puede modificar los resultados, un Servicio de Cardiología va a presentar probablemente una mayor tendencia a realizar coronariografía que otros servicios. Por otro lado, los estudios disponibles hasta la fecha se basan en el impacto de las terapias de reperfusión y del tratamiento antitrombótico en pacientes con SCA tipo 1, es decir, en presencia de un evento trombótico. Pocos son los datos en pacientes en ausencia de placa rota y ello, junto con los múltiples desencadenantes del cuadro, contribuye a la variabilidad en el manejo. Como era de esperar, en nuestra población la presencia de coronarias normales fue mayor en el SCA tipo 2 (57,4% de ellos). Estos datos son similares a los de la población de Saaby et al (28), donde aproximadamente la mitad de los pacientes con IAM tipo 2 tenían coronarias normales, frente al escaso 11,7% de coronarias normales en el caso de IAM tipo 1. En nuestro grupo el 17% de los pacientes con SCA tipo 2 tenían enfermedad coronaria severa, considerada como afectación de tres vasos o de tronco (aunque en este caso, por definición, estas lesiones no serían la causa del SCA). Como hemos comentado, se revascularizó al 20,5% de nuestros pacientes con SCA tipo 2 sometidos a coronariografía. Estos se revascularizaron si presentaban isquemia miocárdica persistente documentada en pruebas adicionales o recurrencia de síntomas(91) o si presentaban enfermedad coronaria severa, sin contraindicaciones para el procedimiento y en los que, basados en la experiencia de cardiólogos expertos, la balanza entre el riesgo/beneficio se inclinaba a favor del tratamiento invasivo. Es decir, la decisión se tomó de forma individualizada. Un paciente con SCA tipo 2 fue sometido a fibrinólisis en el momento

del ingreso. Se trataba de un paciente con cardiopatía isquémica crónica que presentó una fibrilación ventricular. Posteriormente en la coronariografía no se evidenciaron cambios con respecto a la previa. En definitiva, todo lo expuesto anteriormente refleja la necesidad de nuevos estudios que proporcionen recomendaciones específicas para las diferentes situaciones clínicas y herramientas para identificar a aquellos pacientes donde un manejo más conservador o más invasivo sean más favorables en términos pronósticos.

Probablemente, por los mismos motivos por los que son menos frecuentemente sometidos a procedimientos de revascularización (fisiopatología diversa, ausencia de indicación clara, pacientes mayores y con mayor comorbilidad, contraindicaciones, etcétera) los pacientes con SCA tipo 2 recibieron menos tratamiento con doble terapia antiagregante. El 58% se fue de alta con ácido acetil-salicílico y el 32% con clopidogrel. Estos porcentajes fueron menores a los descritos en series previas, probablemente debidos a que sólo incluían pacientes con IAM a diferencia de nuestra serie que también recogió pacientes con angina secundaria (23). De la misma forma, los pacientes con SCA tipo 2 recibieron con menor frecuencia tratamiento con fármacos cardioprotectores en prevención secundaria como betabloqueantes, IECAs/ARA-II o estatinas. Escasos estudios observacionales han sugerido que la aspirina o los betabloqueantes pudieran tener un papel beneficioso en el SCA tipo 2, pero no disponemos de información procedente de ensayos clínicos(32). Sin embargo, a la espera de nuevas evidencias, consideramos que el abordaje debe estar basado en la individualización de cada caso, según el riesgo cardiovascular(92), la etiología del SCA tipo 2 y la ausencia de contraindicaciones. Por otro lado, fármacos como los diuréticos y anticoagulantes orales fueron más frecuentemente prescritos en el SCA tipo 2, acorde con la mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular en este grupo. Los datos son concordantes con algunos estudios previos(93) mostrando diferencias, como cabría esperar, en el manejo médico entre el SCA tipo 1 y 2. Sin embargo, no ocurre lo mismo en todos los casos y en alguna serie de pacientes no hubo grandes diferencias en el tratamiento médico entre ambos grupos(20), lo que refleja de nuevo la ausencia de

métodos para estratificar o clasificar los distintos tipos de SCA tipo 2 ya que de ello va a depender la actuación sobre los mismos.

## **EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

El pronóstico de los pacientes con SCA tipo 2 no ha sido claramente establecido. Pocos son los estudios que han analizado algunas de las complicaciones intrahospitalarias más frecuentes en pacientes con IAM tipo 2, como el sangrado mayor (21,37). Además, la ausencia de análisis multivariantes dificulta poder identificar factores predictores para estratificar el riesgo en estos pacientes. Nuestro estudio es el primero hasta la fecha que analiza de forma detallada y con un análisis estadístico completo los eventos mayores intrahospitalarios en el SCA tipo 2. En nuestros pacientes, el evento combinado (considerado como muerte, infarto de miocardio no fatal o ictus) fue más frecuente en pacientes con SCA tipo 1 y lo mismo ocurrió con alguno de sus componentes de forma aislada, como la mortalidad total y en infarto de miocardio no fatal. Estos datos son discordantes con otros estudios como el análisis de Paiva et al.(65) donde no hubo diferencias en mortalidad intrahospitalaria entre ambos tipos. Los pacientes que presentaron evento combinado durante el ingreso eran mayores, con peor función renal y peor función ventricular y con una enfermedad coronaria más severa. Tras realizar un análisis multivariado, la presencia de fibrilación auricular, la insuficiencia cardiaca durante el ingreso (clase Killip > 1), y la revascularización quirúrgica fueron predictores independientes del evento combinado durante el ingreso, con un incremento del riesgo de hasta 1,7 en el caso de la fibrilación auricular y de más en 3 en los dos casos restantes. Estas variables ya han demostrado asociación con un peor pronóstico en estudios previos (94,95). Un resultado llamativo fue el hecho de que el SCA tipo 2 fue también un factor predictor independiente del evento combinado intrahospitalario, presentando un riesgo 10 veces menor que los pacientes con SCA tipo 1. Aunque estos pacientes eran mayores y tenían mayor comorbilidad, una vez ajustados por dichas variables, los resultados traducen que el mecanismo etiológico del SCA tipo 1, la rotura y trombosis de la placa, sea un acontecimiento más agresivo y de mayor gravedad de forma aguda. Además, los

pacientes con SCA tipo 1 tenían mayor enfermedad arteriosclerótica subyacente, lo cual probablemente se asocie a un peor pronóstico.

En cuanto a los sangrados intrahospitalarios existen discrepancias entre los distintos estudios publicados (21,37). Así, a diferencia del grupo de Stein(37), en nuestra población la presencia de sangrado mayor intrahospitalario fue mayor también en el SCA tipo 1, sin embargo no hubo asociación tras realizar el ajuste por otras variables. Probablemente el mayor uso de antitrombóticos en el hospital y el manejo más invasivo de los pacientes con SCA tipo 1 justifiquen estos resultados.

## **EVENTOS A UN AÑO DE SEGUIMIENTO Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Este es el primer estudio que evalúa no solo la mortalidad sino otros eventos adversos durante el seguimiento como el infarto de miocardio no fatal y el ictus en el conjunto de pacientes ingresados de forma consecutiva con SCA tipo 1 y tipo 2 y definidos según la Tercera clasificación de IAM(96) y acorde a la Cuarta y última definición(76).

En relación a la mortalidad en el seguimiento, los estudios previos muestran variabilidad entre ellos(4,20,21). En el grupo de Baron y de Saaby el at.(4,21) la mortalidad durante el seguimiento a 1 y 2 años, respectivamente, fue casi el doble en los pacientes con IAM tipo 2 frente a los que presentaban IAM tipo 1 y las curvas de supervivencia se separaban desde el inicio del seguimiento. Sin embargo, no en todos los estudios hubo diferencias en la mortalidad cruda total entre ambos grupos(20). De nuevo, esta controversia puede estar explicada por la heterogeneidad de los pacientes incluidos y la subjetividad del criterio diagnóstico de IAM tipo 2 o de la angina secundaria.

No es de extrañar que al tratarse de pacientes de mayor edad, y con mayor comorbilidad, hubiera una mayor tendencia a presentar evento combinado en el seguimiento y una mayor mortalidad cruda total al año de seguimiento en nuestros pacientes con SCA tipo 2. Estos datos son similares a otros estudios previos (21,37), aunque los datos son variables según el tiempo de evolución desde el evento(97,98), por

ejemplo, en el análisis de Bonaca et al.(98) la mortalidad total ajustada, tras 30 días del IAM fue menor en el IAM tipo 2 que en el tipo 1.

En algunos registros, como ocurrió en el grupo de Saaby et al.(4), el porcentaje de mortalidad en el seguimiento de los pacientes con IAM tipo 2 fue mayor que en nuestro grupo de SCA tipo 2 (alcanzó hasta el 50% en dos años). Uno de los principales motivos que justifica esta discrepancia y que diferencia nuestro trabajo de la mayoría de registros previos es el hecho de que incluimos a todos los pacientes con SCA tipo 2, tanto IAM tipo 2 como angina secundaria. Esta última es una entidad muy poco conocida y escasamente estudiada. Es muy probable que la ausencia de necrosis celular haga que esta entidad presente mejor pronóstico a corto y a largo plazo comparada con el IAM tipo 2. A pesar de incluir a este grupo de pacientes, como hemos comentado, en nuestra población la mortalidad en el seguimiento fue mayor en el SCA tipo 2 y hubo una tendencia en este grupo a presentar mayor evento combinado en su conjunto (incluyendo mortalidad, infarto de miocardio e ictus) comparado con el SCA tipo 1.

La información más relevante la obtenemos tras ajustar por las características basales y por el tratamiento, como ocurrió en el grupo de Saaby(21) y en concordancia con el grupo de Gonzalez(97) donde, a pesar de que la tasa cruda de mortalidad fue mayor en el grupo de IAM tipo 2, tras ajustar por dichas variables el estudio no mostró diferencias en la mortalidad al año entre IAM tipo 1 y 2 lo que puede traducirse en que el exceso de mortalidad en el tipo 2 está causado más por otros factores que por la propia naturaleza del IAM. En nuestra población global, tras realizar el análisis de regresión de COX multivariable ajustado por diferentes factores de confusión, fueron entre otros la edad, la fibrilación auricular, la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la presencia de Killip>1 los predictores independientes del evento combinado en el seguimiento, como también lo fue el SCA tipo 2.

El SCA tipo 2 fue factor predictor independiente del evento combinado en el seguimiento y se asoció con un 40% menos de riesgo con el evento en cuestión. De estos datos obtenemos dos conclusiones de gran interés: 1. Parece que el exceso de eventos adversos cardiovasculares en el seguimiento en los pacientes con SCA tipo 2 es más

probable que sea causado por la mayor comorbilidad de los pacientes que por la propia naturaleza del SCA; 2. Son los factores desencadenantes o “triggers” del desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno tales como la fibrilación auricular o la insuficiencia cardíaca los que predisponen a los eventos adversos y no el propio SCA tipo 2 como tal. Cabe destacar que cuando se incluyeron en el análisis los datos ecocardiográficos, el SCA tipo 2 permaneció como factor protector, aunque con un intervalo de confianza más amplio por el menor tamaño muestral. El SCA tipo 1 es una forma de representación clínica de la arteriosclerosis y cuya naturaleza sí puede estar asociada con un mayor riesgo de presentar un nuevo evento como un infarto de miocardio no fatal o un ictus tras haber sufrido uno previo. La revascularización percutánea coronaria no se asoció con el evento combinado en el seguimiento en el caso del SCA tipo 2 mientras que en el caso del SCA tipo 1 los casos revascularizados presentaron menos eventos en el primer año tras el evento índice (datos no mostrados).

Cuando separamos las poblaciones en función del tipo de SCA, los factores predictores de los eventos adversos en el seguimiento fueron distintos entre ellas. Esto se justifica por el hecho de que se trata de entidades fisiopatológicamente diferentes, como ya hemos descrito. En el caso del SCA tipo 1 la fibrilación auricular o la insuficiencia cardíaca fueron algunos de ellos. En el tipo 2 uno de los factores predictores es la función renal (aclaramiento renal), acorde a la gran cantidad de datos que relaciona la insuficiencia renal con el mal pronóstico(99).

En relación con las causas de muerte, hay estudios previos que han mostrado una menor mortalidad cardiovascular en los pacientes con IAM tipo 2 comparado con los otros tipos de IAM y con el tipo 1 (98). En este último grupo probablemente el hecho de haber tenido ya un evento vascular podría condicionar el pronóstico cardiovascular posterior. En uno de los estudios más recientemente publicados, Chapman et al.(100) evidencian que más de dos tercios de los pacientes con IAM 2 o con lesión miocárdica no sobrevivió a 5 años del diagnóstico índice y esa alta tasa de mortalidad se produjo principalmente a expensas de la mortalidad no cardiovascular, dada la mayor comorbilidad y el perfil de riesgo global de estos pacientes. Sin embargo, llama la atención que

también en su grupo de pacientes con IAM tipo 2 los eventos cardiovasculares adversos tuvieron una incidencia similar a la de los pacientes con IAM 1 y que fue precisamente la enfermedad coronaria uno de los predictores más fuertes de los eventos adversos también en el grupo de IAM tipo 2. Aunque de forma global en nuestro grupo de SCA 2 la revascularización no se asoció con una disminución de eventos, es importante identificar la existencia de factores de alto riesgo cardiovascular y de datos que sugieran enfermedad coronaria subyacente aún en esta subpoblación y reconocer los casos en los que pudiera ser beneficioso el tratamiento de la misma. De esta manera se podrán orientar mejor las medidas terapéuticas en estos pacientes en los que la enfermedad coronaria puede influir en el pronóstico y en los que sabemos que es menos probable que indiquemos terapias de revascularización y de prevención secundaria cardiovascular.

En nuestra población no hubo diferencias en relación a la mortalidad cardiovascular pero, como ya se ha comentado, incluimos pacientes con angina inestable y angina secundaria, en los que la mortalidad cardiovascular es probablemente menor que si únicamente incluyéramos pacientes con IAM. La mortalidad no cardiovascular sí fue mayor en el grupo de SCA tipo 2, probablemente relacionado con esa mayor comorbilidad no solo cardiovascular que caracteriza a este grupo. Por tanto, todos estos datos incrementan la información pronóstica disponible hasta la fecha de una amplia población de pacientes no sólo con IAM tipo 2 sino también con angina secundaria.

Por último, aunque la ocurrencia de sangrado mayor fue ligeramente más frecuente en el seguimiento de pacientes con SCA tipo 2, éste no fue factor predictor del mismo en el seguimiento tras el análisis multivariable. En relación al sangrado mayor en el seguimiento, separando la población en dos grupos según el tipo de SCA los factores predictores del mismo fueron distintos, lo que traduce las diferencias intrínsecas entre ambas poblaciones. La mayoría de las series de IAM tipo 2 analizan como factor pronóstico únicamente la mortalidad, por lo que nuestros datos también aportan por primera vez información relativa al sangrado mayor en el seguimiento de los pacientes con SCA tipo 2.

## **VALORES DE TROPONINA, EVENTOS ADVERSOS Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Numerosos estudios en pacientes con SCA han demostrado que las troponinas son predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazo. En este sentido, el subestudio del ensayo GUSTO IIa, que incluyó a pacientes con SCA de alto riesgo, la detección de concentraciones de TnT superiores a 0,1 ng/ml (36% del total de enfermos incluidos) constituyó un predictor independiente de mortalidad a los 30 días en todos los subgrupos electrocardiográficos. Además, el valor pronóstico de los valores plasmáticos de TnT es independiente de otros factores como la edad, el sexo, la presencia de diabetes mellitus y los hallazgos electrocardiográficos(101).

En nuestra serie de pacientes estos resultados se mantienen y los pacientes con SCA tipo 1 que experimentaron el evento combinado en el seguimiento presentaron niveles de TnT-US más elevados que aquellos que no tuvieron eventos adversos.

Algunos estudios han analizado las troponinas en el IAM tipo 2 encontrándose unos niveles inferiores de las mismas en comparación con el IAM tipo 1(25,102). Sin embargo, ni los niveles de troponinas por sí mismos ni su variación en las primeras horas del IAM nos ayudan a diferenciar entre los distintos tipos de IAM(41). En nuestro estudio no solo analizamos los niveles de troponinas en los distintos grupos si no que además evaluamos la relación entre el valor de las mismas y el pronóstico en el seguimiento de los pacientes con SCA tipo 2 (tanto con IAM tipo 2 como con angina secundaria) comparados con el SCA tipo 1, dado que se trata de un campo donde no hay apenas evidencia previa.

Los niveles de TnT-US en pacientes con SCA tipo 2 fueron menores que en pacientes con SCA tipo 1. Dado que, por definición, en el SCA tipo 2 no hay trombosis de placa, el espectro de elevación de los niveles de troponina probablemente debe ser menor. Sin embargo, de forma análoga a los pacientes con SCA tipo 1, los pacientes con SCA tipo 2 que experimentaron eventos clínicos adversos presentaron niveles de TnT-US más elevados y el evento combinado en el seguimiento fue más frecuentes en



aquellos con TnT-US por encima de los niveles de normalidad ( $\geq 14$  pg/mL). Además, esta asociación no fue solo cualitativa sino también cuantitativa. En ambas poblaciones los niveles de TnT-US mostraron una capacidad de discriminación modesta para la predicción del evento combinado al año de seguimiento y no se encontraron diferencias significativas entre el SCA tipo 1 y 2. De ello se traduce la también utilidad de las troponinas en los pacientes con SCA tipo 2 para seleccionar a aquellos que pueden tener un peor pronóstico, por lo que podrían utilizarse como una herramienta adicional a la hora de tomar decisiones en el manejo del mismo.

Se sabe que la asociación pronóstica de la elevación de troponinas en el SCA tipo 1 tiene que ver con la existencia de lesiones coronarias más severas o complejas y con un componente trombótico más manifiesto que en los pacientes sin elevación de las troponinas(103). En el caso del tipo 2 sabemos que tiene asociación con un mal pronóstico pero esta asociación es más incierta aunque permitiría generar hipótesis: aunque en el SCA tipo 2 no hay trombosis de placa la mayor presencia de marcadores de necrosis podría traducirse con la presencia de enfermedad coronaria estable subyacente, que empeoraría el pronóstico. Por otro lado la presencia de necrosis de células miocárdicas en sí misma, aunque desencadenada por un evento no coronario en el IAM tipo 2, también contribuiría a un peor pronóstico por sí misma.

## **VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA GRACE Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

La evaluación del riesgo es fundamental en el SCA. Las recomendaciones actuales del IAM aconsejan una evaluación del mismo de forma individualizada utilizando sistemas cuantitativos de puntuación como la escala de riesgo GRACE (104), para permitir un tratamiento y una toma de decisiones óptimas. Se trata de una herramienta sencilla y muy útil diseñada a partir de datos de pacientes con SCA de más de 90 hospitales (52). A pesar del desarrollo de otras escalas a lo largo de estos años, ha mantenido su rendimiento en la predicción de eventos entre los pacientes con SCA (53) y actualmente es la escala que recomiendan las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para la

estimación de la muerte y el reinfarto. La escala ha demostrado su validez en distintas poblaciones de pacientes con SCA tipo 1 de distintas regiones del mundo en las que se ha estudiado; tal es el caso del estudio de Prabhudesai et al (105) donde una mayor puntuación de la escala GRACE sirvió para predecir eventos intrahospitalarios y mayor severidad de lesiones coronarias en una población de la India, o el caso de una cohorte contemporánea de pacientes ingresados en un hospital de España, donde resultó útil en la predicción de la mortalidad a los 6 meses del alta tras sufrir un SCA (46).

Por todo lo dicho anteriormente, el uso de la escala GRACE está claramente establecida para la evaluación del riesgo de muerte hospitalaria y de mortalidad y reinfarto a los 6 meses en pacientes con SCA tipo 1 con y sin elevación del segmento ST. Sin embargo, no ocurre lo mismo en el caso del SCA tipo 2, donde los resultados son escasos y muy variados entre las series y existe poca información sobre el rendimiento de la misma en estos pacientes. Nuestro estudio aporta como novedad el hecho de que analizamos y validamos la escala GRACE para la predicción del evento combinado en nuestros pacientes con SCA tipo 1 y comparamos su utilidad en los pacientes con SCA tipo 2. En relación a la puntuación GRACE, en el presente estudio los pacientes con SCA tipo 1 tuvieron mayor puntuación que los pacientes con SCA tipo 2. Esto contrasta con la escasa información previamente publicada(58). Así, en el grupo de Paiva et al. (65) el GRACE fue mayor en los pacientes con IAM tipo 2. En nuestra población, precisamente el hecho de incluyésemos no solo pacientes con IAM sino también angina inestable y sobre todo angina secundaria pueda ser la causa de esta discordancia. Por otra parte, el hecho que la escala GRACE en nuestro estudio estime no sólo muerte sino también infarto, puede justificar que sea mayor en los pacientes con SCA tipo 1, dado que estos pacientes probablemente tendrán más riesgo de sufrir un nuevo infarto de miocardio (un nuevo SCA tipo 1).

Tanto en el SCA tipo 1 como con SCA tipo 2, los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos en el seguimiento presentaron una puntuación de la escala GRACE más elevada, y esta relación no solo fue cualitativa sino también cuantitativa. En ambas poblaciones la escala GRACE mostró una capacidad de discriminación

modesta para predicción del evento y no hubo diferencias significativas en el área bajo la curva entre ambas. De ello se traduce la utilidad de la escala GRACE no sólo en el SCA tipo 1 sino en los pacientes con SCA tipo 2 como herramienta pronóstica adicional.

En conclusión, la escala GRACE presenta una capacidad de discriminación sin diferencias significativas en el SCA tipo 2 con respecto al tipo 1. Va a ser especialmente útil en aquellos pacientes con una puntuación más alta, donde se va a traducir en mayor riesgo de eventos en el seguimiento, y por tanto podría utilizarse como complemento de ayuda en la toma de decisiones, pudiéndonos orientar hacia un tratamiento y unas medidas de prevención secundaria más específicas en cada caso. Se convierte pues, en una herramienta a tener en cuenta en los pacientes con SCA tipo 2 en los que hasta ahora no había sido validada.

### **VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA CRUSADE Y TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

La escala de riesgo CRUSADE fue desarrollada inicialmente en pacientes con IAMSEST para predecir el sangrado mayor intrahospitalario. A partir de 8 variables esta escala predice el riesgo de sangrado durante el ingreso por un SCA. A pesar de que existen diferentes escalas para estimación del riesgo de sangrado, la escala CRUSADE se ha establecido como la mejor herramienta(106) y es la recomendada en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea para evaluar el riesgo de sangrado(59). Hasta la fecha, la mayoría de los datos están relacionados con IAM tipo 1. La puntuación de riesgo CRUSADE no ha sido validada específicamente en pacientes con IAM tipo 2 o con angina secundaria.

Nuestro objetivo ha sido valorar la capacidad de la puntuación de riesgo CRUSADE para predecir el sangrado mayor en el seguimiento a un año en pacientes con SCA tipo 2. Así, en este grupo, el sangrado mayor en el seguimiento fue mayor en los pacientes con mayor escala CRUSADE y se evidenció un aumento progresivo del porcentaje de hemorragias al aumentar la escala CRUSADE. La escala CRUSADE

mostró una capacidad de discriminación modesta para la predicción de sangrado mayor al año de seguimiento y no hubo diferencias en el área bajo la curva con respecto SCA tipo 1, aunque la escala mostró una buena calibración en ambos tipos de SCA, como lo demuestran los valores p de prueba de Hosmer Lemeshow  $> 0.05$ .

Al igual que en el grupo de Paiva et al. (65) nuestros pacientes con SCA tipo 2 presentaron mayor escala CRUSADE comparado con el SCA tipo 1 dado que se trata de un grupo de mayor edad y con mayor comorbilidad relacionada con el sangrado, como diabetes, insuficiencia renal o anemia. Solamente disponemos de esta serie donde la escala CRUSADE muestra mayor capacidad predictiva en el IAM tipo 2 que en el 1 (65), pero, como en los ejemplos anteriores, se trata de una población distinta a la de nuestro grupo (no incluyen angina secundaria). En nuestro caso, la escala CRUSADE mostró una capacidad discriminativa modesta para predecir sangrados mayores a 1 año con independencia del tipo de SCA, lo cual apoya su uso como herramienta sencilla en la evaluación y toma de decisiones de los pacientes con SCA tipo 2. Aquellos con mayor puntuación tendrán un mayor riesgo de hemorragias y deberemos tenerlo en cuenta a la hora de decidir nuestra actitud más o menos conservadora en el manejo de estos pacientes.

---

## **8. LIMITACIONES**

---



Una de las principales limitaciones de este trabajo reside en su carácter observacional, lo cual no nos permite establecer relaciones de causalidad y hace que los resultados de nuestro estudio deban ser valorados con precaución, pero sin embargo sí nos permitan generar nuevas hipótesis. Debido a su diseño retrospectivo y a que la información del estudio se basó en las historias clínicas y llamadas telefónicas, algunas de las variables no pudieron ser registradas en todos los pacientes. Por otro lado, el hecho de que sólo se incluyeran pacientes de un centro hospitalario limita la validez externa de los resultados. No obstante, al tratarse de un registro de práctica clínica real consideramos que su validez en nuestro entorno es elevada. Respecto al método empleado para la selección de los pacientes, debemos mencionar que una de las principales limitaciones del estudio, al igual que en otros trabajos relacionados con este tema, es la definición del SCA tipo 2 (tanto del IAM tipo 2 como de la angina secundaria). A pesar de existir una definición universal del IAM y de sus tipos, en el caso del IAM tipo 2, tanto la definición como la etiología carecen de criterios estrictos así como la definición de angina secundaria. Para solventar este problema, tanto el diagnóstico de cada paciente como la causa principal del SCA tipo 2 fue establecida por dos cardiólogos expertos y en caso de discrepancia se recurrió a un tercero. La objetividad de la ausencia de evento trombótico llevado a cabo mediante coronariografía se realizó en un porcentaje no muy elevado de pacientes. Sin embargo, el SCA tipo 2 es una entidad clínica en cuya definición no está incluida la visualización de las arterias coronarias, sino que ésta se utiliza como un método diagnóstico de soporte adicional. Además, el porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía en nuestro grupo supera al de otras series.

Aunque una limitación de los estudios retrospectivos suele ser la pérdida de seguimiento de algunos de los pacientes incluidos, en nuestro caso, estas pérdidas fueron muy reducidas. En nuestro estudio hemos intentado controlar los factores de confusión a través de análisis de regresión de Cox multivariante, pero debido al diseño retrospectivo, siempre queda la posibilidad de que no se hayan tenido en cuenta todos los factores de confusión necesarios. Para reducirlos y como método de control, realizamos un análisis con y sin las variables de la ecocardiografía, permitiendo así un análisis que

incluyese todos los pacientes en comparación con la población con valores perdidos en las variables de las pruebas de imagen.

Futuros estudios con mayor número de pacientes y de carácter experimental son necesarios para confirmar o no los datos obtenidos en nuestro estudio.



---

## **9. CONCLUSIONES**

---



1. La población con SCA tipo 2 es más añosa, con mayor proporción de mujeres y con mayor comorbilidad basal que la población con SCA tipo 1.
2. El manejo terapéutico llevado a cabo durante el ingreso hospitalario en pacientes con SCA tipo 2 y tras el alta es más conservador, con menor prescripción de fármacos cardioprotectores y menor realización de terapias invasivas en estos pacientes.
3. Tanto a nivel intrahospitalario como a 1 año de seguimiento, los pacientes con SCA tipo 2 presentan un menor riesgo de sufrir el evento combinado. Sin embargo, no encontramos asociación entre el tipo de SCA y la aparición de sangrado mayor.
4. Los factores predictores de eventos clínicos adversos en pacientes con SCA tipo 1 y 2 son distintos.
5. Los niveles de TnT-US son útiles para predecir la aparición de eventos adversos en el seguimiento de pacientes con SCA tipo 1 y 2. Además la capacidad de discriminación de este biomarcador es similar en ambos tipos de pacientes.
6. Ambas escalas (GRACE y CRUSADE), presentan una capacidad de discriminación modesta para predecir eventos adversos a 1 año de seguimiento con independencia del tipo de SCA y, por consiguiente, podrían utilizarse como herramientas pronósticas sencillas en estos pacientes.



---

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* septiembre de 2000;21(18):1502-13.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* octubre de 2007;28(20):2525-38.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* febrero de 2011;40(1):139-46.
4. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* abril de 2014;127(4):295-302.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 16 de octubre de 2012;60(16):1581-98.
6. Braunwald. Tratado de Cardiología.
7. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J.* marzo de 2013;165(3):371-378.e3.
8. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* diciembre de 2012;125(12):1205-1213.e1.
9. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 4 de julio de 2000;102(1):118-22.
10. 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.* 1 de enero de 2013;127(1):143-52.

11. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. [The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the PANES Study. Prevalencia de Angina en España]. *Rev Esp Cardiol*. diciembre de 1999;52(12):1045-56.
12. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. febrero de 2014;67(2):139-44.
13. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. junio de 2013;66(6):472-81.
14. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. febrero de 1986;111(2):383-90.
15. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. agosto de 1978;89(2):157-61.
16. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. agosto de 2008;61(8):803-16.
17. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 17 de abril de 2012;125(15):1848-57.
18. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*. 15 de agosto de 2004;117(4):219-27.
19. Vicente Bertomeu, Jesús Castillo-Castillo. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008;8E2-9 - Vol 8 NúmSuplE.



20. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 de julio de 2009;104(1):9-13.
21. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart Br Card Soc.* 20 de octubre de 2014;
22. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 18 de marzo de 2010;139(3):228-33.
23. Guimarães PO, Leonardi S, Huang Z, Wallentin L, de Werf FV, Aylward PE, et al. Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. *Am Heart J.* febrero de 2018;196:28-35.
24. Sandoval Y, Smith SW, Schulz KM, Murakami MM, Love SA, Nicholson J, et al. Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system. *Clin Chem.* abril de 2015;61(4):657-63.
25. Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med.* febrero de 2014;127(2):105-8.
26. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai H-S, Afessa B, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* marzo de 2008;36(3):759-65.

27. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* septiembre de 2010;31(18):2197-204.
28. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* septiembre de 2013;126(9):789-97.
29. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* octubre de 2012;33(20):2569-619.
30. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. [2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation]. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1207-94.
31. Sandoval Y, Smith SW, Apple FS. Type 2 myocardial infarction: the next frontier. *Am J Med.* junio de 2014;127(6):e19.
32. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA.* 5 de junio de 2013;309(21):2262-9.
33. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* agosto de 2002;23(15):1177-89.
34. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart Br Card Soc.* julio de 1998;80(1):40-4.

35. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* octubre de 2010;3(5):431-5.
36. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* enero de 2005;26(1):18-26.
37. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D, et al. Type-II myocardial infarction--patient characteristics, management and outcomes. *PloS One.* 2014;9(1):e84285.
38. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* marzo de 2014;35(9):552-6.
39. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 11 de septiembre de 2007;116(11):1242-9.
40. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* septiembre de 2012;33(18):2252-7.
41. Sandoval Y, Thordsen SE, Smith SW, Schulz KM, Murakami MM, Pearce LA, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* diciembre de 2014;3(4):317-25.
42. Shah ASV, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AMD, Fleming KM, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med.* mayo de 2015;128(5):493-501.e3.
43. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation

- acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* agosto de 2001;38(2):478-85.
44. Matsue Y, Yoshida K, Hoshino M, Yonetsu T, Suzuki M, Matsumura A, et al. Clinical features and prognosis of type 2 myocardial infarction in vasospastic angina. *Am J Med.* abril de 2015;128(4):389-95.
45. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J.* mayo de 2007;28(9):1072-8.
46. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* junio de 2010;63(6):640-8.
47. Yan AT, Yan RT, Huynh T, Casanova A, Raimondo FE, Fitchett DH, et al. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med.* 23 de febrero de 2009;169(4):372-8.
48. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 24 de octubre de 2000;102(17):2031-7.
49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 16 de agosto de 2000;284(7):835-42.
50. Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KAA, et al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute

- coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* diciembre de 2003;146(6):999-1006.
51. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 27 de octubre de 2003;163(19):2345-53.
  52. 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.* 9 de junio de 2004;291(22):2727-33.
  53. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, Agra-Bermejo RM, Gestal-Romari S, Pereira-López E, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv.* noviembre de 2012;5(11):1117-25.
  54. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials.* mayo de 2012;33(3):507-14.
  55. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 10 de mayo de 2011;57(19):e215-367.

56. Fox KAA, Langrish JP. Risk stratification in acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* junio de 2010;63(6):629-32.
57. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* mayo de 2005;26(9):865-72.
58. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D, et al. Type-II myocardial infarction--patient characteristics, management and outcomes. *PloS One.* 2014;9(1):e84285.
59. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol* 2006. octubre de 2016;17(10):831-72.
60. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 27 de marzo de 2007;49(12):1362-8.
61. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 22 de agosto de 2006;114(8):774-82.
62. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE Bleeding Score. *Circulation* [Internet]. 14 de abril de 2009 [citado 28 de enero de 2016];119(14):1873-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767035/>

63. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 14 de abril de 2009;119(14):1873-82.
64. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-González I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, González-Juanatey JR. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 8 de junio de 2010;121(22):2419-26.
65. Paiva L, Providência R, Barra S, Dinis P, Faustino AC, Gonçalves L. Universal definition of myocardial infarction: clinical insights. *Cardiology*. 2015;131(1):13-21.
66. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. febrero de 2010;137(2):263-72.
67. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke J Cereb Circ*. mayo de 2007;38(5):1655-711.
68. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration

- with EACTS. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* noviembre de 2016;18(11):1609-78.
69. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH.* abril de 2005;3(4):692-4.
70. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* octubre de 2012;33(20):2569-619.
71. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 de marzo de 1999;130(6):461-70.
72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
73. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT, Drozda JP, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Crit Pathw Cardiol.* junio de 2013;12(2):65-105.



- 
74. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 14 de junio de 2011;123(23):2736-47.
  75. Thygesen K. What's new in the Fourth Universal Definition of Myocardial infarction? *Eur Heart J*. 7 de noviembre de 2018;39(42):3757-8.
  76. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]. *Kardiol Pol*. 2018;76(10):1383-415.
  77. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*. abril de 2016;129(4):446.e5-446.e21.
  78. Cediél G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischæmic myocardial injury. *Heart Br Card Soc*. 2017;103(8):616-22.
  79. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, von Haehling S, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J*. junio de 2009;30(11):1331-9.
  80. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 3 de julio de 2002;40(1):27-33.
  81. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 21 de noviembre de 2001;286(19):2405-12.

82. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2 de junio de 2009;119(21):2758-64.
83. Alpert JS, Thygesen KA. The Case for a Revised Definition of Myocardial Infarction-The Ongoing Conundrum of Type 2 Myocardial Infarction vs Myocardial Injury. *JAMA Cardiol*. 1 de junio de 2016;1(3):249-50.
84. Nagele P. The Case for a Revised Definition of Myocardial Infarction-Resolving the Ambiguity of Type 2 Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 1 de junio de 2016;1(3):247-8.
85. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. julio de 2013;33(7):1460-7.
86. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol*. 15 de julio de 2016;215:20-2.
87. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 9 de junio de 2015;131(23):2041-50.
88. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. marzo de 2000;46(3):338-44.
89. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial

- 
- Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J.* septiembre de 2012;33(18):2265-71.
90. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zdzienicka J, Dykła D, Mielecki W, et al. In-hospital management and mortality in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated in centers without on-site invasive facilities. *Cardiol J.* 2008;15(5):451-7.
91. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20 de febrero de 2019;14(14):1435-534.
92. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2017;70(2):115.
93. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol.* 27 de mayo de 2014;63(20):2079-87.
94. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart Br Card Soc.* noviembre de 2001;86(5):527-32.
95. Pedersen OD, Abildstrøm SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Køber L, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* febrero de 2006;27(3):290-5.
96. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 16 de octubre de 2012;60(16):1581-98.

97. Gonzalez MA, Eilen DJ, Marzouq RA, Porterfield CP, Hazarika S, Nasir S, et al. The universal classification is an independent predictor of long-term outcomes in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* febrero de 2011;12(1):35-40.
98. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation.* 31 de enero de 2012;125(4):577-83.
99. Martín de Francisco AL, Aguilera L, Fuster V. [Cardiovascular, renal and other chronic diseases. Early intervention is necessary in chronic kidney disease]. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2009;29(1):6-9.
100. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation.* 20 de marzo de 2018;137(12):1236-45.
101. Roldán Torres I, Baello Monge P, Sevilla Toral B, Salvador Sanz A, Salim Martínez M, Peláez González A, et al. [Prognostic value of troponin T in hospitalized patients with angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol.* enero de 2003;56(1):35-42.
102. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hadziosmanovic N, Hjort M, Szummer KE, et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(15):1284-91.
103. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation.* 5 de octubre de 1999;100(14):1509-14.

104. Fox K a. A, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart Br Card Soc.* julio de 2010;96(14):1095-101.
105. Prabhudesai AR, Srilakshmi MA, Santosh MJ, Shetty GG, Varghese K, Patil CB, et al. Validation of the GRACE score for prognosis in Indian patients with acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* junio de 2012;64(3):263-9.
106. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandío P, Gironde M, Rodríguez-Cordero M, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* septiembre de 2012;1(3):222-31.

