

**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE  
LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE  
DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES  
DE CUIDADOS INTENSIVOS O UNIDADES  
CORONARIAS ESPAÑOLAS**

**Inés Macías Guarasa**

**Granada 2005**





**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE  
LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE  
DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES  
DE CUIDADOS INTENSIVOS O UNIDADES  
CORONARIAS ESPAÑOLAS**

**Inés Macías Guarasa**

**Granada 2005**



Tesis doctoral:

PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE LOS PACIENTES CON ANGINA  
INESTABLE DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS O UNIDADES CORONARIAS ESPAÑOLAS

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada, por la  
licenciada:

Doña Inés Macías Guarasa

Los directores:

Dr. D. Manuel Ruiz Bailén

Prof. Dr. D. Juan Miguel Torres Ruiz

Dr. D. Eduardo Aguayo de Hoyos

**Granada, marzo de 2005**



**D. Manuel Ruiz Bailén**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Médico-Quirúrgico del Complejo Hospitalario de Jaén.

**CERTIFICA:** que doña Inés Macías Guarasa, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, ha realizado personalmente bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: **“PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS O UNIDADES CORONARIAS ESPAÑOLAS”**.

Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para optar al grado de doctor, y ser calificado.

**Fdo. Dr. D. Manuel Ruiz Bailén**

**Granada, marzo de 2005**



**D. Juan Miguel Torres Ruiz**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

**CERTIFICA:** que doña Inés Macías Guarasa, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado personalmente bajo mi rigurosa dirección, en el departamento de Medicina, los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: **“PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS O UNIDADES CORONARIAS ESPAÑOLAS”**. Siendo esta Tesis Doctoral expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que la hacen acreedor al Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Comisión de doctorado.

Para que conste y surta los efectos oportunos:

**Fdo. Prof. Dr. Juan Miguel Torres Ruiz**

**Granada, marzo de 2005**



**D. Eduardo Aguayo de Hoyos**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, médico adjunto del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

**CERTIFICA:** que doña Inés Macías Guarasa, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado con mi dirección, en el departamento de Medicina, la Tesis Doctoral titulada: **“PRONÓSTICO Y ESTANCIA MEDIA DE LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE DURANTE SU INGRESO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS O UNIDADES CORONARIAS ESPAÑOLAS”**.

El que suscribe ha revisado personal y exhaustivamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su presentación y para someterlo al superior juicio del Tribunal correspondiente.

**Fdo. Dr. D. Eduardo Aguayo de Hoyos.**

**Granada, marzo de 2005**



Memoria realizada por Inés Macías Guarasa, para optar al grado académico de  
Doctor por la Universidad de Granada.

**Fdo. Inés Macías Guarasa.**

**Granada, marzo de 2005**





**Manuel Ruiz Bailén**, en calidad de Investigador Principal y Coordinador del Grupo de Trabajo de Publicaciones Científicas del Proyecto **ARIAM**, tras realizar el análisis de datos sobre la base de datos de dicho proyecto,

AUTORIZO A:

***Doña Inés Macías Guarasa***

Emplear los resultados obtenidos del análisis, para la realización de la tesis doctoral titulada “Pronóstico y estancia media de los pacientes con angina inestable durante su ingreso en las unidades de cuidados intensivos o unidades coronarias españolas” que optará a la obtención del título de doctor por la Universidad de Granada.

**Fdo: Dr. D. Manuel Ruiz Bailén**

**Marzo de 2005**



A mis padres y a los Javieres de la familia



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, doy unas gracias mayúsculas a Manolo, por su apoyo constante, su paciencia, su buena disposición, por compartir conmigo todo su saber, sus experiencias, por haberme enseñado lo que es trabajar concienzudamente, con ilusión y sin desaliento, por haber aceptado trabajar conmigo sin apenas conocerme y por conseguir que este estudio se culminara. Ha sido un privilegio para mí trabajar contigo, tanto en el plano profesional como en el personal.

A Juan Miguel Torres, por haber creído en mí desde el principio, por no dejarme tirar la toalla y por todas esas charlas que me ayudaron a ver muchas veces las cosas de otra manera. Eres un excelente jefe y mejor persona.

A Boehringer Ingelheim España, como empresa patrocinadora del proyecto ARIAM y a todo el personal implicado en el mismo, sin cuya labor hubiera sido imposible llevar a cabo mi trabajo.

A todo el personal sanitario con el que he tenido el placer de trabajar a lo largo de estos últimos años, en especial al de la UCI del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por tantas horas de enseñanza, de convivencia y de trabajo compartidas. Y a los enfermos, por supuesto, que cada día me recuerdan que merece la pena seguir trabajando por ellos.

En el plano más personal doy las gracias a todos esos amigos que, de alguna manera, estuvieron ahí durante estos años, y que son la esencia de la vida. He tenido suerte y sois muchísimos, así que permitidme que no os mencione aquí porque necesitaría muchas más páginas.

Gracias también a Sira, por su comprensión, por esos días de paciencia “informática”, y por mi precioso sobrino Javier (¡te ha quedado perfecto!).

Y dejo para el final a los más importantes, por supuesto, a mis padres y a Javi, gracias a los cuales todo ha sido posible. A ellos por traerme aquí y por su entrega y sacrificio permanente. A él por soportar mis nervios y por estar ahí siempre que lo necesito. A ambos por todo el cariño que me siguen dando y que no deja de ser un aliciente para cualquier proyecto. No hay palabras.





William Herberden, en 1772 fue el primero en describir el Angor Pectoris



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	21
ÍNDICE.....	25
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	27
ÍNDICE DE TABLAS .....	31
ÍNDICE DE FIGURAS .....	35
LISTA DE ABREVIATURAS.....	37
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>41</b>
1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO .....	42
1.1.1. <i>Epidemiología</i> .....	42
1.1.2. <i>Clasificación y definición del síndrome coronario agudo</i> .....	42
1.1.3. <i>Fisiopatología y relación clínico-patológica</i> .....	45
1.2. ANGOR INESTABLE .....	51
1.2.1. <i>Historia</i> .....	51
1.2.2. <i>Epidemiología</i> .....	53
1.2.3. <i>Factores de riesgo cardiovasculares</i> .....	54
1.2.4. <i>Clasificación histórica y actual</i> .....	63
1.2.5. <i>Manejo del angor inestable</i> .....	66
1.2.6. <i>Morbimortalidad</i> .....	78
1.2.7. <i>Costes y estancia</i> .....	85
1.3. INVESTIGACIÓN EN CARDIOLOGÍA.....	87
1.3.1. <i>Ensayos clínicos</i> .....	87
1.3.2. <i>Registros</i> .....	90
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>113</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>115</b>
3.1. POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO .....	116
3.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO .....	118
3.2.1. <i>Datos de identificación</i> .....	118
3.2.2. <i>Variables del registro ARIAM inicial</i> .....	123

3.2.3.	<i>Variables del registro de cardiopatía isquémica aguda incluidas en el registro ARIAM.....</i>	126
3.2.4.	<i>Variables principales de nuestro estudio.....</i>	135
3.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	135
3.4.	MÉTODO BIBLIOGRÁFICO EMPLEADO .....	137
3.5.	PALABRAS CLAVE .....	138
3.6.	PRESENTACIÓN DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS .....	138
3.7.	APOYO INFORMÁTICO UTILIZADO .....	138
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>139</b>
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	140
4.2.	RESULTADOS SOBRE MORTALIDAD .....	156
4.2.1.	<i>Resultados del estudio univariante en relación con la mortalidad .....</i>	156
4.2.2.	<i>Resultados del estudio multivariante en relación con la mortalidad.....</i>	194
4.3.	RESULTADOS SOBRE ESTANCIA .....	195
4.3.1.	<i>Resultados del estudio univariante en relación con la estancia media .....</i>	196
4.3.2.	<i>Resultados del análisis multivariante en relación con la estancia media.....</i>	220
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>223</b>
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO .....	224
5.1.1.	<i>Características epidemiológicas. Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes coronarios .....</i>	225
5.1.2.	<i>Curso clínico y complicaciones .....</i>	227
5.1.3.	<i>Manejo.....</i>	228
5.2.	FACTORES PRONÓSTICOS.....	232
5.3.	ESTANCIA MEDIA.....	239
5.4.	LIMITACIONES Y VENTAJAS DEL ESTUDIO.....	243
5.4.1.	<i>Limitaciones.....</i>	243
5.4.2.	<i>Ventajas.....</i>	245
5.5.	APLICABILIDAD CLÍNICA.....	246
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>247</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>249</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO: INVESTIGADORES Y HOSPITALES DEL PROYECTO ARIAM.....</b>	<b>271</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Distribución por grupos de edad en los pacientes con AI.....	142
Gráfico 2.	Gráfico de frecuencias según la edad. ....	142
Gráfico 3.	Distribución por sexo de los casos con AI.....	143
Gráfico 4.	Factores de riesgo cardiovasculares en AI.....	144
Gráfico 5.	Sistema prehospitalario utilizado .....	145
Gráfico 6.	Clasificación de Killip y Kimball.....	146
Gráfico 7.	Distribución según el APACHE.....	147
Gráfico 8.	Frecuencia de complicaciones clínicas y hemodinámicas.....	149
Gráfico 9.	Complicaciones eléctricas en AI.....	149
Gráfico 10.	Nivel de asistencia prehospitalaria.....	150
Gráfico 11.	Técnicas diagnósticas empleadas.....	151
Gráfico 12.	Técnicas terapéuticas utilizadas .....	152
Gráfico 13.	Tratamiento médico del grupo de angina inestable.....	153
Gráfico 14.	Causas de fallecimiento .....	154
Gráfico 15.	Distribución de los días de estancia.....	155
Gráfico 16.	Frecuencia según los días de estancia.....	156
Gráfico 17.	Distribución de la edad en vivos y fallecimiento.....	157
Gráfico 18.	Porcentaje de Mortalidad según la edad.....	158
Gráfico 19.	Frecuencia de cada sexo según el estado de vivo o fallecido.....	159
Gráfico 20.	Porcentaje de mortalidad según el sexo.....	160
Gráfico 21.	Porcentaje de mortalidad según el año.....	161
Gráfico 22.	Porcentaje de mortalidad según el tipo de angina inestable.....	162
Gráfico 23.	Frecuencia de cada grupo de angina inestable según el estado de vivo o fallecido.....	162
Gráfico 24.	Frecuencia del modo de acceder al hospital según el estado de vivo o fallecido.....	164
Gráfico 25.	Porcentaje de mortalidad según el diagnóstico de isquemia previa.....	165
Gráfico 26.	Frecuencia de los diferentes factores de riesgo que son significativos, según el estado de vivo o fallecido.....	166
Gráfico 27.	Porcentaje de mortalidad según los factores de riesgo que son significativos.....	167
Gráfico 28.	Valoración del retraso desde el inicio de síntomas coronarios hasta la llegada al hospital, según el estado de vivo o fallecido.....	169

Gráfico 29.	Valoración del tiempo desde que el paciente llega al hospital hasta que ingresa en la UCI.....	169
Gráfico 30.	Frecuencia de los grados de APACHE II según el estado de vivo o fallecido.....	171
Gráfico 31.	Mortalidad de los pacientes según el estadio de la clasificación de Killip y Kimball.....	172
Gráfico 32.	Porcentaje de mortalidad según el desarrollo o no de insuficiencia cardiaca.....	173
Gráfico 33.	Frecuencia de los tipos de TIMI según el estado de vivo o fallecido.....	175
Gráfico 34.	Mortalidad según el TIMI.....	176
Gráfico 35.	Nivel de TIMI según el estado de vivo o fallecido.....	177
Gráfico 36.	Frecuencia de las complicaciones hemodinámicas, según vivos o fallecidos.....	180
Gráfico 37.	Frecuencia de las complicaciones eléctricas según vivos o fallecidos.....	181
Gráfico 38.	Frecuencia de las complicaciones clínicas según vivos o fallecidos.....	181
Gráfico 39.	Mortalidad de los pacientes según las complicaciones hemodinámicas que presentan.....	182
Gráfico 40.	Mortalidad de los pacientes según las complicaciones eléctricas.....	182
Gráfico 41.	Mortalidad de los pacientes según las complicaciones clínicas.....	183
Gráfico 42.	Frecuencia del sistema prehospitalario usado según el estado de vivo o fallecido.....	184
Gráfico 43.	Frecuencia de la procedencia de otro hospital según el estado de vivo o fallecido.....	185
Gráfico 44.	Frecuencia de cada técnica diagnóstica empleada según el estado de vivo o fallecido.....	187
Gráfico 45.	Mortalidad de los pacientes según las técnicas diagnósticas realizadas o no realizadas.....	187
Gráfico 46.	Frecuencia de cada técnica terapéutica empleada según el estado de vivo o fallecido.....	189
Gráfico 47.	Mortalidad según requieran o no requieran las distintas técnicas terapéuticas.....	189
Gráfico 48.	Frecuencia de cada tratamiento empleado según el estado de vivo o fallecido.....	192
Gráfico 49.	Mortalidad según el tipo de tratamiento empleado (presencia se refiere a tratamiento utilizado y ausencia a no utilización del tratamiento).....	193
Gráfico 50.	Frecuencia del sexo en relación con la estancia adecuada o prolongada...	197
Gráfico 51.	Frecuencia de cada año de ingreso en relación con la estancia adecuada o prolongada.....	198
Gráfico 52.	Frecuencia de cada tipo de angina en relación con la estancia adecuada o prolongada.....	200

Gráfico 53.	Frecuencia del diagnóstico de isquemia previa según la estancia prolongada o adecuada.....	201
Gráfico 54.	Frecuencia de los factores de riesgo significativos según la estancia prolongada o adecuada.....	202
Gráfico 55.	Frecuencia de las complicaciones hemodinámicas según el tipo de estancia.....	207
Gráfico 56.	Frecuencia de las complicaciones clínicas según el tipo de estancia. ....	208
Gráfico 57.	Complicaciones eléctricas según la estancia adecuada o prolongada. ....	208
Gráfico 58.	Frecuencia del sistema prehospitalario usado en relación con la estancia prolongada o adecuada.....	209
Gráfico 59.	Frecuencia de la procedencia de otro hospital (o no) según el tipo de estancia.....	210
Gráfico 60.	Frecuencia del tratamiento prehospitalario en relación con la estancia. ...	212
Gráfico 61.	Frecuencia de las técnicas diagnósticas según la estancia adecuada prolongada.....	214
Gráfico 62.	Frecuencia de las técnicas terapéuticas empleadas según la estancia prolongada o adecuada.....	216
Gráfico 63.	Frecuencia de los tratamientos empleados en relación con el tipo de estancia.....	218
Gráfico 64.	Frecuencia de las causas de fallecimiento según la estancia prolongada o adecuada.....	219



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Cuestionario de Rose de angina de pecho <sup>(31)</sup> .....	54
Tabla 2.	Clasificación de Braunwald <sup>(81)</sup> .....	64
Tabla 3.	Características de alto riesgo isquémico. (BAVAG: bloqueo auriculo ventricular, TV: taquicardia ventricular). .....	68
Tabla 4.	Escala de riesgo TIMI para la AI/IAMSEST.....	79
Tabla 5.	Diferencias entre registros poblacionales y registros hospitalarios.....	91
Tabla 6.	Principales registros españoles de cardiopatía isquémica en orden cronológico de año de inicio (H: Hospitales).....	98
Tabla 7.	Sistema de priorización del registro ARIAM para administración de fibrinólisis <sup>(23)</sup> . (Tas: tensión arterial sistólica= presión arterial, Tad: tensión arterial diastólica, BAVAG: bloqueo auriculo ventricular agudo, FC: frecuencia cardiaca).....	103
Tabla 8.	Indicadores para valorar los tiempos de retraso.....	106
Tabla 9.	Registros internacionales de cardiopatía isquémica.....	112
Tabla 10.	Clasificación de insuficiencia cardiaca de Killip y Kimball <sup>(193)</sup> .....	128
Tabla 11.	Parámetros estadísticos correspondientes a la edad.....	141
Tabla 12.	Distribución por sexo de los casos con AI.....	143
Tabla 13.	Factores de riesgo cardiovasculares en AI.....	144
Tabla 14.	Sistema prehospitalario utilizado. (SEU: servicio especial de urgencias). .....	145
Tabla 15.	Estadísticos del retraso inicio síntomas-llegada hospital.....	146
Tabla 16.	Estadísticos del grado de gravedad APACHE .....	147
Tabla 17.	Parámetros estadísticos descriptivos correspondientes al TIMI.....	147
Tabla 18.	Complicaciones en los pacientes con angina inestable.....	148
Tabla 19.	Nivel de asistencia prehospitalaria.....	150
Tabla 20.	Técnicas diagnósticas .....	151
Tabla 21.	Técnicas terapéuticas.....	151
Tabla 22.	Tratamiento médico del grupo estudiado.....	152
Tabla 23.	Causas de fallecimiento.....	153
Tabla 24.	VARIABLES EN LA ESTANCIA.....	155
Tabla 25.	Distribución de la mortalidad según la edad.....	157
Tabla 26.	Estadísticos de la mortalidad por edad.....	158
Tabla 27.	Distribución de la mortalidad según el sexo.....	158
Tabla 28.	Estadísticas de la mortalidad según el sexo.....	159
Tabla 29.	Distribución de vivos y fallecidos según el año de ingreso.....	160

Tabla 30.	Frecuencia de los distintos tipos de angina inestable, según el grupo de vivos o muertos. ....	161
Tabla 31.	Tipo de angina en vivos y fallecidos (p=0,042). ....	163
Tabla 32.	Modo de acceso al hospital en vivos y fallecidos. ....	163
Tabla 33.	Diagnóstico de isquemia previa en vivos y fallecimiento. ....	164
Tabla 34.	Frecuencia de cada factor de riesgo cardiovascular según los grupos de vivos o fallecidos. ....	165
Tabla 35.	Técnicas diagnósticas previas y mortalidad. ....	167
Tabla 36.	Técnicas terapéuticas según mortalidad ....	168
Tabla 37.	Retrasos según mortalidad ....	168
Tabla 38.	Estadísticos de los retrasos. ....	170
Tabla 39.	Estadísticos de los días de estancia. ....	170
Tabla 40.	Estadísticos según el grado de APACHE. ....	171
Tabla 41.	Clasificación de Killip y Kimball en vivos y fallecidos. ....	172
Tabla 42.	Clasificación de insuficiencia cardiaca en vivos y fallecidos. ....	173
Tabla 43.	TIMI en vivos y fallecimiento. P< 0,0001. ....	174
Tabla 44.	Estadísticos según el TIMI. ....	176
Tabla 45.	Mortalidad según el TIMI. ....	177
Tabla 46.	Complicaciones y mortalidad. (TV: taquicardia ventricular, SPV: supraventricular, BAVAG: bloqueo auriculoventricular agudo, TCIV: trastorno de la conducción intraventricular, TEP: tromboembolismo pulmonar). ....	179
Tabla 47.	Sistema prehospitalario usado en vivos y fallecimiento. ....	183
Tabla 48.	Procedencia de otro hospital en vivos y fallecidos. ....	184
Tabla 49.	Tratamiento prehospitalario usado. ....	185
Tabla 50.	Técnicas diagnósticas empleadas en vivos y fallecidos. (EEF: estudio electrofisiológico, TAC: tomografía axial computerizada). ....	186
Tabla 51.	Técnicas empleadas en vivos y fallecimiento. ....	188
Tabla 52.	Tratamientos empleados en vivos y fallecimiento. ....	191
Tabla 53.	Riesgo de angina en vivos y fallecimiento. ....	193
Tabla 54.	Variables en la ecuación para la mortalidad. ....	194
Tabla 55.	Variables en la ecuación para la mortalidad en los pacientes con TIMI. ...	195
Tabla 56.	Estancia media adecuada y prolongada. ....	196
Tabla 57.	Estancia adecuada y prolongada según la edad. ....	196
Tabla 58.	Estancia adecuada y prolongada según el sexo. P=0,3. ....	197
Tabla 59.	Estancia adecuada y prolongada según el año. ....	198
Tabla 60.	Estancia adecuada y prolongada en relación el tipo de angina. ....	199

---

Tabla 61.	Diagnóstico de isquemia previa según la estancia. ....	200
Tabla 62.	Factores de riesgo cardiovasculares según la estancia. ....	201
Tabla 63.	Técnicas diagnósticas previas según la estancia. ....	202
Tabla 64.	Técnicas realizadas y estancia. ....	203
Tabla 65.	Estadísticos de los retrasos en relación con la estancia. ....	204
Tabla 66.	p y OR CRUDA según el estadio de Killip. ....	204
Tabla 67.	Estadísticos del APACHE asociado a la estancia media. ....	205
Tabla 68.	Complicaciones en relación con la estancia adecuada o prolongada. ....	206
Tabla 69.	Sistema prehospitalario usado y estancia. $p = 0,05$ ....	209
Tabla 70.	Estancia adecuada y prolongada en relación con la procedencia de otro hospital. ....	210
Tabla 71.	Procedencia de otro hospital. ....	211
Tabla 72.	Tratamiento prehospitalario según la estancia. ....	211
Tabla 73.	Estadísticos del score de atención prehospitalaria en relación con la estancia media. ....	213
Tabla 74.	Técnicas diagnósticas empleadas según la estancia. ....	213
Tabla 75.	Técnicas terapéuticas empleadas y estancias adecuada y prolongada. ....	215
Tabla 76.	Tratamientos empleados en relación con la estancia. ....	217
Tabla 77.	Causas de fallecimiento en estancia adecuada y prolongada. ....	219
Tabla 78.	Variables asociadas a la estancia prolongada. ....	220
Tabla 79.	Variables en la ecuación para la estancia prolongada en los pacientes con TIMI. ....	221
Tabla 80.	Tabla comparativa del tratamiento empleado en diferentes registros. ....	231



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Placa de ateroma que bloquea el paso de sangre en la coronaria derecha. <a href="http://www.teknon.es/hemodinamica.htm">http://www.teknon.es/hemodinamica.htm</a> .....	43
Figura 2.	Clasificación del Síndrome Coronario Agudo. ....	44
Figura 3.	Placa de ateroma ocluyendo una arteria <a href="http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html">http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html</a> .....	45
Figura 4.	Estructura de una arteria normal. En el espacio subendotelial es donde se lleva a efecto el proceso ateroscleroso. Imagen de <a href="http://www.drscope.com/pac/cardio-2/4/c2t4_p23.htm">http://www.drscope.com/pac/cardio-2/4/c2t4_p23.htm</a> .....	45
Figura 5.	Patogenia de la placa aterosclerótica. A: defecto endotelial, agregación de plaquetas (rayado) e insudación de lípidos (círculos negros). B: proliferación y migración de células musculares de la media. C: sobrecarga de células musculares con lípidos. D: formación de ateroma (por necrosis de estas células) y fibrosis (componente esclerótico). Imagen de <a href="http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1arterioesclerosis.html">http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1arterioesclerosis.html</a> .....	46
Figura 6.	Fisiopatología del Síndrome Coronario Agudo .....	46
Figura 7.	Esquema de una arteria con lesión concéntrica.....	48
Figura 8.	Esquema de una arteria con lesión excéntrica.....	48
Figura 9.	Esquema de una arteria con una lesión irregular múltiple.....	49
Figura 10.	Imagen de placa aterosclerótica concéntrica (imagen superior) y excéntrica (imagen inferior). <a href="http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020028.html">http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020028.html</a> .....	51
Figura 11.	Angioplastia con balón. <a href="http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html">http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html</a> .....	76
Figura 12.	Wall stent coronario <a href="http://www.teknon.es/hemodinamica.htm">http://www.teknon.es/hemodinamica.htm</a> .....	77
Figura 13.	Técnica del stent coronario. <a href="http://www.teknon.es/hemodinamica.htm">http://www.teknon.es/hemodinamica.htm</a> .....	77
Figura 14.	Períodos de tiempo analizados <sup>(169)</sup> .....	105
Figura 15.	Bypass aortocoronario en una arteria ocluida por placa de ateroma. <a href="http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020104.htm">http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020104.htm</a> .....	133
Figura 16.	Imagen de doble bypass implantado en arteria coronaria derecha e izquierda. <a href="http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020104.htm">http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%2020104.htm</a> .....	133
Figura 17.	Diagrama de flujo de los pacientes estudiados.....	140



## LISTA DE ABREVIATURAS

A continuación se describen las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria.

AAS: ácido acetilsalicílico

ACC: American Colleague Cardiology

ACV: accidente cerebrovascular

AHA: American Heart Association

AI: Angina inestable

ARIAM: análisis del retraso en el infarto agudo de miocardio

BAVc: bloqueo auriculoventricular completo

Bd: bradicardia

CSS: Canadian Cardiovascular Society

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

CK: creatinquinasa

DEM: disociación electromecánica

ECA: enzima convertidora de angiotensina

ECG: electrocardiograma

EEF-PT: Estudio electrofisiológico

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FMO: fracaso múltiple de órganos

FCD: Fracaso Cardíaco Derecho

FR: factores de riesgo

Gp: glicoproteína

H: hospitales

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

Im: intramuscular

Iv: intravenosa

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MP: marcapasos

NTG: nitroglicerina

ICP: Intervención coronaria percutánea

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Sl: sublingual

TAC: tomografía axial computadorizada

Tad: tensión arterial diastólica

Tas: tensión arterial sistólica

TV: taquicardia ventricular

UC: unidad coronaria

UCI: unidad de cuidados intensivos

VM: ventilación mecánica



# **1. Introducción**

## **1.1. Síndrome coronario agudo**

### **1.1.1. Epidemiología**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados. En España, se ha observado en los últimos años como la cardiopatía isquémica (CI) genera una demanda asistencial creciente, hoy por hoy continúa siendo la primera causa individual de muerte en varones y la tercera en mujeres, 11% y 10% respectivamente del total de las muertes producidas en 1997<sup>(1)</sup>. Marrugat et al realizaron una revisión de los registros de más relevancia en los últimos años, cuyo objetivo fue resumir los conocimientos de la frecuencia de la CI y estimar el número absoluto de casos que se habrán presentado en España y sus comunidades autónomas en el año 2002 así como la tendencia en el número total de casos de IAM en la población y en el de los hospitalizados por IAM o angina inestable entre 1997 y 2005. La estimación realizada de la magnitud del problema de la CI entre 1997 y 2005 apunta a que el envejecimiento de la población aumentará por sí mismo el número de casos de infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable en España. Según dicha estimación, en el año 2005 en los centros hospitalarios españoles el número de pacientes con síndrome coronario agudo hospitalizados alcanzaría los 78.000 ingresos<sup>(2,3)</sup>. *El síndrome coronario agudo ha creado una creciente demanda asistencial en los últimos años.*

### **1.1.2. Clasificación y definición del síndrome coronario agudo**

El término síndrome coronario agudo (SCA) hace referencia a todos los cuadros clínicos relacionados con la isquemia miocárdica aguda, incluyendo la angina inestable (AI), el IAM y la muerte súbita.

En un principio se pensó que se trataba de tres manifestaciones, correspondientes a las tres fases del mismo proceso fisiopatológico, en el que la placa arterioesclerótica complicada provoca el inicio de las manifestaciones isquémicas (Figura 1). En la actualidad se estima que probablemente no sean tres fases, sino tres procesos fisiopatológicos diferentes<sup>(4)</sup>.



**Figura 1. Placa de ateroma que bloquea el paso de sangre en la coronaria derecha.**  
<http://www.teknon.es/hemodinamica.htm>

El infarto sin onda Q, debido a que tiene una base fisiopatológica similar al de la angina inestable, es considerado actualmente como la misma entidad, y ambos síndromes se incluyen bajo la denominación de síndrome coronario agudo sin segmento ST elevado<sup>(5)</sup>.

La Sociedad Europea de Cardiología en el año 2002 ha publicado las Guías de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, donde se definen el mismo y las pautas de tratamiento<sup>(6)</sup>: Dicha Sociedad recuerda que en la actualidad parece claro que los “síndromes coronarios agudos”, es decir, la angina inestable, el infarto de miocardio en evolución y la muerte súbita tienen un sustrato anatómico común. Así, las observaciones anatomopatológicas, angioscópicas y biológicas han puesto de manifiesto que la angina inestable y el infarto de miocardio son formas de presentación clínica diferentes que derivan de un mecanismo fisiopatológico subyacente común, la rotura o erosión de la placa aterosclerótica, con diversos grados de trombosis sobreañadida y de embolización distal<sup>(6)</sup>.

La presentación clínica de la enfermedad isquémica incluye las siguientes formas: angina estable, isquemia silente, angina inestable, infarto de miocardio y muerte súbita. Durante muchos años la angina inestable ha sido considerada como un síndrome intermedio entre la angina estable crónica y el IAM. En los últimos años se conoce mejor la fisiopatología, por lo que ha mejorado el manejo de la cardiopatía isquémica<sup>(6)</sup>.

A la hora de la práctica real se puede clasificar a los pacientes en dos categorías (Figura 2):

- ❑ Pacientes con dolor torácico y persistente elevación del segmento ST o nueva aparición de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His que refleja una oclusión coronaria total. El objetivo principal es la recanalización rápida, completa y sostenida de la arteria afectada por medio del tratamiento trombolítico o angioplastia coronaria. Se trataría del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) o síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCASEST).
- ❑ Pacientes con presencia de dolor torácico sin elevación del segmento ST, aunque presenten en el electrocardiograma (ECG) cambios sugerentes de enfermedad isquémica aguda (mayor persistencia del descenso del segmento ST, inversión o pseudonormalización de onda T) o sin cambios específicos en el ECG. Los pacientes sin clínica y con ECG anormal (isquemia silente) se incluirían en esta categorías<sup>(6)</sup>. Se trataría de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).

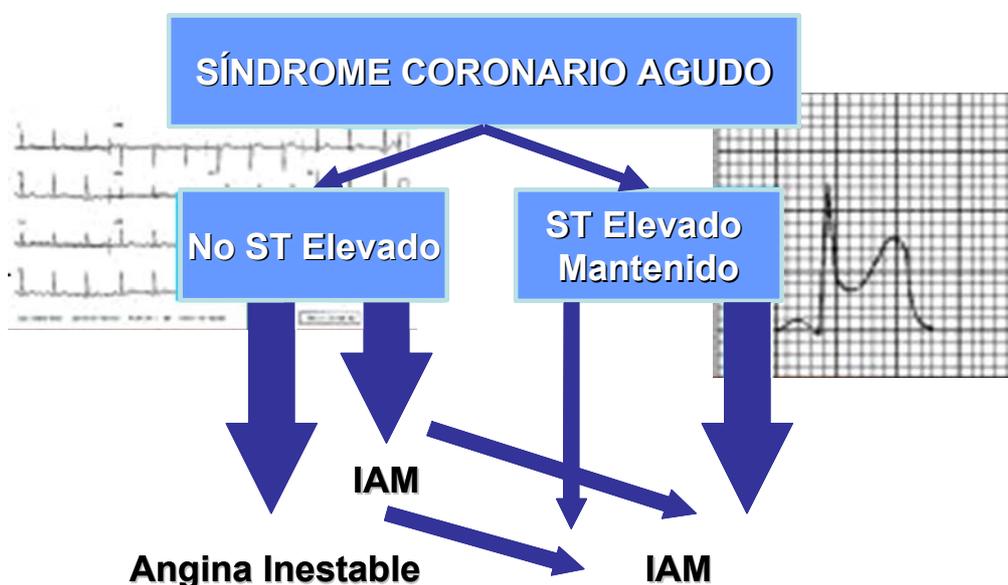
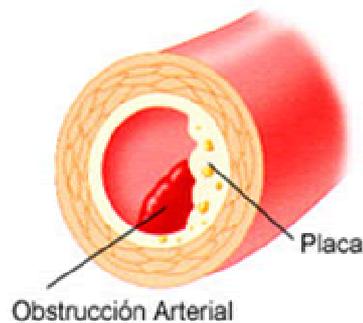


Figura 2. Clasificación del Síndrome Coronario Agudo.

### 1.1.3. Fisiopatología y relación clínico-patológica

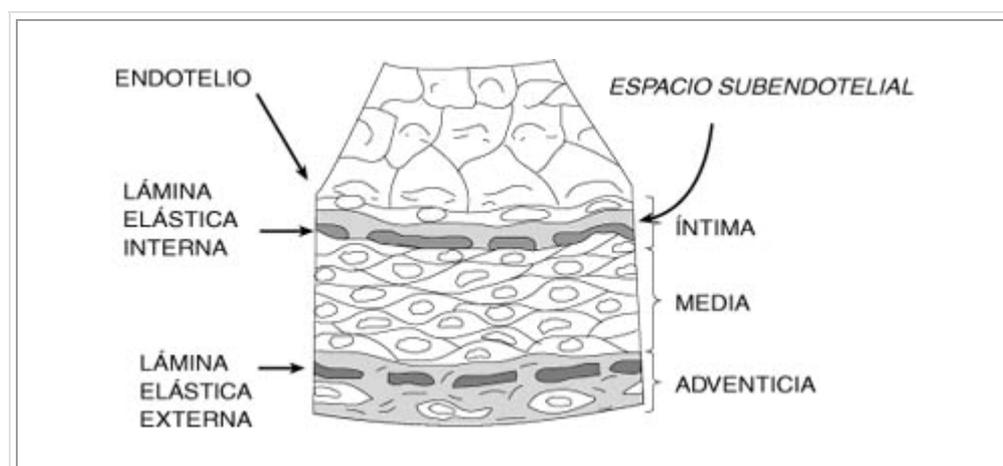
El mecanismo fisiopatológico condiciona de manera decisiva la clasificación del síndrome coronario agudo. Por ello nos detendremos en la fisiopatología con el fin de un mejor entendimiento en la clasificación. La dificultad para comprender la fisiopatología de la angina inestable radica en la amplia gama de variedad que presenta<sup>(7)</sup>.

Demostrado está que es la génesis y progresión de la placa arterioesclerótica el sustrato sobre el que se va a desarrollar la enfermedad (figura 3): el crecimiento de la placa de ateroma es un tema que provoca aún discusión; a partir de los años 90 se jerarquizó la función del endotelio vascular como el pilar de la génesis del ateroma y se habló de “órgano endotelial”, no sólo por su amplia extensión física, sino por las múltiples funciones que le han atribuido en el tiempo<sup>(8)</sup>.



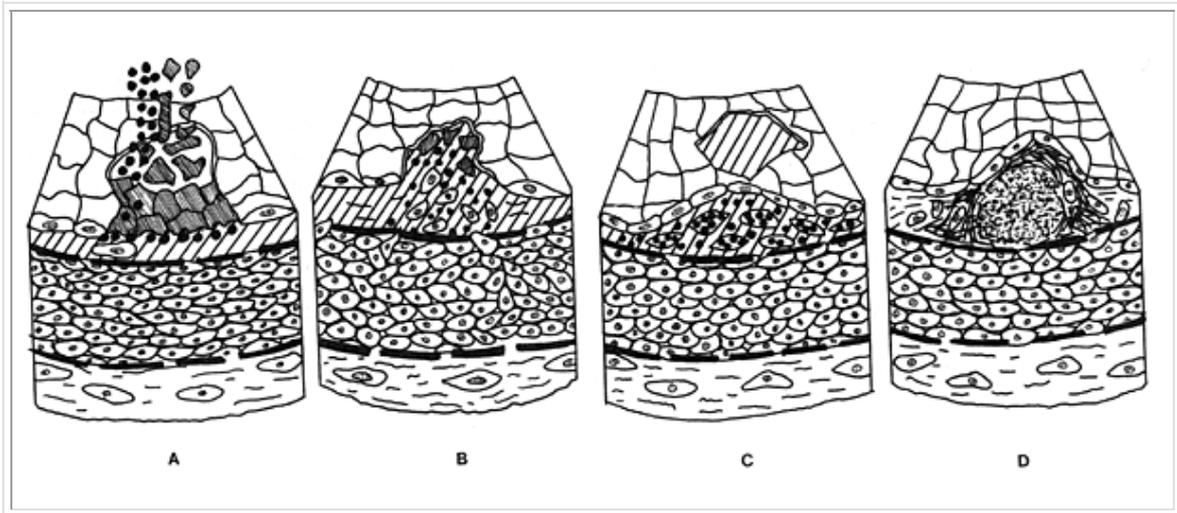
**Figura 3.** Placa de ateroma ocluyendo una arteria [http://www.tmc.edu/thi/cad\\_span.html](http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html)

En las figuras 4 y 5 observamos un esquema de la estructura de una arteria normal y la formación de una placa aterosclerótica en una arteria, respectivamente.

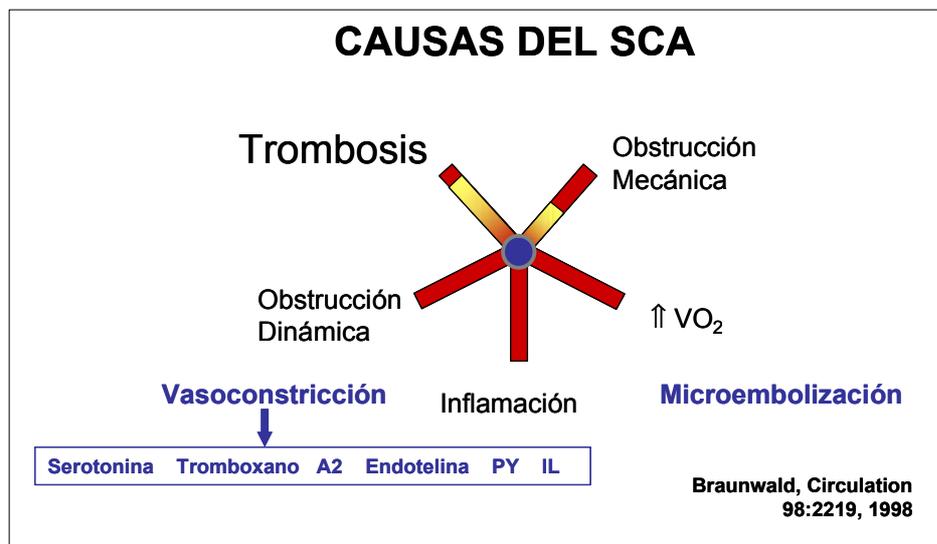


**Figura 4.** Estructura de una arteria normal. En el espacio subendotelial es donde se lleva a efecto el proceso ateroscleroso. Imagen de [http://www.drscope.com/pac/cardio-2/4/c2t4\\_p23.htm](http://www.drscope.com/pac/cardio-2/4/c2t4_p23.htm)

Fisiológicamente el endotelio se encarga de mantener una superficie endovascular “lisa”, no trombogénica, libera para ello prostaglandina “I2” potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, libera también otros mediadores semejantes como endotelina, óxido nítrico, heparina o heparinoides<sup>(8)</sup>. (figura 6)



**Figura 5. Patogenia de la placa aterosclerótica. A: defecto endotelial, agregación de plaquetas (rayado) e insudación de lípidos (círculos negros). B: proliferación y migración de células musculares de la media. C: sobrecarga de células musculares con lípidos. D: formación de ateroma (por necrosis de estas células) y fibrosis (componente esclerótico). Imagen de <http://escuela.med.puc.cl/publ/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1arterioesclerosis.html>**



**Figura 6. Fisiopatología del Síndrome Coronario Agudo**

El colágeno del subendotelio por el contrario tiene la función de reparar las lesiones que se presenten; por lo tanto si entra en contacto con la sangre se disparan todos los mecanismos de la coagulación (contiene: factor V Willebran, fibronectina, factor XII, etc.).

Es en la alteración de este “equilibrio” donde se produce la formación de una placa aterosclerótica, y probablemente jueguen un papel fundamental los depósitos de lípidos subendoteliales (dislipidemias), así como algunos aspectos reológicos, como la distancia de las plaquetas al endotelio (aparentemente mientras éstas se encuentren más cerca de la periferia del vaso, más probabilidades habrá de que se produzca un accidente trombótico), a su vez ésta distancia está acortada en presencia de hipertensión arterial, ya que a mayor presión los elementos formes de mayor peso circulan en forma periférica<sup>(9,10)</sup>.

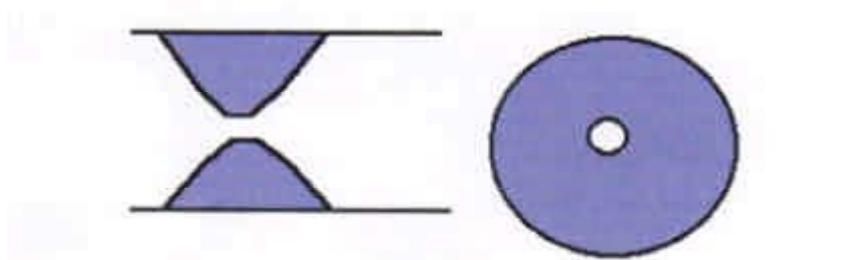
Hay otras teorías –ninguna de ellas unificada– que abarcan desde causas infecciosas o autoinmunes hasta la aparición de los factores de riesgo emergentes como la hiperhomocisteinemia. Concretamente a la hiperhomocisteinemia se le ha adjudicado la generación de aterosclerosis mediante inducción del daño celular, alteración de la función endotelial, estimulación de la proliferación de células musculares, inducción de la oxidación de lipoproteínas, aumento de la agregación plaquetaria, etc., pero aún parece muy temprano para definir su etiopatogenia<sup>(7)</sup>.

Si bien los factores neurohumorales, hormonales, locales y sistémicos propuestos para la génesis de la obstrucción son múltiples, y probablemente se sigan agregando a la lista más factores; el mecanismo intrínseco de la progresión de la placa es aún discutido; habría por lo menos dos formas de progresión aceptadas: a) una de ellas sería la lenta incorporación de lípidos al subendotelio, generando una progresión más o menos “continua” del tamaño de la misma, que a su vez se dividiría en la ya conocida formación de una “placa lipídica” y posteriormente “fibrosa” (con la incorporación de fibras musculares); y b) una segunda propuesta –actualmente más aceptada– que interpreta el crecimiento “de a saltos”; ésta plantea: que la placa no tendría una progresión continua, sino que crece cuando se accidenta o se trombosa, de tal manera que en alguno de estos accidentes la oclusión del vaso alcanza porcentajes significativos y comienza a dar sintomatología; es decir abandona la etapa preclínica y se inicia la etapa clínica. Es en esta última teoría donde jugaría un papel importante el equilibrio entre coagulación y anticoagulación que se establece entre los múltiples factores neuroendocrinos y humorales pertenecientes al endotelio y subendotelio como describimos al comienzo<sup>(8)</sup>.

Finalmente tenemos: una Placa Estable (fibromuscular) y otra Inestable (accidentada, fraccionada, trombosada o hemorrágica) que se correlacionan directamente con la clínica, (Angina Estable o Inestable respectivamente)<sup>(9,11)</sup>.

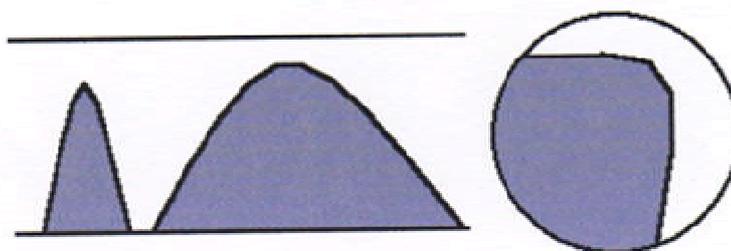
### RELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

- ❑ **CONCÉNTRICAS:** donde no existe pared vascular sana, está el vaso tapizado por ateroma (figura 7).



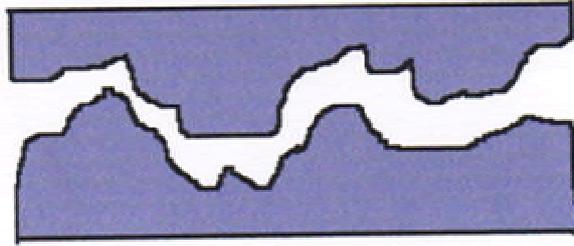
**Figura 7. Esquema de una arteria con lesión concéntrica.**

- ❑ **EXCÉNTRICA:** la placa se instala en una cara del vaso, dejando pared libre de ateroma; se pueden subclassificar en: tipo I: de cuello estrecho y tipo II: de cuello ancho (figura 8).



**Figura 8. Esquema de una arteria con lesión excéntrica.**

- ❑ **IRREGULAR MÚLTIPLE:** en donde las placas no tienen un comportamiento ordenado, caracterizándose por la irregularidad de su luz en toda la extensión de la misma (figura 9).



**Figura 9. Esquema de una arteria con una lesión irregular múltiple.**

En una arteria con lesión concéntrica, la respuesta a drogas vasodilatadoras va a ser evidentemente escasa, dado que no existe pared arterial sana donde éstas puedan ejercer su efecto, es en estas situaciones donde el cuadro clínico que predominará sería el de angina estable con umbral doloroso fijo, y la terapéutica más eficaz será bajar el consumo de oxígeno distalmente a la obstrucción<sup>(8,12,13)</sup>.

En el segundo caso, en donde existe una lesión excéntrica, el uso de vasodilatadores arteriales coronarios (bloqueantes cálcicos), tiene algún fundamento más firme; desde la sintomatología son los pacientes en donde el umbral doloroso es variable, de modo que refieren: días buenos (en donde logran un buen nivel de ejercicio sin dolor), y días malos (cuando el dolor anginoso aparece a los primeros esfuerzos), dependiendo éste comportamiento de la importancia del vasoespasmo (que se suma a la obstrucción fija)<sup>(8)</sup>.

Finalmente, cuando la obstrucción es irregular y múltiple el comportamiento clínico es variable, así como la respuesta terapéutica a diferentes drogas.

La relación existente entre la clínica, fisiopatología y anatomía patológica es evidente. Se pueden diferenciar varias etapas:

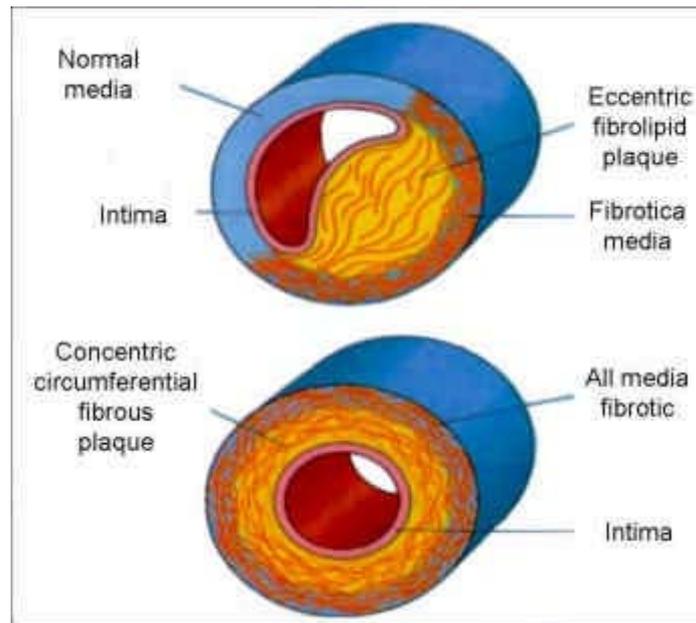
1. “Una etapa preclínica”: aquella en donde se forma la placa y no tiene ninguna sintomatología, abarca prácticamente desde los primeros años de vida hasta el momento en que la enfermedad se hace presente (sintomática); a su vez podrían distinguirse dentro de ésta: un “período inicial” donde es imposible diagnosticarla utilizando métodos de alta complejidad, y un “segundo período” en donde es posible su hallazgo usando algún método complementario (estudios dinámicos o de esfuerzo); es a esta etapa a donde se dirigen todos los esfuerzos que apuntan al diagnóstico precoz (cuando la lesión aún no ha producido demasiado daño orgánico en el miocardio); si bien el concepto es de dudosa utilidad clínica, ya que deberíamos actuar sobre los

factores de riesgo siempre con la misma intensidad, sabiendo o no que el paciente va a hacer una angina en poco tiempo.

2. “Una etapa clínica”: caracterizada por la presencia del síntoma cardinal que es la “angina de pecho”, descrita por Heberden en 1772 como un dolor en el centro del pecho que se irradia hacia el lado izquierdo, esta definición fue tomada de la obra de Harrison y Reeves, que señalan la importancia de la observación cuidadosa y el exhaustivo interrogatorio. Actualmente lo descrito por Heberden en éste párrafo se denomina ANGINA CRÓNICA ESTABLE, definida como: crisis anginosas que no han variado en su forma de presentación, intensidad y duración en los últimos tres meses<sup>(14,15,16)</sup>.

Hasta un 30% de los pacientes que son sometidos a una coronariografía tienen arterias coronarias angiográficamente normales. De estos pacientes, el subgrupo con dolor anginoso típico y ergometría positiva se engloba bajo el diagnóstico de síndrome X cardíaco. Se exige la exclusión de causas extracardiacas de dolor torácico, espasmo coronario, hipertensión arterial (HTA) e hipertrofia ventricular. Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome X están la disfunción endotelial, que produce una disfunción microvascular que a su vez conlleva a isquemia; la alteración de la percepción del músculo cardíaco; alteraciones metabólicas del músculo cardíaco; hiperfuncionamiento de la bomba  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y un aumento del tono simpático<sup>(17)</sup>.

Se ha propuesto como hipótesis la asociación de las anomalías vasculares coronarias y el síndrome X, así como se ha asociado éste a otros síntomas sistémicos vasculares. La angina variante es un desorden relacionado con este síndrome por una alteración segmentaria en los vasos coronarios. Hay estudios que comparan el pronóstico de los pacientes con angina estable y síndrome X con los pacientes con angina inestable y síndrome X, se concluye que aquellos con angina inestable tienen mejor pronóstico funcional que el otro grupo, lo cual puede tener su causa en los mecanismos fisiopatológicos<sup>(18,19)</sup>.



**Figura 10. Imagen de placa aterosclerótica concéntrica (imagen superior) y excéntrica (imagen inferior).** <http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G-%20028.html>

## 1.2. Angor inestable

### 1.2.1. Historia

En 1772 Willian Heberden describiría una enfermedad hasta entonces no definida: *“...pero existe una enfermedad del pecho que destaca por sus síntomas peculiares, la cual tendrá en consideración por los peligros que comporta, y no ser extremadamente rara. Su asiento, la sensación de estrangulamiento, así como la ansiedad con que es temidamente esperada, hacen que no resulte impropio llamarla Angina De Pecho. Aquellos que la padecen son atacados mientras andan (sobre todo si es cuesta arriba y poco después de comer), con una sensación dolorosa y extremadamente desagradable en el pecho, que parece que de continuar o incrementarse, acabaría con la vida; pero en el momento en que se están quietos, todo malestar desaparece...”*<sup>(20)</sup>.

Desde la descripción clásica de Heberden, la caracterización de los síntomas que reflejan isquemia miocárdica ha permanecido durante siglos. La extraordinaria descripción que Heberden hizo del padecimiento constituye uno de los momentos estelares de la historia de la medicina<sup>(21)</sup>.

Parry (1755-1822) confirma el trabajo de Heberden, asienta la conclusión de que la enfermedad de las arterias coronarias es el factor responsable de la angina de pecho (la

cual él llamó angina sincopal). Fue el primero en observar el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca seguido a la presión en la arteria carotídea. Describe cuatro casos de angina inestable observados en 1786 pero que no se publicaron hasta 1815<sup>(22)</sup>.

Sin embargo, la primera descripción de angor pectoris disponible en la historia fue dada por Edward Hyde (1609-1674) en su biografía. Aunque no se utilizó el término “angor pectoris”, la descripción fue muy sugestiva del concepto de angor<sup>(23)</sup>.

Dos siglos después Myron Prinzmetal describe la forma variante de la angina<sup>(24)</sup>. Se trata de un tipo de angina que aparece generalmente en reposo y se caracteriza por supradesnivelamiento transitorio del segmento ST en el ECG que mejora con la administración de vasodilatadores y está causada por vasoespasmo de las arterias coronarias, sean sanas o con alteraciones estenosantes<sup>(25)</sup>.

En sus principios la definición de angina inestable partió desde un ángulo absolutamente clínico. Efectivamente, Paul Wood describió este cuadro como una “insuficiencia coronaria súbita en un paciente sin antecedentes ni afecciones concomitantes o como un episodio anginoso de esfuerzo con o sin antecedentes isquémicos previos que mutaba a una situación repentina de incapacidad casi total”.

Treinta años después, la *Agency for Health Care Policy and Research* expone una definición similar, la presencia de angina en reposo o un nuevo ataque anginoso. El inconveniente de esta aproximación es que en ella caben perfectamente los diagnósticos de angina vasoespástica, de angina postinfarto agudo, y hasta se mezclan los rasgos sintomáticos del infarto agudo de miocardio<sup>(26)</sup>.

En 1982 el Grupo de Trabajo de la Angina de Pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología la definió como “dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria”<sup>(27)</sup>. Aún a pesar de los avances surgidos en los últimos años, los síntomas y muy especialmente la angina de pecho, siguen siendo el pilar fundamental sobre el que se asienta el reconocimiento de la enfermedad coronaria.

### 1.2.2. Epidemiología

En la revisión realizada por Marrugat et al<sup>(3)</sup>, se asumió que el número de ingresos por angina inestable era igual que el de primeros infartos. Se basaron en los resultados del estudio RESCATE, en el que se registraron todos los síndromes coronarios agudos (IAM y angina inestable) que ingresaron entre 1994 y 1996 en 4 hospitales de Cataluña<sup>(28)</sup> y en los resultados del estudio PEPA, registro de angina inestable en 18 hospitales españoles<sup>(29)</sup>. La letalidad a los 3 meses se basó en los resultados del estudio PEPA (un 4,6%, coincidiendo con la mortalidad a los 6 meses del estudio RESCATE, que también fue de un 4,6%), y el número de reingresos a los 6 meses en datos del RESCATE. En el estudio PEPA, al final de la hospitalización, el diagnóstico realizado fue de IAM sin onda Q en un 96%, IAM con onda Q en un 1,8% y angina inestable en un 72,6%<sup>(29)</sup>.

Los datos de 1975 acerca de las diferencias en la mortalidad coronaria en España sugieren que las cifras más altas corresponden a las Islas Canarias y Baleares y a las comunidades del sudeste (Comunidad Valenciana y Andalucía). Es probable que la relativa baja frecuencia de la enfermedad coronaria en España contribuya a dificultar la comparación y que haya comunidades en las que el número anual de muertes sea demasiado pequeño como para que las comparaciones sean posibles. La angina de esfuerzo no puede usarse de forma aislada para identificar la frecuencia de la cardiopatía coronaria en la población<sup>(30)</sup>.

En el estudio PANES (Prevalencia de Angina en España) se seleccionaron 10248 pacientes entre los años 1995 y 1996, estratificando por sexos y grupos de edad. Se administró el cuestionario de Rose<sup>(31)</sup> (el cuestionario de Rose fue recomendado por la Organización Mundial de la Salud para su utilización en estudios epidemiológicos y se ha adaptado y validado para su empleo en la población española— tabla 1) además de un cuestionario estructurado para recoger variables sociodemográficas y antecedentes de factores de riesgo. El objetivo era determinar la prevalencia de angina en las diferentes comunidades autónomas, siendo mayor en Baleares y menor en País Vasco. Se obtiene que la prevalencia de angina en España es similar a la existente en otros países desarrollados de nuestro entorno, así como se observaron diferencias significativas entre las diferentes comunidades autónomas que se correlacionan con la mortalidad por CI y enfermedad cardiovascular además de con la prevalencia de factores de riesgo<sup>(32)</sup>.

<p><input type="checkbox"/> ¿Ha sentido alguna vez dolor, molestia u opresión en el pecho? 1. Dolor 2. Molestia 3. Opresión 4. No (si la respuesta es no, no hay angina) 5. Datos insuficientes</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Lo siente cuando sube una cuesta o camina con rapidez? 1. Sí 2. No 3. Nunca sube cuestas ni camina con rapidez 4. No procede 5. Datos insuficientes</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Lo siente cuando camina a paso ordinario en terreno llano? 1. Sí 2. No 3. No procede 4. Datos insuficientes</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Qué hace si el dolor o la molestia le aparece al andar? 1. Se para o camina más despacio 2. Continúa 3. No procede 4. Datos insuficientes (señalar 1 si el sujeto continúa andando después de la administración de nitratos)</p> <p><input type="checkbox"/> Si se detiene, ¿qué sucede? 1. Se siente aliviado 2. No se siente aliviado 3. No procede 4. Datos insuficientes</p> <p><input type="checkbox"/> ¿En cuanto tiempo cede el dolor? 1. 10 minutos o menos 2. Más de 10 minutos 3. No procede</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Quiere señalar el lugar o lugares donde se nota el dolor o molestia? 1. Región esternal superior o media 2. Región esternal inferior 3. Región anteroizquierda del tórax 4. Brazo izquierdo 5. Otras zonas del pecho 6. No procede 7. Datos insuficientes</p> <p><b>** Criterios diagnósticos:</b></p> <p>Se considera que presentan angina segura los participantes que respondan afirmativamente a la primera pregunta, también a la segunda o a la tercera pregunta y que afirman detenerse cuando aparece el dolor o nota alivio al detenerse, apareciendo este alivio en diez minutos o menos; se considera que presentan angina dolorosa los participantes que respondan afirmativamente a la primera pregunta, también a la segunda o a la tercera pregunta pero que continúan caminando cuando aparece el dolor o molestia, o el dolor no cede ni se detiene o cede pero en más de diez minutos; se considera que presentan un dolor torácico atípico cuando responden afirmativamente a la primera pregunta, pero el dolor, molestia u opresión no está relacionado con el esfuerzo (caminar deprisa, subir cuestas o caminar a paso ordinario en terreno llano); se considera que no presentan angina ni ningún otro tipo de molestia torácica los participantes que responden negativamente a la primera pregunta.</p>
--

**Tabla 1. Cuestionario de Rose de angina de pecho<sup>(31)</sup>**

### 1.2.3. Factores de riesgo cardiovasculares

El *Framingham Heart Study*<sup>(33)</sup> introdujo el concepto de factores de riesgo (FR) cardiovasculares. Este término se utilizó por primera vez en una publicación del *Framingham Heart Study* hace unos 30 años y se empleó para describir un marcador de riesgo alto, una asociación de riesgo. El *Framingham Heart Study* es la investigación de mayor duración sobre el corazón humano, la principal conclusión a la que han podido llegar los responsables de este estudio es el carácter multifactorial de los riesgos

coronarios<sup>(34)</sup>. Un factor de riesgo es un predictor de eventos futuros y en muchos casos puede predecir el alcance de una enfermedad; pero los factores de riesgo no se convierten en un objetivo que hay que modificar hasta que se confirma que, al hacerlo, disminuirá el riesgo, cosa que no siempre se produce. La estimación del riesgo global y no sólo del riesgo asociado a un único factor de riesgo permite identificar a personas de alto riesgo, de modo que un tratamiento pueda dirigirse adecuadamente a aquellos que lo necesiten y puedan evitarlo las personas de bajo riesgo<sup>(35)</sup>.

*Por esto es importante centrarse en el paciente en su totalidad.*

Los enormes beneficios observados en programas como el *National Blood Pressure Education Program* y el *Cholesterol Education Program* (patrocinado por el *US National Health, Lung and Blood Institute*) hasta cierto punto han disgregado el concepto del paciente en su totalidad<sup>(36,37)</sup>. El riesgo global y tratar al paciente como un todo son conceptos sumamente importantes. Hay un grupo de trabajo realizado por investigadores que ha desarrollado una categorización de los factores de riesgo isquémico ligeramente diferente. Esta categorización se basa en la hipótesis de que los médicos deben enfocar los factores de riesgo teniendo en cuenta que su modificación afectará a los resultados y supondrá una diferencia<sup>(35)</sup>.

Los factores de riesgo se dividen en categorías para centrar la atención en los más importantes:

- ❑ Factores de riesgo para los que las intervenciones han demostrado reducir el riesgo de enfermedad coronaria.
- ❑ Factores de riesgo para los que las intervenciones es probable que reduzcan el riesgo de enfermedad coronaria.
- ❑ Factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de enfermedad coronaria que, de modificarse, podrían reducir el riesgo.
- ❑ Factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de enfermedad coronaria que no pueden modificarse o su modificación no alteraría el riesgo, por ejemplo la alopecia androgenética.

Estos son algunos de los datos complementarios que aporta el estudio de Framingham sobre los factores de riesgo, aparte de los considerados como clásicos<sup>(33)</sup>.

Otro estudio clave para el conocimiento de los factores de riesgo (FR) cardiovascular (CV) es el estudio “7 países”<sup>(38)</sup>, en el cual, durante 15 años se realizó el seguimiento de 11.579 varones sin evidencia de cardiopatía isquémica, con edades comprendidas entre 40 y 59 años, se incluyeron poblaciones de siete países que habían permanecido aislados y geográficamente distantes, procedían de Estados Unidos, Europa del Norte, Europa del Sur y Japón. Se observó que el único de los principales factores de riesgo coronario que identificaba las diferencias de riesgo entre comunidades era el promedio del colesterol sérico. Los FR que más se relacionaron con una mayor mortalidad en general fueron la edad, el tabaco, la presión arterial y la actividad física, mientras que los factores relacionados directamente con una mayor mortalidad de causa cardiovascular fueron la edad, el tabaco y el índice de masa corporal. Y concretamente factores de riesgo relacionados con muerte de causa coronaria: la edad, la presión arterial, el colesterol y el tabaco<sup>(39,40)</sup>. Se comprobó asimismo como estas tasas de mortalidad variaban ampliamente de unos grupos a otros<sup>(38)</sup>.

El estudio de Manresa analizó la morbimortalidad coronaria y la mortalidad total asociadas al colesterol plasmático, presión arterial, glucemia, consumo de cigarrillos e índice de masa corporal en el examen inicial de una cohorte de varones seguida durante 28 años. Se eligió a 1059 varones de 30-59 años, libres de cardiopatía en el examen inicial. Las tasa de incidencia y mortalidad coronaria y de mortalidad total por 105 personas/año de observación fueron 499,80; 235,80 y 925,33 respectivamente. Los valores elevados de colesterol y el consumo habitual de cigarrillos estaban asociados con la incidencia y la mortalidad coronaria, ajustado por la edad, presión arterial, glucemia y el índice de masa corporal. Los valores elevados de colesterol, glucemia y consumo de cigarrillos se asociaron independientemente con el riesgo de muerte por todas las causas. Se concluye así que en esta cohorte, con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el consumo de cigarrillos y el valor del colesterol plasmático iniciales se asociaron de manera independiente con la enfermedad coronaria; esta asociación se mantuvo a lo largo de los 28 años de seguimiento<sup>(41)</sup>.

Cabe mencionar aquí la ecuación de Framingham para la estimación del riesgo coronario, que clásicamente contempla los acontecimientos coronarios, mortales o no, incluyendo la angina y los IAMSEST detectados electrocardiográficamente. Esta ecuación estima el riesgo de un acontecimiento coronario a 10 años comparando el riesgo del individuo evaluado con el del promedio de la población, y lo calcula a partir de la media de

edad de la prevalencia de los factores de riesgo considerados en dicha población. Comparando con la cohorte de Framingham se observa que los acontecimientos coronarios y la prevalencia de factores de riesgo difieren considerablemente con nuestra población. De esto se deduce que se debería trabajar en la elaboración de ecuaciones propias españolas<sup>(42)</sup>. Brindle et al también consideran la sobreestimación del riesgo coronario que se hace en la cohorte de Framingham<sup>(43)</sup>.

Analizaremos cada uno de los factores de riesgo que se aceptan como absolutamente probados: cifras de colesterol total, presión arterial, factores de riesgo de actividad psicosocial y física, intolerancia a la glucosa, diabetes y tabaco.

A los factores de riesgo no modificables se les denomina marcadores de riesgo y son la edad, el sexo femenino y los antecedentes en familiares de edad no avanzada.

#### □ Niveles de colesterol:

Así como en un principio se demostró una indudable relación entre colesterol e incidencia de CI, la misma o aún más se acepta en la actualidad con las lipoproteínas de baja densidad –*low density lipoprotein* (LDL). Se ha demostrado que la reducción de los niveles de colesterol reduce la mortalidad, el riesgo cardiovascular y el coronario, tanto en estudios observacionales como de intervención randomizados<sup>(44)</sup>. Entre los estudios de prevención primaria con dieta, el que demostró resultados más favorables fue el estudio de Hjermann et al (ensayo clínico del grupo de estudio de Oslo) con una reducción de eventos coronarios del 47%<sup>(45)</sup>. Evidencia similar aunque inversa existe en relación con las lipoproteínas de alta densidad –*high density lipoprotein* (HDL) sobre la CI, es decir elevados niveles de HDL reducen la mortalidad, el riesgo cardiovascular y el coronario<sup>(46,47)</sup>. Los niveles reducidos de HDL se hallan relacionados con el tabaco, obesidad y la inactividad física. En el estudio PROCAM<sup>(48)</sup> y en el Framingham, la influencia de las HDL parece ser más importante que el resto de los factores lipídicos, a diferencia de lo que demuestra el estudio CARE de que la relación entre niveles de LDL no tratados y el riesgo de eventos recurrentes es no lineal, sin embargo consideran el rango de tratamiento óptimo de 100-125 mg. para los pacientes postIAM con niveles de colesterol normales. El ensayo MIRACL pone de manifiesto que las estatinas iniciadas precozmente (24-96 horas) tras SCASEST

reducen la incidencia de eventos isquémicos a las 16 semanas; los autores comentan que la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiante no está necesariamente influenciada por los niveles de lípidos basales<sup>(49)</sup>. El objetivo del ensayo clínico LIPID era bastante similar al del CARE. En el LIPID se investigaba si un tratamiento con pravastatina en pacientes con antecedentes de IAM u hospitalización por angina inestable reduciría la mortalidad a los 5 años. Los resultados del estudio LIPID<sup>(50)</sup> suponen una prueba de que la disminución de los niveles de colesterol con pravastatina en pacientes con una amplio rango de cifras de colesterol inicial e historia de angina inestable o IAM reduce el riesgo de muerte coronario, de origen cardiovascular y también la mortalidad global. Hay que destacar que tanto este estudio como el CARE<sup>(51)</sup> o el 4S<sup>(52,53)</sup> no incluyen a pacientes con angina o IAM en los últimos 3 meses por lo que no aclaran el efecto de las estatinas en el síndrome coronario agudo, sino que más bien lo hacen en la enfermedad crónica. El estudio HPS-simvastatina demuestra que la reducción del colesterol LDL con una estatina, disminuye la incidencia de eventos vasculares mayores en una amplia gama de pacientes, provoca una disminución en la necesidad de revascularización coronaria, y también disminuye la de endarterectomía y revascularización periférica<sup>(54)</sup>. El Ensayo PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*), ensayo que fue designado para comparar, en pacientes que han padecido recientemente síndrome coronario agudo, si un tratamiento intenso con estatinas podría proteger de muerte o efectos cardiovasculares mayores en relación con un tratamiento estándar para disminuir los niveles de colesterol LDL por debajo de los niveles normales, lo cual nos haría plantearnos así el efecto del colesterol en la formación de la placa<sup>(55)</sup>. De este ensayo se desprende que todos los pacientes con CI y niveles de colesterol-LDL por encima de 100 mg/dl deben recibir tratamiento con estatinas con el objetivo de reducir y mantener el colesterol LDL en valores sustancialmente bajos. Todos estos estudios lo que nos evidencian es el claro beneficio de una actuación a nivel de prevención primaria o secundaria que incida sobre este factor de riesgo.

#### ❑ Presión arterial sistémica:

La hipertensión arterial es uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, siendo la morbilidad y mortalidad de los hipertensos tratados aún muy elevadas.

La hipertensión crónica e incontrolada causa mínimas lesiones del endotelio, que conducen a cambios en su permeabilidad y función, a la emigración y proliferación de las células musculares lisas de la media, a la acumulación de tejido conectivo y a la formación de células espumosas, es decir, al inicio del desarrollo de la placa de ateroma. Este proceso hace de la hipertensión arterial un importante factor de riesgo de la aterosclerosis y es mantenido por numerosos y consistentes estudios clínicos y epidemiológicos<sup>(56)</sup>.

Niveles elevados de presión arterial sistémica se correlacionan con elevado riesgo de infarto de miocardio por aumento de la hipertrofia y aterotrombosis<sup>(56)</sup>.

Hay que destacar que a pesar de tal evidencia, el seguimiento del tratamiento hipotensor es pobre debido a diferentes causas: tratamiento para toda la vida, efectos secundarios de los fármacos y alto coste de algunos medicamentos para sectores deprimidos económicamente.

#### ❑ Factores de riesgo de actividad psicosocial y física:

Numerosos investigadores, incluyendo el estudio Framingham, demuestran que la inactividad física aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica, aunque no está claro si de forma independiente a los factores de mayor riesgo. No obstante, es difícil medir de forma precisa la actividad física individual, por lo que no se incluye en la evaluación cuantitativa del riesgo<sup>(57)</sup>. El ejercicio es una tarea difícil de cumplir, estudiar y medir, de ahí que se sepa tan poco acerca de los resultados del ejercicio, a pesar de que se conozca bien la fisiopatología y la fisiología de lo que el ejercicio puede hacer. Entre los estudios que han relacionado la actividad física en el puesto laboral con la cardiopatía isquémica, destacan los de Morris et al<sup>(58)</sup> realizado en conductores y cobradores de autobuses londinenses y el de Paffenbarger y Halle, realizado con trabajadores de los muelles de San Francisco, siendo la incidencia de CI mayor en los más activos<sup>(59)</sup>.

Un estudio observacional publicado por Smith es quizá el más importante en cardiología preventiva de la última década. Muestra de forma concluyente el

increíble poder de una depresión subyacente en relación con la mortalidad total a los 6 meses. Es más potente que un infarto previo, la presencia de insuficiencia cardíaca, o incluso el hecho de si el paciente recibía o no tratamiento trombolítico<sup>(60,35)</sup>.

Asimismo la personalidad tipo A o patrón de conducta de riesgo coronario es un síndrome comportamental o estilo de vida caracterizado por extrema competitividad, motivación para el logro, agresividad, impaciencia, apresuramiento, inquietud y sensación de estar en desafío con la responsabilidad y bajo la premura del tiempo<sup>(61)</sup>, es un claro predictor de riesgo coronario. Un estudio del *Normative Aging Study*<sup>(62)</sup> se centraba en la ira, un componente de la personalidad tipo A y demostraba claramente que la presencia de grados más altos de ira en una población libre de coronariopatías constituía un predictor del desarrollo de tales enfermedades. Lo mismo ocurre con el estrés global<sup>(35)</sup>.

La obesidad aumenta típicamente la presión arterial y el colesterol, disminuye los niveles de HDL-C y predispone a la diabetes tipo 2. La obesidad central o androide es la responsable de los anteriores factores de riesgo relacionados con cardiopatía isquémica<sup>(63)</sup>.

#### ❑ Intolerancia a la glucosa y diabetes:

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) está en ascenso en Occidente como consecuencia directa del progresivo envejecimiento de la población y de los cambios en el estilo de vida, que favorecen la obesidad y el sedentarismo<sup>(64,65)</sup>. Un amplio conjunto de datos epidemiológicos y anatomopatológicos documentan que la DM es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. De hecho, aproximadamente el 70% de los pacientes con DM fallecen como consecuencia de cardiopatía isquémica<sup>(66)</sup>.

Los datos del ensayo GUSTO I<sup>(67)</sup> en el infarto agudo de miocardio demuestran que los diabéticos tienen una mortalidad más alta que los no diabéticos (aproximadamente del 16% frente al 8% a los 450 días).

Un paciente con diabetes que ha desarrollado cardiopatía coronaria significativa tiene un pronóstico malo y presenta una tasa más alta de mortalidad y un mayor riesgo de muerte prematura que un paciente no diabético. El riesgo de desarrollar complicaciones es bastante claro<sup>(68)</sup>.

❑ Síndrome X metabólico:

En 1988 Reaven estableció el término de síndrome X para definir un conjunto de alteraciones metabólicas que se presentaban agrupadas con gran frecuencia en determinados pacientes. En su descripción original incluía bajo este síndrome X los siguientes hallazgos: resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, disminución en la concentración plasmática de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-HDL) e HTA<sup>(69)</sup>. Posteriormente se han ido añadiendo otros trastornos metabólicos: hiperuricemia, modificaciones en los parámetros de coagulación-fibrinólisis y cambios en el diámetro de las LDL<sup>(70)</sup>. No obstante son pocos los estudios epidemiológicos que han encontrado que la hiperinsulinemia sea un factor de riesgo de enfermedad cardioisquémica. Eso ha dado lugar a amplios debates, en los que se han ofrecido las siguientes explicaciones a estos resultados: la poca consistencia epidemiológica que hay entre la relación hiperinsulinemia-enfermedad cardiovascular se debería a que la hiperinsulinemia no es en sí un factor de riesgo, sino un indicador de otros factores, que constituyen el conjunto de cambios metabólicos del síndrome plurimetabólico y que al hacer el análisis multivariante, son eliminados, lo que debilita su significación estadística<sup>(71)</sup>. Por esto se ha sugerido que quizá no sea la insulinemia el mejor marcador para analizar desde el punto de vista epidemiológico el papel del síndrome X como factor de riesgo cardiovascular. En este sentido, un reciente estudio caso control encontró correlación entre la severidad de la enfermedad coronaria por control angiográfico y el grado de insulinoresistencia<sup>(72)</sup>.

❑ Tabaco:

La enfermedad coronaria es la complicación médica más importante del hábito de fumar cigarrillos y el tabaco está muy implicado en la patogénesis de los eventos isquémicos y vasculares agudos.

Tanto en estudios angiográficos como en estudios necrópsicos se ha observado que fumar podría agravar y acelerar el desarrollo del proceso aterosclerótico en las arterias coronarias. Estudios prospectivos en los que se incluyen más de 20 millones de personas/año de observación muestran que los

fumadores presentan un 70% más de mortalidad por enfermedad coronaria que los no fumadores, que se incrementa hasta un 200% en los grandes fumadores<sup>(73,74)</sup>. Este exceso de mortalidad podría deberse tanto a infarto agudo de miocardio como a muerte súbita, con una correlación muy intensa, pero siendo ésta menor en la angina de pecho; aunque sí se ha observado que los pacientes con angina que siguen fumando presentan un peor pronóstico<sup>(75)</sup>.

El tabaquismo puede cambiar la función plaquetaria. Es importante recordar que el humo de un solo cigarrillo puede producir un vasoespasmio coronario<sup>(35)</sup>.

El tabaco produce daño vascular a distintos niveles y por variados mecanismos, todos los cuales favorecen el proceso de agregación plaquetaria y trombosis intravascular<sup>(76)</sup>. Con respecto a los diferentes componentes de la sangre, el tabaco actúa sobre las plaquetas incrementando su agregación y adhesividad y acortando su supervivencia; también aumentando los niveles de fibrinógeno plasmático, disminuyendo el tiempo de coagulación e incrementando la viscosidad de la sangre y el hematocrito, todo lo cual favorece la aparición de trombosis<sup>(76)</sup>.

El fumador pasivo, entendiéndose por tal el individuo no fumador que de forma involuntaria está expuesto a los productos del tabaco, se ve también afectado por sus efectos.

En los últimos años numerosos estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado consistentemente que el fumador pasivo tiene un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Si se combinan todos estos estudios se estima que el incremento de riesgo de muerte por enfermedad coronaria es del 22% en no fumadores expuestos al humo del tabaco ambiental, y se calculan entre 35.000 y 40.000 las muertes/año que se producen en los EE.UU. por esta causa<sup>(77)</sup>.

España es un país con un alto consumo de tabaco entre población adulta que ha padecido un infarto. En estudios de prevención secundaria, como el PREVESE (postinfarto de miocardio), la incidencia es del 46,1% (varones 55,6%, mujeres 10,8%)<sup>(78)</sup>.

Todas estas evidencias requieren una actitud de responsabilidad en primer lugar individual y en segundo lugar gubernamental. El derecho a la salud de los no fumadores debería prevalecer sobre el derecho a fumar de los fumadores. La decisión personal de fumar y asumir el riesgo no puede poner en peligro la salud de otros.

Cabe mencionar la reducción de la mortalidad después de un IAM en pacientes fumadores respecto a los no fumadores como efecto paradójico demostrado por los resultados del registro ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio)<sup>(79)</sup>, efecto no comprobado en los casos de angina inestable. Dicho efecto también se obtiene de los resultados del NRMI<sup>(80)</sup>. La reducción de la mortalidad en los pacientes fumadores con IAM durante su estancia en la UCI no puede ser explicada sólo por covariables clínicas como la edad, sexo, otros factores cardiovasculares, grados de Killip y Kimball, o tratamiento recibido. Sin embargo el fumar puede tener un efecto beneficioso directo en la disminución de la mortalidad en la población con IAM. En los casos de AI sí se explicaría este efecto por otras covariables. Aunque los fumadores tienen más baja mortalidad no se encontró en este estudio que el fumar fuese una variable independiente de la mortalidad<sup>(79)</sup>.

*En definitiva y como estamos viendo, los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de cardiopatía isquémica están más que estudiados y analizados pero englobando en un mismo grupo a la angina inestable y al infarto de miocardio, y la mayoría de los estudios (por no decir todos) van enfocados concretamente a este último, dejándonos como una “asignatura pendiente” los factores de riesgo relacionados directamente con la angina inestable.*

#### **1.2.4. Clasificación histórica y actual**

En 1989 Braunwald introduce una clasificación de angina inestable (tabla 2). Describe la evolución temporal y su forma de presentación<sup>(81)</sup>, en ésta se demuestran relaciones entre los grupos de la clasificación y la evolución clínica, pero este sistema excluye la información del ECG y es previo a las medidas enzimáticas modernas como las troponinas y la información pronóstica importante que ambas medidas aportan. Además, la clasificación es anterior a las estrategias de tratamiento actuales y por tanto se carece de una base de evidencia que permita diferenciar el tratamiento según la clasificación de Braunwald.

Durante años se ha aceptado esta clasificación pero la identificación de nuevos marcadores como la troponina I replantea una subclasificación en pacientes con troponina positiva y negativa, siendo el primer grupo de mayor riesgo y el que más se va a beneficiar

de las nuevas drogas antitrombóticas tales como la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa<sup>(82)</sup>.

Clasificación	A: Angina inestable secundaria	B. Angina inestable primaria	C. Angina inestable postinfarto (<2 semanas)
I. Angina de nueva aparición, grave o acelerada	IA	IB	IC
II. Angina en reposo subaguda	IIA	IIB	IIC
III. Angina en reposo aguda (en las últimas 48 horas)	IIA	IIIB	IIIC

**Tabla 2. Clasificación de Braunwald <sup>(81)</sup>**

Otra clasificación con el fin de analizar los diferentes tipos de angina inestable en relación con su pronóstico, es la clasificación propuesta por la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) que reconoce cuatro grados<sup>(83)</sup>:

- ❑ Grado I: la actividad física ordinaria, como andar o subir escaleras, no produce angina. Esta es consecuencia de ejercicios extenuantes, rápidos o prolongados durante el trabajo o con actividades recreativas.
- ❑ Grado II: limitación ligera de la actividad ordinaria. La angina aparece andando o subiendo escaleras, bajo estrés emocional, o después de comer.
- ❑ Grado III: limitaciones manifiestas en la actividad física ordinaria. La angina puede aparecer al andar una ó dos manzanas o subir un piso de escaleras.
- ❑ Grado IV: el paciente es incapaz de llevar a cabo, sin angina, ningún tipo de actividad física. De forma ocasional, puede aparecer angina en reposo.

El Grupo de Estudio de Angina de pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología, establece una clasificación

práctica, tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéutico. Podría dividirse la angina en sus formas estables (producidas por placas estenóticas quiescentes) e inestables (se corresponden con placas complicadas o con circunstancias extrínsecas al árbol coronario que elevan sobremanera el consumo de oxígeno miocárdico)<sup>(27)</sup>.

Como formas reconocidas de angina inestable por la Sociedad Española de Cardiología<sup>(27)</sup>:

- ❑ Angina de esfuerzo de reciente comienzo: aquella de menos de 30 días de evolución. Para incluirla como inestable, se exige además que los síntomas correspondan a un grado funcional avanzado (III o IV) de la clasificación de la CCS.
- ❑ Angina progresiva o creciente: se refiere a un empeoramiento de los síntomas con un incremento en la frecuencia, intensidad o duración de los episodios anginosos.
- ❑ Angina en reposo: aparece de forma espontánea, sin desencadenante aparente.
- ❑ Angina prolongada: podría ser la culminación de cualquiera de las formas precedentes, duración de más de 20 minutos y no se desarrollan ondas Q de necrosis.
- ❑ Angina postinfarto: es la que aparece después de las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio y durante su primer mes de evolución. Sucede porque persiste miocardio viable en la zona de necrosis, bien porque el vaso responsable se haya repermeabilizado (por trombolisis espontánea o farmacológica), bien porque haya circulación colateral protectora insuficiente o por el acondicionamiento miocárdico.
- ❑ Angina variante: se trata de una forma peculiar de angina por cuanto la capacidad de ejercicio suele estar preservada y los episodios en reposo se acompañan de elevación del segmento ST que rápidamente se normaliza al cesar el dolor<sup>(25)</sup>.

El término angina inestable indica que la evolución del paciente es difícilmente previsible aunque no necesariamente desfavorable<sup>(27)</sup>.

### 1.2.5. Manejo del angor inestable

Las sociedades profesionales de Europa: Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Norteamérica: *American College Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA)<sup>(5)</sup> han publicado guías de actuación clínica sobre el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de la enfermedad coronaria. Estas guías resumen de forma similar la información actual y la traducen a la práctica clínica. Los cambios más importantes son los de la inclusión de las troponinas en el algoritmo de la estratificación del riesgo, la adición a la heparina de bajo peso molecular, los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa al tratamiento médico, y el papel del tratamiento invasivo para mejorar los resultados a largo plazo (tabla 3). Además, algunas sociedades nacionales de cardiología han creado sus propias guías adaptadas para tener en cuenta las circunstancias y preferencias locales<sup>(84)</sup>.

Reconociendo la elevada frecuencia del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, las Guías de Práctica Clínica para el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST se publican por la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2002<sup>(6)</sup>.

Según estas, para establecer el diagnóstico se deberá realizar:

- ECG en reposo de 12 derivaciones y, si es posible, monitorización continua.
- Niveles de troponina T o I a la llegada del paciente y repetición a las 6 y a las 12 horas.
- Niveles de mioglobina y/o CK-MB. Deberían realizarse en pacientes con síntomas precoces, es decir, menos de 4 horas o isquemia tras IAM de menos de 2 semanas.
- Estratificar el riesgo:
  - ◆ Marcadores de riesgo de trombosis:
    - Dolor isquémico recurrente
    - Depresión del segmento ST (una depresión del segmento ST de al menos 0,1 mv y una inversión de la onda T de más de 0,1 mv se considera diagnóstico de isquemia miocárdica)
    - Cambios dinámicos del segmento ST

- Niveles elevados de troponina: durante tres décadas la creatincinasa y su isoenzima MB han sido los marcadores de referencia de necrosis miocárdica, sin embargo, hoy es reconocida la superioridad de la troponina. La ESC recomienda necesaria una determinación de la troponina al ingreso y una segunda a las 6-12 horas del ingreso. La ACC/AHA recomienda evaluarla a las 8-12 horas del inicio de los síntomas.
- Presencia de trombo en angiografía (no considerado como marcador de riesgo por la ACC/AHA)<sup>(5)</sup>.
- ◆ Otros marcadores:
  - Marcadores clínicos: edad, historia previa de IAM, historia de angor de riesgo, fallo cardiaco izquierdo, hipertensión y diabetes.
  - Marcadores bioquímicos: nivel del proteína C reactiva, elevación del fibrinógeno, elevación de la IL-6.
  - Marcadores angiográficos: disfunción del ventrículo izquierdo y extensión de la enfermedad coronaria.

<b>Características de alto riesgo en las Directrices de ACC/AHA (Estados Unidos) y el Informe del Grupo de Trabajo de la <i>European Society of Cardiology</i> (Unión Europea)</b>	
<input type="checkbox"/> Aumento de las concentraciones de troponina	UE/EEUU
<input type="checkbox"/> Recidiva isquémica (depresión del ST, elevación transitoria del ST)	UE/EEUU
<input type="checkbox"/> Inestabilidad hemodinámica	UE/EEUU
<input type="checkbox"/> Arritmias graves (TV, BAVAG, fibrilación ventricular)	UE/EEUU
<input type="checkbox"/> Angina post-infarto precoz	UE
<input type="checkbox"/> Signos de alto riesgo en la prueba de esfuerzo no invasiva	EEUU
<input type="checkbox"/> Función ventricular izquierda deprimida (<0,40)	EEUU
<input type="checkbox"/> ICP dentro de los 6 meses previos	EEUU
<input type="checkbox"/> Bypass coronario previo	EEUU

**Tabla 3. Características de alto riesgo isquémico. (BAVAG: bloqueo auriculo ventricular, TV: taquicardia ventricular).**

Las distintas opciones terapéuticas se detallan a continuación:

- Agentes antiisquémicos:
  - ◆ Betabloqueantes
  - ◆ Nitratos
  - ◆ Activadores de los canales de potasio
  - ◆ Calcioantagonistas
- Terapia antitrombótica:
  - ◆ Heparina
  - ◆ Inhibidores directos de la trombina
- Agentes antiplaquetarios:
  - ◆ Aspirina

- ◆ Antagonistas de los receptores del ADP: Tienopiridinas
- ◆ Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa
- Revascularización coronaria.

Por tanto la identificación y estratificación del síndrome coronario agudo deben basarse en criterios electrocardiográficos y bioquímicos. Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad coronaria, como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la hipertensión, tienen tan sólo un papel de apoyo para establecer un reconocimiento rápido del síndrome coronario agudo. Los indicadores pronósticos más útiles en el SCASEST son la forma de presentación clínica, la presencia y duración de la angina en reposo y la respuesta al tratamiento médico, indicadores tanto en IAMSEST y en AI, globalmente, pero no hay estudios que hayan analizado particularmente los indicadores pronósticos en la angina inestable, y es precisamente lo que pretendemos en nuestro estudio.

En cuanto al tratamiento, la terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico y la antitrombótica con heparina son medidas bien establecidas para la angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

La terapia antitrombótica en el tratamiento del síndrome coronario agudo está dirigida a inhibir tanto la cascada de la coagulación como la activación plaquetaria, y evitar de este modo el desarrollo de las consecuencias fisiopatológicas que se derivan de estos procesos. Los principales enfoques terapéuticos que se utilizan para este fin incluyen el uso de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o antitrombinas directas, moléculas todas ellas que interfieren en la formación del coágulo de trombina. Numerosos estudios clínicos han investigado las ventajas e inconvenientes de cada una de estas estrategias, así como los beneficios y riesgos que puede tener la terapia combinada de estos fármacos o su asociación con inhibidores plaquetarios. La dificultad para establecer los beneficios relativos de las diferentes aproximaciones terapéuticas se debe, en parte, al enorme número de combinaciones posibles y a las distintas situaciones clínicas en las que pueden utilizarse. Queda aún por probar cuál será la relación entre el beneficio clínico de las moléculas de nueva generación y el coste económico añadido a los gastos de atención sanitaria que se destine a su diseño y desarrollo<sup>(85)</sup>.

Las heparinas de bajo peso molecular tienen un potencial de antitrombina más uniforme y menos efectos de estimulación plaquetaria que la heparina no fraccionada, son más fáciles de aplicar y no requieren monitorización. Así lo demuestra el estudio ESSENCE, se trata de un estudio a doble ciego en el que se compararon ambos tipos de heparina observando que a las dos semanas disminuía significativamente el riesgo de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente en los pacientes tratados con enoxaparina, precisando este grupo y en un mes menos técnicas de revascularización, la incidencia de hemorragias mayores disminuyó, pero no el de las menores<sup>(86)</sup>. El ensayo TIMI IIB coincide con los resultados del ESSENCE asemejándose sus resultados en cuanto a los beneficios de la heparina de bajo peso molecular respecto a la heparina no fraccionada en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, avalando por tanto la utilidad de la enoxaparina frente a otras heparinas<sup>(87)</sup>.

Tanto en el informe de la ACC/AHA como el de la ESC se presentan detalladamente los resultados de los ensayos realizados con los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. El beneficio uniforme observado con estos fármacos llevó a que se recomendará su empleo, además del tratamiento estándar (ácido acetilsalicílico y heparina) en los pacientes con características de alto riesgo, como el aumento de las concentraciones de troponina, los cambios del segmento ST o la recidiva de la isquemia. Se han aprobado moléculas pequeñas, como el tirofiban y eptifibatida, mientras que la evidencia existente para el abciximab queda limitada a los pacientes en los que se ha programado o se está realizando una intervención coronario percutánea<sup>(88)</sup>. En los pacientes con un síndrome coronario agudo esas intervenciones deben realizarse en presencia de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa<sup>(84)</sup>.

- ❑ En el ensayo GUSTO IV ACS se estudió el empleo de abciximab en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST en los que no se había previsto una intervención coronaria y con el fin de disminuir la incidencia de complicaciones clínicas (principalmente IAM o muerte). Este estudio no logró encontrar un beneficio de abciximab en estos pacientes. La explicación de este resultado inesperado podía ser la selección de los pacientes, el breve tiempo de evolución del dolor que se exigía para la elegibilidad (más de 5 minutos), la tasa de intervención excepcionalmente baja y la posible pérdida de la inhibición de la agregación plaquetaria o los efectos protrombóticos con las perfusiones prolongadas de abciximab. Aunque el abciximab no tiene en la actualidad un lugar

fuera del laboratorio de cateterismo, los resultados de este estudio están haciendo replantear el papel de los demás inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes tratados de forma conservadora<sup>(88)</sup>.

- ❑ El ensayo TACTICS-TIMI 18 comparó una estrategia invasiva precoz (en las primeras 48 horas) con un enfoque conservador en pacientes con un síndrome coronario agudo, todos los cuales fueron tratados con ácido acetilsalicílico, heparina y tirofibrán. Los resultados obtenidos al mes y a los seis meses en el grupo de tratamiento invasivo fueron significativamente mejores que en el grupo de tratamiento conservador, como consecuencia de una reducción del 33% en los infartos de miocardio, a pesar de que en el 51% de los pacientes del grupo de tratamiento conservador se realizó también un cateterismo durante la hospitalización<sup>(89)</sup>.
- ❑ El ensayo FRISC II es una observación relacionada con el empleo ascendente de tirofibrán en todos los pacientes y la invasividad inicial con un alto porcentaje de uso de stents con intervención coronaria percutánea 86%. Se concluyó que la estrategia invasiva se asociaba a baja incidencia de muerte e IAM, menor mortalidad al año y menor incidencia de reingresos por cardiopatía isquémica<sup>(90)</sup>.  
*Sin embargo los resultados del TACTICS TIMI 18 y del FRISC II no dejan de ser utópicos para extrapolarlos a nuestro medio, en el que el porcentaje de una estrategia invasiva precoz es mínimo, de ahí surgiría la necesidad de establecer subgrupos en los que inexorablemente y sin ningún tipo de demora debería de realizarse angioplastia en las primeras horas del ingreso.*
- ❑ En el ensayo ESPRIT se observaron reducciones de los eventos isquémicos en pacientes tratados con eptifibatida después de implantar un stent. Los datos son consistentes ya que el efecto del tratamiento se mantiene a los 30 días y en los distintos subgrupos. El beneficio parece ser mayor en los pacientes de más riesgo (particularmente en aquellos con AI/IAM no Q e IM con elevación ST más de 7 días)<sup>(91)</sup>.
- ❑ El estudio RESTORE demuestra que en pacientes con SCA en los que se realiza angioplastia, el tirofibrán protege de eventos trombóticos con reestenosis precoces. Sin embargo a los 30 días de seguimiento la reducción de efectos adversos no resulta significativa<sup>(92)</sup>.

- ❑ El estudio TARGET compara el tirofiban con el abciximab y analiza la incidencia de eventos isquémicos (muerte o infarto), observando una mayor reducción de estos eventos con abciximab que con tirofiban en aquellos pacientes sometidos a angioplastia con implantación de stent electivo o urgente y que era superior a los 30 días y a los 6 meses de seguimiento. No existía diferencias en la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores, siendo menor la frecuencia de sangrados menores y trombocitopenia con el tirofiban. Por esto la combinación de abciximab y enoxaparina es segura y proporciona una anticoagulación eficaz durante la intervención coronaria percutánea<sup>(93)</sup>.
- ❑ El estudio PURSUIT analiza los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en hospitales comunitarios que han sido tratados con eptifibatida, demostrando que dicho tratamiento reducía las necesidades de traslado y mejoraba los resultados clínicos disminuyendo la incidencia de muerte o IAM no fatal de 1,5% en los pacientes con angina inestable. Este beneficio aparece durante las 72 horas de infusión del fármaco y persiste en los primeros 30 días<sup>(94,95,96)</sup>. La isquemia refractaria que aparece en los pacientes con SCA tratados con heparina intravenosa, una vez que se suspende ésta parece que disminuye al añadir al tratamiento eptifibatida<sup>(97)</sup>. También se ha demostrado la menor incidencia de muerte o IAM en los pacientes tratados con eptifibatida y sometidos a bypass coronario, sin un aumento en el sangrado perioperatorio, beneficio desde los 7 días hasta los 6 meses<sup>(98)</sup>. Otro aspecto a destacar es que los pacientes con SCA con previa cirugía coronaria tienen mejor pronóstico que los no intervenidos de bypass coronario. Sin embargo el efecto del tratamiento con eptifibatide en los que tienen bypass previo es similar a los no intervenidos previamente<sup>(99)</sup>. Desde el punto de vista económico, el tratamiento con eptifibatide también resulta beneficioso comparado con placebo<sup>(100)</sup>. Ya en 1996 se describe el eptifibatide y se compara con aspirina. Se evaluaron 227 pacientes con angina inestable, aunque se admite el claro beneficio de la aspirina como antiagregante plaquetario, se concluye que la integrelina es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria que actúa sobre los receptores de la glicoproteína GpIIb/IIIa y que, junto a la heparina reduce el número y duración de los eventos isquémicos observados con monitorización Holter en pacientes con angina<sup>(101)</sup>.
- ❑ Es bien conocido que el tratamiento con un antagonista del receptor de adenosín difosfato (ADP), ya sea ticlopidina o clopidogrel durante 2-4 semanas después de

intervención coronaria percutánea (ICP) con stent, asociado a la aspirina disminuye las complicaciones trombóticas post-procedimiento. Sin embargo, no se conoce cuál es el momento óptimo de iniciar el tratamiento con AAS y clopidogrel, como no se conoce bien la duración óptima de esta terapia tras ICP ya que el beneficio puede extenderse más allá de las 4 semanas consideradas suficientes para prevenir la trombosis intrastent. El estudio CREDO<sup>(102)</sup> pretende establecer el beneficio del tratamiento con clopidogrel y AAS durante 12 meses después de la ICP, así como la eficacia y seguridad de una dosis de carga previa a la ICP. Pues bien el resultado fue una reducción significativa de accidentes trombóticos mayores con el tratamiento de un año. El pretratamiento con una dosis de carga (300 mg/día de clopidogrel 24 h antes del ICP) no disminuyó significativamente la incidencia de eventos a los 28 días<sup>(102)</sup>.

- ❑ El ensayo CURE investiga el efecto de la adicción de la tienopiridina clopidogrel a la pauta de tratamiento estándar que incluye ácido acetilsalicílico en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. El estudio incluye 12562 pacientes, se observa que una dosis de carga seguida de una administración a largo plazo de clopidogrel (300 mg seguidos de 75 mg/día) y se asocia a un beneficio precoz y a una eficacia continuada durante 9 meses de seguimiento. El riesgo de infarto de miocardio se redujo en un 23%, la mortalidad cardiovascular en un 7% y el riesgo de ictus en un 14%. El efecto se observó en todos los subgrupos de pacientes, con independencia de la elevación de los marcadores cardíacos, los signos electrocardiográficos o la revascularización. Este beneficio se asoció a un aumento del riesgo de hemorragias graves no amenazantes para la vida. No se ha analizado aún con detalle si los pacientes tratados con intervenciones quirúrgicas de urgencia están expuestos a un riesgo adicional con este tratamiento antiplaquetario potente, aunque la actual guía terapéutica recomienda la cirugía previa suspensión del clopidogrel durante cinco días<sup>(103,104)</sup>.
- ❑ El estudio PRISM-PLUS engloba un total de 1915 pacientes de 14 países entre los años 1994 y 1996. Se añadió al tratamiento con aspirina y heparina un potente inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa plaquetaria, el tirofiban. La variable principal combinada consistió en la muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria al cabo de 7 días después de la aleatorización. El estudio se interrumpió prematuramente en el grupo tratado sólo con tirofiban debido al exceso de mortalidad a los siete días (4,6% en comparación con el 1,1% para los pacientes

tratados con heparina sola). La frecuencia de la variable principal combinada a los siete días fue menor entre los pacientes tratados con tirofiban más heparina que entre los pacientes tratados con heparina sola (12,9% frente a 17,9%). Lo mismo ocurrió a los 30 días (18,5% frente al 22,3%), y a los seis meses (12,3% frente a 15,3%). Se concluyó por tanto que en pacientes tratados con heparina, aspirina y tirofiban, había una menor incidencia de eventos isquémicos (muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria)<sup>(105,106)</sup>.

- ❑ Posteriormente y además del estudio PRISM-PLUS se realiza un metaanálisis de las poblaciones incluidas en 6 estudios sobre inhibidores de la Gp IIb/IIIa plaquetaria en SCA realizados a gran escala: PRISM, PRISM-PLUS<sup>(105)</sup>, PARAGON A<sup>(107)</sup>, PARAGON B<sup>(108)</sup>, PURSUIT<sup>(99)</sup> Y GUSTO IV<sup>(88)</sup>. Se demuestra que estos agentes pueden reducir de forma significativa la mortalidad a 30 días en los pacientes diabéticos. Aunque no se basa en una evaluación aleatorizada, el efecto beneficioso sobre la supervivencia parece ser superior en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Por tanto debe considerarse formalmente el uso de inhibidores de la GpIIb/IIIa plaquetaria en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo. El efecto beneficioso más destacado del tratamiento se confirmó en 1279 pacientes diabéticos sometidos a ICP durante la hospitalización índice (20% de la población diabética)<sup>(109)</sup>. Se propuso para los pacientes sometidos a coronariografías el empleo de forma crónica de las moléculas inhibidoras de la Gp IIb/IIIa. Surge así una molécula que se administra por vía oral, se trata de un inhibidor del receptor de la GpIIb/IIIa, el xemilofiban. Produce una rápida inhibición de la agregación plaquetaria, se empleó antes del procedimiento percutáneo y durante 30 días, efectivamente no ocurrieron eventos isquémicos en este periodo. Sin embargo se observó que se producía con la administración crónica una mayor incidencia de hemorragias mayores y de hemorragias mucocutáneas<sup>(110)</sup>.
- ❑ Otras moléculas estudiadas dentro de este grupo son el lamifiban, que utilizado en pacientes con angina inestable, los protege de eventos isquémicos severos al emplear una perfusión intravenosa entre 3 a 5 días, reduciendo la incidencia de muerte o infarto<sup>(111)</sup>. El sibrafiban se ha comparado con aspirina, pero se concluye que no muestra un beneficio adicional a ésta en la prevención secundaria de mayores eventos isquémicos, así como se asocia a una mayor incidencia de hemorragias (menores) dosis dependiente<sup>(112,113)</sup>.

- ❑ El estudio ELISA (*Early or Late Intervention in unStable Angina*) trata de abordar el momento específico de realizar la angiografía o el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sometidos a un tratamiento invasivo. Demuestra que la estrategia de angiografía tardía combinada con un tratamiento previo con tirofibán se asocia a un mejor resultado angiográfico y a una menor liberación inicial de enzimas en comparación con la realización inmediata de la angiografía sin aplicar el pretratamiento con el inhibidor IIb/IIIa. No se observaron diferencias en el resultado clínico entre ambos grupos a los 30 días de seguimiento<sup>(114)</sup>.
- ❑ El estudio CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Instable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines*) pone de manifiesto que una estrategia invasiva precoz no se utiliza en la mayoría de los pacientes de alto riesgo con IAMSEST. La estrategia se reserva para pacientes con baja comorbilidad y agudos con un alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Los predictores de un manejo invasivo como estrategia de tratamiento incluyen la edad, ausencia de fallo cardíaco, ausencia de insuficiencia renal, cambios electrocardiográficos, marcadores de daño miocárdico positivos, raza blanca y sexo femenino<sup>(114)</sup>.
- ❑ El ensayo MIRACL se realiza con el propósito de valorar el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre la recurrencia de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo, pretende poner a prueba la hipótesis de que el tratamiento con estatinas no sólo produce beneficios a largo plazo sino que también puede hacerlo en la fase aguda. Se concluye que las estatinas iniciadas precozmente (24-96 horas) tras SCA sin elevación del ST reducen la incidencia de eventos isquémicos a las 16 semanas; los autores comentan que la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiante no está necesariamente influenciada por los niveles de lípidos basales<sup>(49)</sup>.
- ❑ El tratamiento profiláctico con estatinas parece que también ha mejorado el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo. El estudio LIPID demuestra que el empleo de pravastatina en pacientes que han sufrido enfermedades coronarias aún con niveles bajos de colesterol, previene de nuevos

eventos isquémicos (muerte o infarto de miocardio). Luego, el pronóstico a largo plazo puede variar con una correcta prevención secundaria<sup>(120)</sup>.

- El ensayo PROVE-IT se designa para valorar si un tratamiento intenso con estatinas (atorvastatina a dosis elevadas en relación con pravastatina a dosis bajas) podría proteger de muerte o efectos cardiovasculares mayores. Se concluye que los pacientes con síndrome coronario agudo reciente se beneficiarían de bajar los niveles de colesterol LDL a niveles normales<sup>(55)</sup>.

En los informes de la ACC/AHA como en los de la ESC se discute la evidencia actual respecto a una estrategia invasiva precoz (es decir, angiografía coronaria seguida de revascularización si ello es factible) (figura 11) o la estrategia conservadora inicial (tratamiento médico intensivo inicial, limitando la angiografía coronaria a los pacientes en los que fracasa el tratamiento y aquellos de alto riesgo). Las características de alto riesgo están definidas ya en la tabla número 3. La angiografía coronaria debe realizarse lo antes posible durante el ingreso hospitalario de estos pacientes, así como en los pacientes con antecedentes de intervenciones de bypass arterial coronario<sup>(84)</sup>.

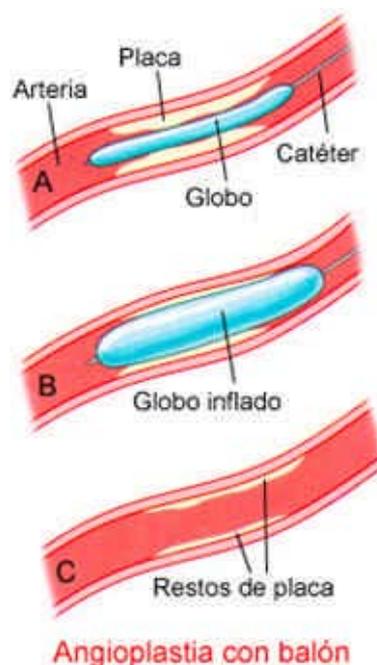


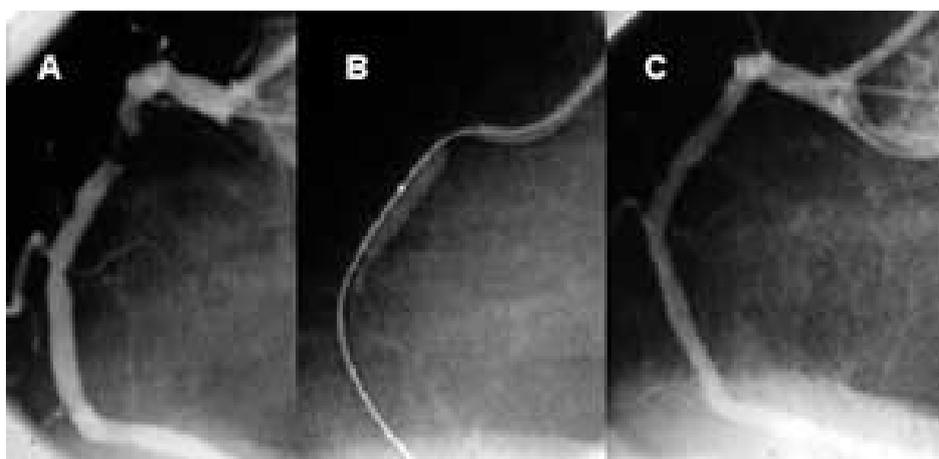
Figura 11. Angioplastia con balón. [http://www.tmc.edu/thi/cad\\_span.html](http://www.tmc.edu/thi/cad_span.html)

Las técnicas recomendadas para la revascularización en ambos informes son similares a las establecidas para los pacientes con una angina estable crónica. Se recomienda en ambas la implantación de stents (figuras 12 y 13)

Se cree que la seguridad de las intervenciones percutáneas mejora con la adición de un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa<sup>(84)</sup>.



**Figura 12. Wall stent coronario** <http://www.teknon.es/hemodinamica.htm>



**Figura 13. Técnica del stent coronario.** <http://www.teknon.es/hemodinamica.htm>

En ambos informes se aborda la necesidad de asistencia post-hospitalaria. No obstante las guías de la ACC/AHA son más explícitas al definir los objetivos y el uso del tratamiento hipolipemiante y antihipertensivo. Existe un acuerdo respecto a los fármacos con un beneficio demostrado en los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (es decir, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina). Se presenta también el posible papel de las estatinas en la estabilización de la placa, de manera independiente de la reducción del colesterol<sup>(84)</sup>.

*A la vista de los resultados encontrados en los distintos ensayos clínicos diseñados para ver la efectividad de ciertas formas de opciones terapéuticas en los pacientes con angina inestable, se desprende que lo ideal es abrir la arteria responsable, hecho que por*

*ahora es utópico, quizá se deberían encontrar, como hemos dicho, subgrupos de mayor riesgo en los que se debería de llevar a cabo una estrategia invasiva precoz; son precisamente estos subgrupos los que pretendemos definir en nuestro estudio.*

### **1.2.6. Morbimortalidad**

Los indicadores pronósticos más útiles en la angina son la forma de presentación clínica, la presencia y duración de la angina en reposo y la respuesta al tratamiento médico. No obstante numerosos estudios que analizaremos a continuación nos hablan de otros factores pronósticos en la angina inestable los cuales van a determinar indudablemente su morbimortalidad. Cabe decir que el pronóstico de la angina inestable varía entre diferentes series según los criterios de inclusión.

La angina inestable es una entidad heterogénea con un pronóstico variable e incierto. En los estudios realizados sobre la historia natural de este síndrome hace más de 10 años, cuando el tratamiento convencional de la angina inestable se basaba en terapia con oxígeno, aspirina, heparina y betabloqueantes, la mortalidad hospitalaria era del orden del 5% al 10% y la de infarto de miocardio del 10%<sup>(115)</sup>. Posteriormente con la demostración de la eficacia de los nuevos angiagregantes en la mejora del pronóstico de estos pacientes, las tasas descritas de mortalidad e infarto se redujeron a la mitad, según los ensayos clínicos, porque los registros siguen mostrando una mortalidad en torno al 10%, como vamos a ver a continuación, variando ampliamente desde menos de un 1% en los casos de angina inicial<sup>(116)</sup> a más del 20% en los casos de angina postinfarto<sup>(117,118)</sup>.

A lo largo de los años se han intentado evidenciar los factores pronósticos de la angina inestable, aunque si bien el pronóstico ha sido muy estudiado en el IAM y en el SCASEST, no ha sido adecuadamente estudiado en la AI, habiéndose detectado distintos factores pronósticos según los trabajos evaluados. La mayoría de los trabajos que estudian esto se basan en ensayos clínicos que evalúan a su vez distintas opciones terapéuticas, pero no ha sido adecuadamente evaluado sobre registros clínicos.

Entre los distintos ensayos que evalúan el pronóstico del SCASEST destacan:

- ❑ TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*): el grupo TIMI desarrolló una nueva escala de riesgo para el SCASEST (*TIMI risk score*) en la población tratada con heparina no fraccionada del ensayo TIMI 11B, analizando la aparición de muerte,

infarto o necesidad de revascularización urgente a los 15 días (tabla 4). Fueron 7 las variables que demostraron significación estadística independiente en el análisis multivariante: edad mayor de 65 años, presencia de tres o más factores de riesgo (fumador, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, antecedentes familiares), enfermedad coronaria con lesiones >50%, uso de aspirina en los últimos 7 días, síntomas agudos de angina (más de dos episodios de angina en las últimas 24 horas), elevación de las encimas cardíacas y cambios en el segmento ST mayores de 0,5 mm. A cada una de estas variables se le asigna un punto, siendo 0 la puntuación mínima y 7 el máximo posible<sup>(119,121)</sup>.

ALTO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	BAJO RIESGO
Puntuación de 5 a 7 puntos repartidos:	Puntuación de 3 a 4 puntos repartidos:	Puntuación de 0 a 2 puntos repartidos:
<input type="checkbox"/> Edad > 65 años <input type="checkbox"/> 3 o más factores de riesgo de cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> Historia familiar <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> Hábito tabáquico <input type="checkbox"/> Alteración del segmento ST (descenso) <input type="checkbox"/> Angina grave (> ó = 2 episodios en 24 horas) <input type="checkbox"/> En tratamiento en los últimos 7 días con AAS <input type="checkbox"/> Elevación de los marcadores cardíacos		
<p><i>NOTA 1:</i> cada ítem principal suma un punto a la escala de riesgo</p> <p><i>NOTA 2:</i> si la estenosis coronaria es &gt; ó = 50%, sumaría un punto más en la escala final, pudiendo en algunos casos elevar el riesgo actual.</p>		

**Tabla 4. Escala de riesgo TIMI para la AI/IAMSEST**

- ❑ La escala de riesgo PEPA incluye variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas: edad >65 años, diabetes, enfermedad vascular periférica, más de dos episodios de angina en las últimas 24 horas anteriores al ingreso, angina postinfarto primeros 30 días, clase Killip >2, descenso del segmento ST y elevación de los marcadores cardíacos de necrosis, con lo cual la mayoría de estos pacientes, al tener los marcadores de necrosis eran pacientes con IAMSEST<sup>(122)</sup>.
- ❑ Marcadores séricos cardíacos:

El estudio ECLA 3<sup>(123)</sup> es un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 1038 pacientes ingresados en unidades coronarias con el diagnóstico de angina inestable entre 1991 y 1992. En un principio, lo mencionado anteriormente se confirma. Es decir, las características clínicas, número de episodios anginosos en las 48 horas previas, angina previa diagnosticada, e historia de tabaquismo, así como los cambios electrocardiográficos al ingreso nos van a servir para identificar el pronóstico a corto plazo (tanto al ingreso como durante la estancia hospitalaria), pero no a largo plazo. Se demostró asimismo en este estudio que una edad mayor a 65 años estaba directamente relacionada con la mortalidad intrahospitalaria. Para ello, los nuevos marcadores séricos como la troponina T y la proteína C reactiva se comenzarían a utilizar para identificar los pacientes de alto riesgo, es decir aquellos que se complicarían con infarto o muerte súbita. La mortalidad al mes en este estudio (aproximadamente 3,6-3,9%) fue similar al compararla con otros estudios: ESSENCE<sup>(86)</sup>, GUSTO IIB<sup>(124,125)</sup>, PURSUIT<sup>(99)</sup>, TIMI IIIB<sup>(87)</sup> Y PRISM-PLUS<sup>(105)</sup>.

El ensayo clínico (TACTICS-TIMI-18)<sup>(89)</sup>, ya mencionado, realizado entre 1997 y 2000 con 2220 pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo tenía el objetivo de analizar si era mayor el beneficio de una estrategia invasiva frente a una conservadora en pacientes con niveles elevados de troponina. Se concluyó que estos pacientes, tratados con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, incluso con mínima elevación de los niveles de TnI o TnT (0,1-0,4 ng/dl) representaban un grupo de alto riesgo que se beneficiaría de una estrategia invasiva, disminuyendo el número de eventos isquémicos mencionados.

En Salamanca se realizó un estudio con 149 pacientes diagnosticados de angina inestable cuyo objetivo fue analizar el valor pronóstico del nivel máximo de Tn I obtenido en las 48 horas tras el ingreso en una unidad coronaria de estos

pacientes. Como requisito, tener niveles de CK-MB en rango normal, se analizaron prospectivamente los factores clínicos y evolutivos relacionados con la probabilidad de muerte, nuevo episodio agudo coronario o revascularización coronaria tras un año de seguimiento. Se concluyó que en la angina inestable, un valor elevado de TnI dentro de las primeras 48 horas del ingreso se asocia con un aumento de la mortalidad al año de seguimiento<sup>(126)</sup>. También se ha demostrado en numerosos estudios que aunque el pronóstico actual de la angina inestable es relativamente bueno durante la fase hospitalaria, los pacientes dados de alta una vez estabilizados presentan una elevada incidencia de complicaciones isquémicas durante los tres primeros meses de seguimiento, similar a la presentada durante la fase aguda por todos los pacientes<sup>(127)</sup>.

El metaanálisis de Olatidoye compara la troponina I con la troponina T, demostrando que tienen igual sensibilidad y especificidad como valor pronóstico de muerte o infarto en los pacientes con angina inestable<sup>(128)</sup>. A pesar que la troponina está desplazando como marcador sérico a la enzima CK y su fracción en el músculo cardíaco (CK-MB), no deja de ser trascendental su papel diagnóstico y pronóstico. Un análisis observacional retrospectivo (estudio PURSUIT) detecta que la elevación de los niveles de CK-MB está fuertemente relacionada con la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Incluso una discreta elevación de estos niveles, tan solo un poco por encima del rango normal, debería ser considerado como indicador de infarto de miocardio y una mayor mortalidad<sup>(129)</sup>.

En el año 2002 Sanchis y colaboradores analizaron 246 pacientes con diagnóstico de angina inestable que habían sido ingresados en la unidad coronaria del hospital Clínico de Valencia. Se hizo el seguimiento de los episodios hospitalarios y sus factores pronósticos. La angina recurrente se dio con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedentes de cirugía coronaria, desviación del segmento ST y mayor nivel del fibrinógeno. Como factores predictores de necesidad de cateterismo cardíaco durante el ingreso: cirugía coronaria previa y elevación del fibrinógeno. Se concluye que el curso hospitalario de la angina inestable con cambios electrocardiográficos dinámicos tratada inicialmente con una estrategia conservadora se complica con una alta tasa de episodios tales como angina recurrente en el 36% de los casos, necesidad de cateterismo cardíaco en el 58% y episodios mayores en el 5,4%.

También que la elevación del fibrinógeno se asocia con todos los episodios desfavorables, mientras que los antecedentes de cirugía coronaria y el descenso del ST durante el dolor se asocian con angina recurrente<sup>(130)</sup>.

El registro PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina) incluye a 4115 pacientes con sospecha de SCASEST atendidos en urgencias en 18 centros españoles, de estos, 2987 se diagnosticaron de angina inestable. La mortalidad hospitalaria fue del 2,6% y la incidencia de muerte o infarto del 4,4%. Sin embargo, después del alta hospitalaria, el número de acontecimientos fue igual al observado durante la hospitalización. A los 3 meses de seguimiento la mortalidad global fue 4,6% y la mortalidad o infarto del 8%, con una amplia variabilidad interhospitalaria. Al igual que los tratamientos, el pronóstico de los pacientes fue muy distinto de un hospital a otro, con cifras de mortalidad a los 3 meses que oscilaron entre el 2 y el 10%. Sin embargo, cuando se ajustó por las características clínicas y el tratamiento instaurado en el momento del ingreso, las diferencias disminuyeron y dejaron de ser estadísticamente significativas. Esto confirma, una vez más la heterogeneidad de los pacientes incluidos con el diagnóstico de SCASEST y la dificultad de establecer comparaciones en el tratamiento y pronóstico de diferentes grupos de pacientes sin analizar su perfil de riesgo<sup>(29)</sup>.

El estudio PANES se realiza en 10248 individuos de 45 a 74 años (entre 1995 a 1996) en distintas comunidades autónomas españolas. Se estima que la prevalencia de angina en la población española es del 7,5 %, observándose diferencias significativas entre las diferentes comunidades autónomas. El coeficiente de correlación entre la prevalencia de angina y la mortalidad por cardiopatía isquémica o por enfermedad cardiovascular en varones y mujeres fue de 0,52 y 0,55, 0,31 y 0,44, respectivamente. A destacar que en nuestro entorno la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular se asocia a una cardiopatía isquémica más benigna, de evolución más lenta (igual prevalencia de angina que en otros países desarrollados) y con placas de ateroma más estables (menor incidencia de IAM); lo cual nos hace pensar que todo ello esté relacionado con la existencia en nuestro medio de algunos factores protectores (ambientales o genéticos)<sup>(32)</sup>.

En un hospital general terciario español (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona), durante un año se realizó un seguimiento de pacientes con angina inestable, confirmando una vez más que los pacientes de edad avanzada tienen un peor pronóstico, y no hay que olvidar que muchas veces la edad constituye criterio de exclusión en algunos ensayos

clínicos. Se analiza en este estudio la evolución y el pronóstico de los pacientes en función de variables como su ubicación y destino, que obviamente no se consideran en los ensayos clínicos y que pueden guardar relación con la discrepancia entre las recomendaciones teóricas y la realidad asistencial. El hallazgo más destacable relativo al manejo de estos pacientes fue la llamativa diferencia del pronóstico dependiendo el área donde fuera remitido el paciente desde el servicio de urgencias: la mortalidad global al año fue del 17% en los ingresados en UCC o planta de cardiología y del 61% en los ingresados en otras áreas del hospital. No hay que olvidar tampoco el limitado esfuerzo diagnóstico y terapéutico en los pacientes con edad avanzada<sup>(131)</sup>.

Lo que es obvio es que el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST debería ser guiado por una estimación del riesgo del paciente. Esto es lo que se hizo basándose en los datos del registro GRACE en un intento de desarrollar un modelo simple para calcular el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes. Se incluyeron 11398 pacientes, demostrando que los siguientes factores aportaban un 89,9% de la información para el pronóstico: edad, estadio de Killip, presión arterial sistólica, desviación del segmento ST, paro cardíaco durante la presentación, niveles de creatinina sérica, encimas cardíacas inicialmente positivas y frecuencia cardíaca. Este modelo simple nos permitiría calcular el riesgo de muerte y podría ser usado como un normograma simple para estimar el riesgo individual de cada paciente<sup>(132)</sup>.

Algunos estudios nos hablan de predictores clínicos y electrocardiográficos de desarrollar IAM en pacientes con angina inestable, los cuales ya podrían permitirnos una estratificación del riesgo en este tipo de pacientes a su llegada a urgencias, se trataría de cuatro predictores: duración de los síntomas mayor a cuatro horas, ausencia de revascularización previa, ausencia de tratamiento previo con  $\beta$ -bloqueantes y presencia de nueva depresión del segmento ST<sup>(133,134)</sup>.

Como hemos visto, utilizamos datos clínicos, ECG y bioquímicos en la estratificación pronóstica inicial de los pacientes con dolor torácico sin ascenso persistente del segmento ST. Se ha planteado cuanto tiempo se debe esperar basándose en estos parámetros antes de clasificar al paciente por riesgo. Pues bien, un estudio unicéntrico y prospectivo realizado en 321 pacientes consecutivos que acudieron a urgencias con sospecha de síndrome coronario agudo sin ascenso persistente del segmento ST y menos de 12 horas de evolución afirma que es posible identificar correctamente la evolución

clínica de más del 80% de los pacientes que ingresan con dolor torácico sin ascenso del segmento ST con variables clínicas, ECG y bioquímicas en el plazo de 6 horas desde el inicio del cuadro<sup>(135)</sup>.

La ecuación de Framingham para la estimación del riesgo coronario clásicamente contempla los acontecimientos coronarios, mortales o no, incluyendo la angina y los IAMSEST detectados electrocardiográficamente. La ecuación de Framingham incluye el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Esta ecuación estima el riesgo de un acontecimiento coronario a 10 años comparando el riesgo del individuo evaluado con el del promedio de la población, y lo calcula a partir de la media de edad de la prevalencia de los factores de riesgo considerados en dicha población. Según la Cohorte de Framingham, los factores que contribuyen a la mortalidad son: la edad, el colesterol total, el cHDL, la presión arterial, la diabetes, el tabaco, y por orden de prevalencia: la edad, seguido del tabaco, niveles de colesterol entre 200 y 239 mg/dl, cHDL entre 35 y 44 mg/dl, hipertensión arterial grado I (presión arterial sistólica 140-150 mm Hg y presión arterial diastólica 90-99 mg/dl) y diabetes. Comparando con la cohorte de Framingham se observa que los acontecimientos coronarios y la prevalencia de factores de riesgo difieren considerablemente con nuestra población. De esto se deduce que se debería trabajar en la elaboración de ecuaciones propias españolas<sup>(42)</sup>.

*Podemos concluir diciendo que los factores coronarios asociados a la mortalidad en el síndrome coronario agudo incluyen: niveles elevados de marcadores séricos cardíacos (Troponina I y T, la ya menos usada CPK-MB, y el fibrinógeno), clase Killip > o igual a 2, presencia de alteraciones electrocardiográficas, puntuación elevada en la escala de riesgo TIMI y PEPA...así como hay una serie de tratamientos que mejoran el pronóstico en estos pacientes. La mayoría de los resultados se suelen extraer de ensayos clínicos que buscan un tratamiento óptimo, muy pocos de registros y extrayendo conclusiones globalmente para el SCASEST, sin discriminar las conclusiones por independiente de la AI. Lo que está claro es que es fundamental una estimación del riesgo del paciente. De ahí el por qué en nuestro estudio nos centraremos precisamente en explorar los factores asociados a la mortalidad en la población de angina inestable de nuestro medio, mediante el estudio de una población no seleccionada de un registro clínico y plantear con ello una estratificación del riesgo de estos pacientes con vistas a un mejor seguimiento de ellos, ya que hoy por hoy en España no existen estudios que evalúen los factores pronósticos en la angina inestable.*

### 1.2.7. Costes y estancia

Una parte importante de los costes directos asociados a la enfermedad cardiovascular se debe a la hospitalización, y una cantidad muy alta se debe a la asistencia de los individuos ancianos. Muchas autoridades reguladoras exigen ahora una evaluación formal de la relación coste-beneficio de los nuevos tratamientos, y ésta se realiza a menudo dentro del contexto del ensayo clínico, hecho que podría no relatar la verdadera realidad clínica<sup>(136)</sup>.

Hay un estudio con enfermos diagnosticados de angina inestable que se realizó con el objetivo de determinar si un modelo de predicción del riesgo serviría para predecir asimismo la utilización de recursos en esta patología. Dicha utilización de recursos calculado por el uso de procedimientos de revascularización, días de estancia y costes hospitalarios se ve influenciada por las características de los pacientes desde un modelo de predicción basado en el riesgo estimado de complicaciones. El modelo ejerce influencia independiente sobre el coste incluso después de ajustar para varios procedimientos. El uso de técnicas de revascularización, especialmente cirugía coronaria, constituye un gran determinante del coste hospitalario<sup>(137)</sup>.

*Respecto a la estancia media intrahospitalaria de los enfermos con diagnóstico de angina inestable, es un tema que no es bien conocido, mejor diríamos, no bien estudiado, porque aunque se estima aproximadamente, son escasos los estudios que la reflejan. En ninguno de ellos se define la estancia media dentro de las unidades coronarias, desconociendo por tanto si los pacientes con angor inestable se benefician de permanecer ingresados en estas unidades, no determinando tampoco si esto influye en el pronóstico final de esta patología.*

La estancia es fundamental para una gestión adecuada de los recursos, tratar de identificar a los grupos de pacientes con cardiopatía isquémica susceptibles de alta precoz. Si en el futuro se solicita a los médicos que participen en la gestión de sus servicios de forma eficaz, sería interesante describir un subgrupo de alto riesgo, por la mortalidad, número de complicaciones, recursos diagnósticos o terapéuticos que precisan y porque además, ese conjunto de pacientes tienen una estancia en UCI o estancia intrahospitalaria, inicialmente más prolongada<sup>(138)</sup>.

El registro PEPA que comprende un total de 4.115 pacientes, la *duración mediana de la hospitalización fue de 8 (4-13) días*, con un intervalo interhospitalario de 6 a 11 días, sin concretar la estancia media intra UCI. La mayoría de los procedimientos diagnósticos se practicaron en este periodo<sup>(139,29)</sup>.

Hay estudios que consideran la estancia mediana intrahospitalaria de los pacientes con angina inestable de 9 días<sup>(127)</sup>. No obstante el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en los últimos años, lo que ha conducido a una progresiva reducción de la estancia y el tratamiento hospitalario. Topol incluso la baja a 3-4 días<sup>(140)</sup>.

La concienciación actual sobre la limitación de los recursos y, como ya hemos dicho, la demostrada eficacia de los tratamientos actuales de la angina inestable y la mejoría del pronóstico durante la hospitalización, han conducido a un progresivo acortamiento de los tiempos de hospitalización. Así, en los EEUU, la estancia media de estos pacientes es de 4 días<sup>(50)</sup>. Incluso entre los pacientes con angina de reposo y cambios electrocardiográficos que participaron en el estudio PURSUIT, cuyo protocolo aconseja la administración de eptifibatida durante 72 horas, un 19% fueron dados de alta del hospital antes de este periodo<sup>(95)</sup>.

El uso de terapias intervencionistas como factor que prolonga la estancia media de los pacientes con angina inestable también ha sido analizado. Aunque las complicaciones tras angioplastia transluminal percutánea coronaria (ACTP) se correlacionan con variables como la angina inestable, la enfermedad multivaso, edad avanzada y lesiones complejas, se concluye en un estudio realizado en hospitales de norteamérica que el aumento en la estancia media se asocia más estrechamente a las propias complicaciones de la técnica. Por esto sería interesante encaminar los recursos en mejorar esta técnica (con adición de otras terapias) más que restringir el acceso de la misma a pacientes con angina inestable, edad avanzada o lesiones complejas de angioplastiar<sup>(141)</sup>.

El uso inapropiado de la hospitalización es muy heterogéneo y las estancias inadecuadas en España se sitúan entre el 30 y el 60% de todas las estancias hospitalarias. Los estudios realizados hasta ahora son básicamente descriptivos y son pocos los elementos que pueden determinar la inadecuación de estas estancias en los servicios médicos hospitalarios. Hace unos años en un servicio de medicina interna de Barcelona se realizó un análisis sobre los factores que podían influir en la no adecuación de estancias en dicho servicios, concluyendo que los principales factores eran el número de días de

estancia, el día de la semana y el diagnóstico clínico al ingreso. Hay que recordar que una estancia prolongada no es sinónimo de una mayor calidad asistencial; además está relacionada con la posibilidad de yatrogenia e implica una separación de su familia y su entorno habitual<sup>(142)</sup>.

Todo esto se podría extrapolar a la adecuada o inadecuada estancia de los pacientes con angina inestable en las unidades coronarias o unidades de cuidados intensivos. Pues hoy por hoy es un índice que no ha sido estudiado ni valorado, no por ello deja de ser importante su implicación directa con el coste hospitalario. En nuestro estudio pretendemos eso precisamente, determinar, al menos de forma descriptiva y partiendo de la base de datos del registro ARIAM, la estancia media de estos pacientes, con vistas a analizar si el paciente con angina inestable se beneficia de una mayor estancia en nuestras unidades y los factores que han determinado que esta estancia se prolongue. Sería por esto también interesante analizar subgrupos donde coste y recursos sean analizados.

*Los costes por pacientes están claramente influenciados de forma directa con la estancia en UCI/UC y estancia hospitalaria.*

### **1.3. Investigación en cardiología**

#### **1.3.1. Ensayos clínicos**

Los estudios experimentales proporcionan un abordaje sólido para el esclarecimiento de las relaciones causa efecto, ya que pueden ajustarse al método científico. Esto se debe a que en un experimento el investigador establece las condiciones necesarias para que su resultado responda a las hipótesis de relación causa-efecto planteadas. Cuando el diseño experimental se realiza en humanos se denomina ensayo clínico. Debe ser el método de evaluación de cualquier actuación diagnóstica o terapéutica nueva<sup>(143)</sup>.

Un ensayo clínico es un estudio realizado en voluntarios humanos con el fin de encontrar respuestas a cuestiones de salud. Un ensayo clínico bien llevado es la forma más rápida y segura de encontrar tratamientos y pautas para mejorar la salud. Los ensayos intervencionistas determinan si tratamientos o nuevas formas de terapias conocidas son seguros y efectivos bajo situaciones controladas. Los ensayos observacionales dirigen los resultados de la salud en grandes grupos de personas en situaciones naturales<sup>(144)</sup>.

Los ensayos clínicos evalúan la eficacia de una intervención, también la capacidad potencial de mejorar la salud bajo condiciones ideales de carácter experimental, así la probabilidad de que en ellos se pueda demostrar el beneficio que reporta un fármaco en estudio, por ejemplo, es mayor del que se pudiera derivar de su empleo en la vida real. Por esto los ensayos clínicos son más adecuados para demostrar la eficacia de ciertas intervenciones o estrategias<sup>(143)</sup>.

Es importante aplicar la mejor evidencia actualmente existente a la toma de decisiones sobre el tratamiento de cada paciente concreto. Aunque la evidencia puede proceder de la investigación básica y aplicada, los resultados de los ensayos clínicos a gran escala son de la máxima relevancia. Sin embargo en muchos casos existen aspectos no claros en los efectos de los tratamientos y de hecho, las directrices pueden “legitimar” estos aspectos al definir unos límites dentro de los cuales las decisiones son razonables. En consecuencia, la interpretación apropiada de los resultados de los ensayos clínicos tienen tanta importancia para quienes se encargan del desarrollo y la aplicación de directrices como para el clínico que comenta las diversas opciones existentes con cada paciente concreto<sup>(136)</sup>.

El objetivo principal de los ensayos a gran escala es producir un cambio adecuado y generalizado en la práctica clínica. Habitualmente los ensayos clínicos controlados examinan los efectos de una intervención que se aplica siguiendo unos protocolos estrictamente especificados a pacientes que han sido seleccionados y que generalmente cumplen el tratamiento. Esto contrasta claramente con la asistencia de pacientes no seleccionados de la mayoría de consultas y médicos. Por tanto es importante que los pacientes seleccionados para los ensayos clínicos se parezcan lo más posible a los de una consulta habitual. Así pues, la evaluación de un ensayo requiere un examen de los criterios de exclusión, además de los criterios de inclusión, y si es posible, también de las características basales de los pacientes que fueron examinados inicialmente pero no seleccionados finalmente para el estudio.

Los ensayos clínicos se diseñan con la potencia estadística suficiente para demostrar de modo fiable el efecto de la intervención en la cohorte que se define mediante los criterios mencionados. Los resultados obtenidos en subgrupos de la cohorte son casi siempre menos fiable y a menudo se sobreinterpretan. La credibilidad de un análisis de

subgrupos depende del tamaño del subgrupo, la plausibilidad biológica del análisis y la uniformidad de los efectos observados en diferentes ensayos<sup>(136)</sup>.

*El ensayo clínico representa la condición ideal y el registro de la información real.*

Un inconveniente, por tanto, del ensayo clínico es que a veces excluye subgrupos de pacientes con peor pronóstico (más graves, pacientes de edad avanzada, mujeres...) a los que es luego arriesgado extrapolar sus resultados. Su impacto sobre la actividad asistencial suele ser lento<sup>(143)</sup>. En los ensayos cardiovasculares, es frecuente que los ancianos y las mujeres estén infrarrepresentados.

La incidencia de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria y sus manifestaciones aumenta considerablemente con la edad. El riesgo absoluto es mayor en los ancianos, y el hecho de no incluir a estos pacientes podría hacer que se infravaloraran los efectos beneficiosos de una intervención<sup>(136)</sup>.

Otro sesgo en los ensayos clínicos es el sesgo de publicación con resultados positivos y no de los que tuvieron negativos<sup>(143)</sup>.

Hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los datos que muy pocos ensayos clínicos van más allá de los cinco años, debido a factores como la fatiga del investigador y del sujeto, y la acumulación de cruces de tratamiento. Este marco temporal puede ser insuficiente para la detección de algunos efectos adversos<sup>(136)</sup>.

La finalidad del ensayo clínico, por tanto es constatar la *eficacia* de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo alejadas del medio asistencial cotidiano y real.

Suelen necesitar un importante apoyo económico, organizativo y humano, sobre todo cuando se trata de estudios multicéntricos<sup>(143)</sup>.

Hasta la fecha, siguen siendo pocas las revisiones relativas a la medicina cardiovascular en cuanto a ensayos clínicos que se han elaborado a partir de la *Cochrane Collaboration* (<http://www.epi.bris.ac.uk/cochrane.heart.htm>)<sup>(145)</sup>. La *Cochrane Collaboration* es una iniciativa internacional que proporciona revisiones de ensayos controlados sobre diversos tratamientos. Debe su nombre a Archie Cochrane, un epidemiólogo británico que

quería que se tomaran decisiones más informadas sobre la asistencia sanitaria, mediante un mejor acceso a revisiones fiables de la evidencia pertinente<sup>(145)</sup>.

### 1.3.2. Registros

Los registros, a diferencia de otros estudios, analizan la realidad de grandes poblaciones, por lo tanto su utilidad no es tanto investigar una variable concreta, o las consecuencias de modificar un aspecto de esa realidad en una muestra poblacional, y luego inferir los resultados, sino tener un conocimiento, con fuerte valor externo, de lo que hacemos y sus consecuencias<sup>(146)</sup>; además de permitirnos hacer valoraciones externas.

Los datos existentes en nuestro medio sobre la magnitud del problema de enfermedad coronaria proceden de registros de base poblacional, de estudios de bases hospitalarias, de los registros de mortalidad, o de registros con bases en las unidades coronarias, con lo que la estimación de su relevancia se encuentra infravalorada, dado que solamente un porcentaje de pacientes con SCA alcanza las unidades coronarias y que otro porcentaje puede cursar de forma silente<sup>(50)</sup>.

La efectividad de los procedimientos diagnósticos, preventivos y terapéuticos, cuya eficacia se ha evaluado en los ensayos clínicos, debería contrastarse en el escenario asistencial real, que podría verse representado por los registros.

#### □ Tipos de registros: registros hospitalarios y registros poblacionales:

Los registros empleados en el manejo del IAM pueden evaluarse mediante estudios de cohortes que incluyan a todos los pacientes consecutivos ingresados en uno o más hospitales. Denominamos a dichos estudios *registros hospitalarios*, siendo más simples de organizar y económicos que los ensayos clínicos. Por otro lado, *los registros poblacionales* de esta enfermedad permiten establecer las tasas de incidencia, mortalidad, y la letalidad al incluir aquellos pacientes que fallecen por un IAM sin llegar a entrar en contacto con el sistema hospitalario (tabla 5). En ambos casos se recoge un conjunto de datos sobre la comorbilidad, edad, sexo, gravedad, utilización de procedimientos así como la evolución de cada paciente, sistemática y estandarizadamente para garantizar la validez interna del estudio<sup>(143)</sup>.

En los registros hospitalarios, la validez externa, o generalización de los resultados, dependerá de si la muestra de hospitales seleccionada es representativa

de la población a la que se desea extrapolar los resultados. Un buen registro debe incluir pacientes de una franja de edad amplia, y permitir el análisis de subgrupos de pacientes, para facilitar la comparación con otros registros, realizar seguimientos al menos a medio plazo, respetar los aspectos éticos, estar convenientemente financiado y mantener implicado a un equipo multidisciplinario en su diseño y desarrollo<sup>(143)</sup>.

En la tabla 6 podemos ver los diferentes registros españoles de cardiopatía isquémica por orden cronológico.

CARACTERÍSTICAS	REGISTROS POBLACIONALES	REGISTROS HOSPITALARIOS
POBLACIÓN DE ESTUDIO	Toda la población	Cohorte seleccionada
RECOGIDA DE DATOS	Área hospitalaria y extrahospitalaria	Área hospitalaria
CÁLCULO DE TASAS	Tasa de incidencia, mortalidad y ataque	Tasa de hospitalización
PERIODO DE ESTUDIO	A corto plazo	A largo plazo
VALIDEZ	Intrínseca	Determinada por representatividad de la muestra
EJEMPLOS REGISTROS ESPAÑOLES	MÓNICA, IBÉRICA, PRIMVAC	REGICOR, PRIAMHO, PREVESE, ARIAM

**Tabla 5. Diferencias entre registros poblacionales y registros hospitalarios.**

◆ Registros hospitalarios en España

Un registro hospitalario se caracteriza por utilizar como fuente de detección de casos, un hospital o un conjunto de centros hospitalarios, que cubren la población de una zona más o menos extensa pero bien delimitada. Este tipo de registros para la cardiopatía isquémica puede resultar insuficiente si el propósito es aproximarse a la incidencia y letalidad del mismo, debido a que su letalidad prehospitalaria es muy elevada. En realidad se trata de estudios de

cohortes, ya que los pacientes seleccionados son seguidos al menos hasta su alta de la Unidad de Cuidados Intensivos/Unidades Coronarias (UCI/UC) o alta hospitalaria. Permiten estudiar la tasa de hospitalización por esta patología, así como estudiar la efectividad de ciertas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la mortalidad a corto, medio y largo plazo si se realiza un seguimiento de los pacientes y el papel de algunos factores sobre la mortalidad<sup>(143)</sup>.

Reflejan más fielmente la práctica clínica habitual aunque también tienen sus sesgos de selección a la hora de incluir sólo pacientes que ingresen en la UCI y no en otras áreas como ocurre en el registro ARIAM (Análisis del Retraso en el IAM), registro multicéntrico que recoge pacientes ingresados en las UCI/UC con el diagnóstico de IAM o angina inestable y cuya finalidad es la mejora en el manejo de cardiopatía isquémica, sobre todo relacionado con la rápida administración de la trombolisis.

Otro sesgo sería el sesgo de inclusión de pacientes, pues a menudo la cadencia de inclusión disminuye a medida que se prolonga el estudio.

El criterio diagnóstico debe ser común, uniforme y predefinido, lo que no siempre ocurre, restando validez a la identificación por códigos de diagnóstico en las historias clínicas archivadas.

Describimos ahora diversos registros hospitalarios españoles:

- El registro PEPA es un estudio prospectivo multicéntrico de tipo observacional diseñado con el fin de evaluar el pronóstico de los pacientes con sospecha de SCASEST a partir de los datos disponibles en el momento del ingreso. Se incluyeron los pacientes consecutivos atendidos en los departamentos de urgencias de 18 centros españoles desde octubre de 1995 hasta septiembre de 1996. Comprende un total de 4.115 pacientes<sup>(139)</sup>. El diagnóstico realizado al final de la hospitalización fue de IAM con onda Q en 75 pacientes (1,8%), IAM sin onda Q en 393 (9,6%), angina inestable en 2987 (72,6%), y dolor no coronario o indeterminado en 660 (16%). Un 26% de los pacientes fue ingresado en la unidad coronaria, el 53% en planta de cardiología, un 9% en medicina interna y el resto fue dado de alta. La

duración mediana de la hospitalización fue de 8 (4-13) días, con un intervalo interhospitalario de 6 a 11 días. La mayoría de los procedimientos diagnósticos se practicaron en este periodo. Entre los diversos hospitales existió una gran variabilidad en el uso de procedimientos diagnósticos durante la hospitalización, así como en el pronóstico de los pacientes tanto en la mortalidad como en la incidencia de muerte o infarto de miocardio<sup>(29)</sup>.

- El estudio RICVAL (**Registro de los Infartos agudos de miocardio de la Ciudad de Valencia**) se inició en diciembre de 1993, es un registro de pacientes con diagnóstico de IAM en las unidades de cuidados intensivos coronarios de la ciudad de Valencia<sup>(148)</sup>, en el que participan tres hospitales, con una población de referencia de 1.062.000 habitantes. Incluye a 1.124 pacientes. Este registro ha permitido estudiar la prevalencia, factores de riesgo, evolución, métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados y la mortalidad en la fase aguda.
- El estudio PRIAMHO (**Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario**) fue diseñado por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología en el año 1994 para desarrollar las bases para la creación de un registro de los pacientes dados de alta por IAM en los hospitales con UCI/UC. Ha recogido los casos de todos los pacientes con IAM ingresados en las unidades de cuidados coronarios de 24 hospitales españoles, repartidos por todo el territorio nacional, y que cubren aproximadamente, una cuarta parte de la población española<sup>(149)</sup>. Se pretendía desarrollar una metodología que permitiera registrar de forma homogénea, sistemática y precisa algunos aspectos de los pacientes con IAM, se recogieron datos demográficos, clínicos, complicaciones, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la presencia de factores de riesgos y la supervivencia a los 28 días y al año. Se recogió un total de 5.200 pacientes entre octubre de 1994 y septiembre de 1995<sup>(150)</sup>.
- El estudio PREVESE (**Prevención Secundaria del Infarto de miocardio**) también está proporcionando información sobre el manejo del IAM en España por medio de un muestreo aleatorio de pacientes con IAM en 39 hospitales españoles<sup>(151)</sup>. El estudio PREVESE es un estudio retrospectivo,

iniciado en 1994, dirigido a conocer las medidas de prevención secundaria recomendadas en nuestro medio a los pacientes que son dados de alta tras un IAM. Posteriormente se amplió a 74 centros en los siguientes cuatro años (de 1.242 pacientes a 2.054 en PREVESE II). Los objetivos de este estudio eran conocer datos sobre los factores de riesgo en dichos pacientes con especial atención al perfil lipídico y a las medidas que se prescribían al alta hospitalaria<sup>(78,152)</sup>.

- El estudio RIGA (**R**egistro sobre el **I**nfarto **A**gudo de **M**iocardio en **G**alicia)). Se realizó entre febrero y julio de 1995 y se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con diagnósticos de IAM durante su ingreso, sin límite de edad. Se recogieron antecedentes personales, familiares, personales de cardiopatía isquémica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, retraso en el inicio de trombolisis y complicaciones hospitalarias. El seguimiento de los supervivientes se hizo mediante cuestionario remitido a los pacientes o entrevista telefónica<sup>(153)</sup>.
- El estudio RESCATE, en el que se registraron todos los síndromes coronarios agudos (IAM y angina inestable) que ingresaron entre 1994 y 1996 en cuatro hospitales de Cataluña. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización, coronariografía o angioplastia los 6 meses anteriores y aquellos con elevación de la CK-MB, lo que dificulta la comparación de sus resultados. Se observó que ni los pacientes con angor inestable ni los pacientes con IAM en los que no se realizaba ni angioplastia ni cirugía de revascularización no tenían peor pronóstico que aquellos en los que si se utilizaban ambos procedimientos<sup>(28,154,155)</sup>.
- El RISCO (**R**egistro de **I**nfartos de la **S**ección de **C**ardiopatía **I**squémica y **U**nidades **C**oronarias). Se realizó el seguimiento de 1994 a 1999 por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. El ámbito del registro es limitado, ya que incluye sólo el 18,5% de los hospitales que disponen de unidades de cuidados intensivos cardiológicos, siendo además la distribución geográfica muy irregular. Hubo variaciones en la hoja de recogida de datos durante el

periodo y la visión que se da en el registro sobre el uso de trombolíticos es distorsionada, ya que la proporción de pacientes tratados se refiere al total de los registrados. A pesar de estos sesgos, el RISCi contribuyó a un mejor conocimiento del manejo del infarto agudo de miocardio en España. La mortalidad en la unidad coronaria se redujo de 11,4% a 9,3% y la estancia en la UCI también disminuyó durante estos cinco años, con un descenso en la mediana, que ha pasado de 4 a 3 días<sup>(156,157)</sup>.

- ◆ Registros poblacionales en España

Según la fuente de consulta la letalidad por IAM es distinta, en los ensayos clínicos se tiende a infraestimar respecto a los registros hospitalarios, y ambos tienden a infraestimarla respecto a los registros poblacionales. Como ya hemos dicho, se infraestima la letalidad porque en el ensayo clínico se excluyen los pacientes de peor pronóstico. Esto justifica la existencia de registros poblacionales en el IAM.

Los registros poblacionales son más costosos de organizar (logísticamente y económicamente) que los hospitalarios por tres razones: a) precisan de una colaboración multidisciplinaria que implica a cardiólogos, intensivistas y epidemiólogos, b) es necesario investigar todos los certificados de defunción que contienen determinados diagnósticos de sospecha mediante entrevista con médicos certificadores y familiares de los difuntos y c) es necesario monitorizar todos los hospitales de la zona estudiada y los sistemas de transporte primario y secundario que dispongan de un registro de traslados organizado.

Los registros poblacionales permiten establecer las tasas de incidencia, de mortalidad y de letalidad para una determinada franja de edad y sexo. Además el registro ininterrumpido durante una década o más, o repetido a intervalos regulares, puede informar sobre las tendencias en el tiempo de la incidencia, mortalidad y letalidad. Generalmente no se realiza el seguimiento de los pacientes a largo plazo ya que no se considera que sea el propósito de los registros poblacionales<sup>(143)</sup>.

Describimos ahora diversos registros poblacionales españoles:

- El registro MÓNICA-Cataluña<sup>(158)</sup> proporciona datos al proyecto general (MÓNICA de la Organización Mundial de la Salud) sobre una zona cercana a Barcelona. Se limitó la edad de 35 a 64 años, se observó que la tasa anual en MÓNICA-Cataluña era inferior a todo el proyecto MÓNICA en el período de 1985-94, así como la letalidad a los 28 días en el primero era inferior a la media del MÓNICA en varones y mujeres. La incidencia de eventos coronarios en este periodo experimentó un crecimiento anual en el MÓNICA-Cataluña, mientras que se produjo un descenso en el conjunto del MÓNICA<sup>(159)</sup>. Se puede deducir que la letalidad por IAM (que incluye a los pacientes fallecidos por IAM antes de llegar a algún centro hospitalario) se encuentra en la mayoría de los casos (incluyendo España) alrededor del 40% en los pacientes de 35 a 64 años<sup>(158)</sup>.
- El estudio REGICOR (**RE**giste **G**ironi de **COR**onariopatías), creado en 1978, que cubre a la población de 25 a 74 años de seis comarcas de la provincia de Gerona. Registra a los infartos de miocardio hospitalarios, y, a escala poblacional, las muerte súbitas de origen cardíaco<sup>(160,161)</sup>. En el período 1990-1992 la tasa anual, ajustada por edad, de episodios coronarios en varones de 35 a 64 años es de 146 por 100.000, y en las mujeres la tasa es de 22 por 100.000<sup>(162)</sup>.
- El estudio PRIMVAC (**P**royecto de **R**egistro de **I**nfarto de **M**iocardio de **V**alencia, **A**licante y **C**astellón) es un registro prospectivo de pacientes con IAM de las UCIs de 17 hospitales de la Comunidad Valenciana. El estudio abarcó desde el 1 de diciembre de 1994 hasta el 30 de noviembre de 1995. Se recogieron las características demográficas, clínicas, utilización de procedimientos diagnósticos, terapéuticos y variables pronósticas. Se concluyó que la edad, el sexo femenino, los antecedentes de IAM, la diabetes, la presencia de onda Q y de signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho predijeron de manera independiente la mortalidad en la unidad coronaria<sup>(163)</sup>.
- El estudio IBÉRICA (**I**ntestigación, **B**úsqueda **E**specífica y **R**egistro de **I**squemia **C**oronaria **A**guda) es un registro poblacional de IAM entre 25 y 74 años, realizado en ocho comunidades autónomas españolas. Para este

registro se incluyeron los casos de IAM que llegaron vivos al hospital durante 1997. Se recogieron las características demográficas, factores de riesgo, tratamiento y evolución a los 28 días del episodio. Se concluyó que las características de los pacientes varían entre las zonas estudiadas, así como las diferencias geográficas en el manejo y pronóstico sugieren que pueden existir desigualdades en la atención al enfermo con IAM en España<sup>(164)</sup>.

- El estudio PANES (**P**revalencia de **A**ngina en **E**spaña) se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de angina en la población de 45 a 74 años de las diferentes comunidades autónomas, así como la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se seleccionaron 10.248 individuos, estratificando por sexos y por tres grupos de edad. Se trata de un estudio transversal que se realizó durante los años 1995 y 1996. Se concluyó que la prevalencia de angina variaba significativamente entre comunidades autónomas, siendo mayor en Baleares y menor en País Vasco; y que la prevalencia de angina en España es similar a la existente en otros países desarrollados de nuestro entorno. Se observaron diferencias significativas entre las diferentes comunidades autónomas que se correlacionan con la mortalidad general por CI y enfermedad cardiovascular y también con la prevalencia de factores de riesgo<sup>(32)</sup>.
- El estudio SIESTA (*Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes*) es un estudio prospectivo, multicéntrico, que incluye a pacientes que presentaron dolor torácico compatible con síndrome coronario agudo. Se realizará seguimiento durante un año con determinaciones hematológicas y bioquímicas, validando las escalas TIMI y PEPA, ya mencionadas<sup>(119,122)</sup>. El objetivo del estudio es establecer el pronóstico de los distintos marcadores de inflamación en el síndrome coronario agudo y compararlos con otros indicadores de riesgo establecidos: clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos (troponinas). Aún no se ha incorporado a la práctica diaria en la asistencia de enfermos con SCA la determinación de los marcadores de inflamación, ya que se desconoce cual es el que tiene mayor valor pronóstico, tampoco se dispone, por el momento de estudios coste-eficacia para esta determinación ni en

prevención primaria ni secundaria<sup>(165,166)</sup>. Un objetivo secundario es establecer la utilidad de las puntuaciones clínicas TIMI y PEPA. Por todo lo anterior el estudio SIESTA aporta información valiosa con vistas a profundizar en un campo aún incierto del SCA.

	TIPO REGISTRO	ÁREA GEOGRÁFICA	NÚMERO PACIENTES	FECHA INICIO
<b>REGICOR</b>	Poblacional	Gerona	2053	1978
<b>MÓNICA-C</b>	Poblacional	Cataluña	3485	1985
<b>RICVAL</b>	Hospitalario	Valencia	1124	1993
<b>ARIAM</b>	Hospitalario	España	<b>14096</b>	1994
<b>RISCI</b>	Hospitalario	España (33 h.)	2837	1994
<b>PRIMVAC</b>	Poblacional	Comunidad de valencia	2377	1994
<b>PRIAMHO</b>	Hospitalario	España (24 h.)	5200	1994
<b>PREVESE I</b>	Hospitalario	España (39 h.)	1042	1994
<b>RESCATE</b>	Hospitalario	Cataluña	1460	1994
<b>RIGA</b>	Hospitalario	Galicia	655	1995
<b>PEPA</b>	Hospitalario	España	4115	1995
<b>PANES</b>	Poblacional	España	10248	1995
<b>IBÉRICA</b>	Poblacional	Toledo, Albacete, Gerona, Valencia, Mallorca, Murcia, Navarra, La Coruña	4041	1997
<b>PREVESE II</b>	Hospitalario	España (74 h.)	2054	1998

**Tabla 6. Principales registros españoles de cardiopatía isquémica en orden cronológico de año de inicio (H: Hospitales).**

*Cabe decir que la puesta en marcha y la supervivencia de los registros de enfermedades dependen de la tenacidad de los investigadores que los han promovido y de que su utilidad se haga manifiesta a través de las correspondientes publicaciones.*

□ EL REGISTRO ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio):

◆ Origen y desarrollo:

El tratamiento fibrinolítico ha modificado de forma radical el tratamiento inicial y la morbimortalidad del infarto agudo de miocardio. Existe evidencia científica de que el beneficio de esta terapéutica es mayor cuanto más precoz se administra, cuanto menor es el retraso entre el inicio de síntomas y el tratamiento fibrinolítico. No obstante la situación actual en nuestro medio respecto a dicho retraso no quedaba reflejada en ningún estudio. Por ello, 21 hospitales públicos de Andalucía Oriental y de la Comunidad de Murcia decidieron crear en primavera de 1994 un grupo de trabajo para analizar el retraso en nuestro medio. Había nacido el Grupo ARIAM.

El principio básico sobre el que se diseñó toda la metodología de trabajo fue medir los retrasos en cada hospital de forma idéntica y comparar estos tiempos con los medidos en los demás centros del grupo, para que de esta forma se pudieran inducir intervenciones de mejora. Así el Proyecto ARIAM (Análisis de los Retrasos en el Infarto Agudo de Miocardio), se diseña como un programa de evaluación y mejora de la calidad en la asistencia al paciente con infarto agudo de miocardio<sup>(23)</sup>.

La filosofía del Proyecto está basada en tres premisas:

- Medir con qué retraso y a qué tipo de pacientes aplicamos el tratamiento fibrinolítico
- Comparar los datos obtenidos en cada hospital con otros de su entorno
- Mejorar nuestra asistencia a este tipo de pacientes al inducirnos, por la medición y comparación de los datos, a tomar medidas específicas

◆ Características del Proyecto ARIAM

1. Es un proyecto viable: prácticamente todos los centros participantes al inicio del proyecto continúan en él después de diez años y además se han incorporado nuevos centros nacionales.

2. Es sencillo: el sistema de recogida de datos es sencillo de rellenar, con pocos datos y de fácil obtención, no supone una carga burocrática excesiva ni necesita un soporte informático especialmente complejo.
3. Es útil, ya que ha creado un lenguaje común en lo referente a tipo de pacientes (prioridades) y a retrasos (mismos segmentos temporales), ha permitido detectar deficiencias (medibles) en el proceso asistencial inicial al paciente isquémico agudo, ha creado un modelo referencial del nivel de la calidad asistencial que se oferta a nuestros pacientes al establecer y validar unos criterios de calidad (retrasos y porcentajes por prioridades).
4. Es dinámico: en sus comienzos analizaba exclusivamente la problemática en la demora intrahospitalaria, en la actualidad, con la potente base de datos disponible, nos permite estar evaluando poblaciones, sistemas de atención y distritos sanitarios junto a otros profesionales (primaria, emergencias, cardiólogos), y en el futuro muy probablemente estaremos operativos y en tiempo gracias a Internet. Desde junio de 1996 se incorporan datos prehospitalarios<sup>(167)</sup>.
5. Es un registro que intenta ser continuo: esto ha permitido generar una base de datos que en el momento actual recoge más de 80.000 casos de cardiopatía isquémica, lo que lo convierte en una de las mayores bases de datos del mundo, de libre utilización por cualquier miembro del grupo y con indudables posibilidades de explotación científica. También ha permitido evaluar la aparición de nuevas situaciones sanitarias (implantación de sistemas de emergencias, etc.).
6. Es una base de datos compartida: la mayoría de la información que genera el programa es de utilidad para las propias unidades (datos administrativos, memoria, flujo de pacientes, estancia, etc.), muchas de las cuales no disponían de programas de informatización de pacientes. El programa actual, ARIAM 2002 permite informatizar básicamente incluso al 100% de los pacientes, aunque no todos sean pacientes coronarios. Además al recoger datos iguales en todos los centros, permite a las unidades evaluarse dentro de un entorno y disponer de una base de datos más amplia para analizar problemáticas hasta ahora no abordables por el escaso número de casos con los que se trabajaba (porcentaje de accidentes cardiovasculares y mortalidad más real). En contraprestación los datos que envían a la base de datos

ARIAM crecen y permiten realizar estudios de población, análisis más específicos y estudios en tiempo real de la situación de la CI aguda en nuestro entorno.

7. El factor humano: para la supervivencia del Proyecto ha sido fundamental trabajar por grupos de hospitales, independientemente del tamaño, utilizando dinámicas de grupo en cada zona (análisis comparativo, grupos de trabajo, etc.). Al tener reuniones periódicas entre los componentes del grupo se han generado relaciones más fluidas entre los profesionales, siendo este fenómeno mucho más evidente en las unidades pequeñas.

En cada centro existe un Responsable del proyecto con la misión de supervisar la recogida de datos, analizar resultados, reunirse con los responsables de los otros centros y elaborar planes de mejora.

Los hospitales se agrupan según áreas geográficas formando un Grupo ARIAM y mantienen reuniones periódicas en las que se establecen líneas de trabajo, realizan análisis y comparación de resultados, y eligen a un Coordinador de grupo con funciones de Secretaría.

- ◆ Datos registrados
  - Personales: filiación, edad, sexo, domicilio y teléfonos.
  - Administrativos: número de historia clínica, asignación hospitalaria, fechas de ingreso y alta, procedencia, estancia y destino.
  - Prehospitalarios: área y distrito sanitario donde se inicia el cuadro, atención prehospitalaria, modo de acceso al primer hospital, posible traslado a un hospital de referencia, utilización de algún sistema sanitario prehospitalario, existencia de diagnóstico previo de CI.
  - Nivel de Calidad Asistencial (Registro ARIAM): motivo de ingreso, prioridad al ingreso, tiempos específicos de los diferentes criterios de ingreso a nivel intrahospitalario, área donde se realiza la fibrinólisis, trombolítico utilizado y forma de dosificación, motivo de no utilización de trombolisis, complicaciones mayores del tratamiento trombolítico, criterios de eficacia de la trombolisis, diagnóstico y estado de alta.

- Nivel Clínico-Epidemiológico (Registro de Cardiopatía Isquémica Aguda): recoge de forma muy simple los factores de riesgo, los antecedentes clínicos coronarios y las posibles técnicas diagnósticas e intervencionistas-quirúrgicas previas, así como los posibles ingresos por causa isquémica, diagnóstico al ingreso, localización y extensión del IAM, tipo de angina y estratificación de su riesgo, posibilidad de IAM abortado, complicaciones, técnicas diagnósticas y terapéuticas realizadas y tratamientos utilizados, diagnóstico y estado en el momento del alta.
  
- ◆ **Objetivos del Proyecto ARIAM**
  - Disminuir el retraso intrahospitalario en la aplicación del tratamiento fibrinolítico en los pacientes que acudan a nuestros centros en Prioridad I a menos de 30 minutos (tiempo “puerta-aguja”).
  - Administrar el tratamiento trombolítico como mínimo al 60% de los pacientes con IAM menor de 24 horas de evolución.
  - Conseguir una tasa de Fibrinólisis en IAM en la primera hora desde inicio de síntomas del 10% y de un 40% en las dos primeras horas.
  - Mantener una tasa de accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico menor del 1,2 %.
  - Diseñar un sistema común de evaluación del nivel de calidad asistencial que se ofrece, en nuestros centros, al paciente isquémico agudo.
  - Disponer de un registro básico de Cardiopatía Isquémica Aguda, común para todos los centros participantes.
  - Disponer de una herramienta estadística simple que refleje la labor administrativa rutinaria de nuestras Unidades.
  
- ◆ **Sistemas de priorización**

El grupo ARIAM ha desarrollado un sistema de prioridades propio como herramienta para estratificar a los pacientes según sus características clínicas (edad, retraso, situación hemodinámica, alteraciones electrocardiográficas...)

con dos objetivos<sup>(168)</sup> : 1) permite establecer comparaciones entre grupos de pacientes homogéneos de los diferentes centros y 2) sirve como un sistema de priorización o triaje para facilitar de forma rápida y sencilla la toma de decisiones, especialmente dirigidas hacia la aplicación de la trombolisis.

Los pacientes se dividen en tres grupos (prioridad I, II y III) en función de la justificación en la demora del inicio del tratamiento trombolítico. Los pacientes se priorizan en el momento del contacto con el sistema sanitario, que generalmente es el momento de su llegada al hospital. La priorización está basada en parámetros simples: edad, tiempo de evolución, tensión arterial, frecuencia cardíaca, listado de contraindicaciones para la trombolisis según las recomendaciones vigentes, y mínimos datos electrocardiográficos. Estas prioridades quedan recogidas en la tabla 7.

Prioridad I	Prioridad II	Prioridad III
<b>Demora no justificable</b>	<b>Valoración riesgo-beneficio</b>	<b>Otra alternativa a fibrinólisis</b>
Dolor típico >30 m. (no cede con NTG sl y/o iv)	Dolor atípico o que cede con NTG sl y/o iv	Dolor/ECG se normaliza con NTG iv
Menos de 6 h de evolución	Entre 6 y 12 h evolución	Más de 12 h de evolución
Menos de 75 años	Más de 75 años	
ST >2mm en >2 derivaciones	ECG atípico: ST <2 mm, BCR...	Descenso del ST
Situación hemodinámica	Situación hemodinámica:	Estudio con aleatorización
<input type="checkbox"/> Tas > 100 mm Hg	<input type="checkbox"/> Tas < 100 mm Hg	Falta del consentimiento del paciente
<input type="checkbox"/> Tad < 100 mm Hg	<input type="checkbox"/> Tad > 100 mm Hg	
<input type="checkbox"/> FC > 50 lpm	<input type="checkbox"/> FC < 50 lpm	
Sin BAVAG, bradi o taquiarritmia	BAVAG, bradi o taquiarritmia	
Sin contraindicación relativa ni absoluta para fibrinólisis	Contraindicación relativa para fibrinólisis	Contraindicación absoluta para fibrinólisis

**Tabla 7. Sistema de priorización del registro ARIAM para administración de fibrinólisis<sup>(23)</sup>. (Tas: tensión arterial sistólica= presión arterial, Tad: tensión arterial diastólica, BAVAG: bloqueo auriculo ventricular agudo, FC: frecuencia cardíaca)**

- La prioridad I corresponde a los pacientes en los que no hay ninguna duda que deben ser tratados con trombolisis, y además presentan bajo riesgo de complicaciones, por lo que no es justificable una demora en el inicio del tratamiento trombolítico. Serían el equivalente a la indicación clase I de la AHA.
  - La prioridad II corresponde a los pacientes en los cuales es necesario realizar una valoración del riesgo-beneficio antes de iniciar el tratamiento trombolítico, lo que puede justificar una cierta demora en su utilización. Serían el equivalente a la indicación clase II de la AHA.
  - La prioridad III corresponde a los pacientes que presentan alguna condición especial por la que probablemente sea necesario utilizar otra alternativa terapéutica al tratamiento trombolítico. Serían el equivalente a la clase III de la AHA.
- ◆ Criterios de evaluación del retraso

Mediante el uso de marcadores temporales de fácil obtención: hora de inicio de síntomas, hora de contacto con el sistema sanitario, si lo hubiera, hora de llegada al hospital, hora de realización del primer ECG, hora de ingreso en UCI y hora de inicio de la perfusión del fibrinolítico; dividimos el retraso en segmentos temporales que nos permiten disponer de unos criterios de evaluación del retraso del SCA (figura 14):

- Retraso prehospitario:

Inicio de síntomas hasta llegada al hospital, que se subdivide en dos segmentos, uno atribuible al paciente (desde el inicio de síntomas hasta el contacto con el sistema) y otro atribuible al propio sistema (desde el contacto con dicho sistema hasta llegada al hospital)

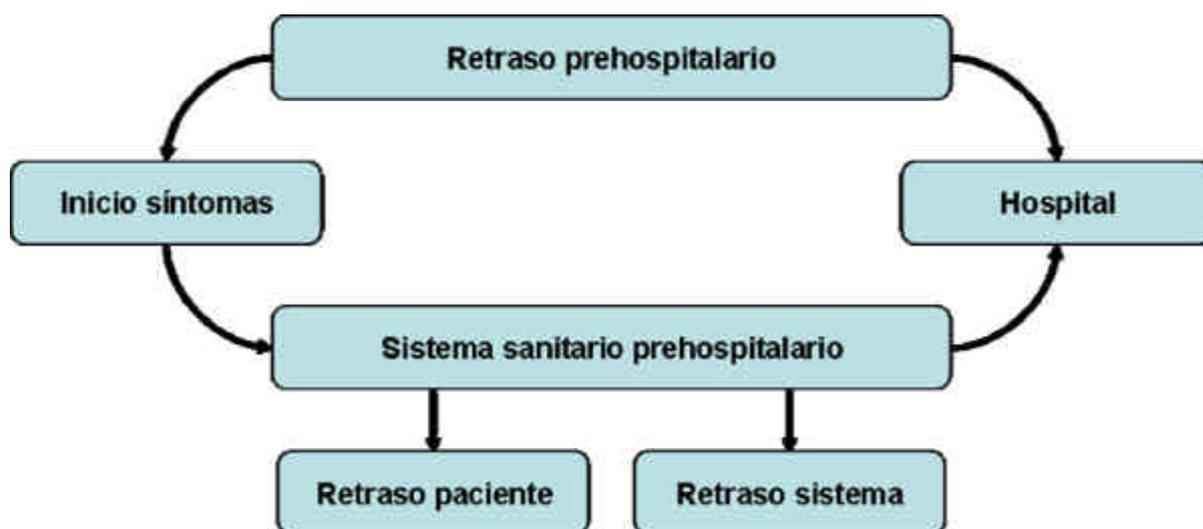


Figura 14. Períodos de tiempo analizados<sup>(169)</sup>.

- Retraso intrahospitalario:

Desde la llegada al hospital al inicio del tratamiento fibrinolítico o tiempo "puerta-aguja". Para poder analizar más detalladamente al Retraso Intrahospitalario se ha dimensionado este tiempo en diferentes periodos que, al diferenciar distintos aspectos del manejo del paciente, podrían evaluar los sistemas de recepción hospitalarios tanto en Urgencias (T-1), como en UCI (T-2), la circulación intrahospitalaria de los pacientes isquémicos (T-3) y la calidad científico-técnica del personal sanitario que maneja estos pacientes (T-4).

Para valorar los diferentes tiempos de retraso en cada una de las fases que transcurren entre el inicio de los síntomas y el inicio de la fibrinólisis, se han establecido los siguientes indicadores<sup>(169)</sup> (tabla 8), más ampliamente desarrollados en el apartado 3.2.2 del capítulo 3.

- Score de atención médica recibida (suma de puntos por cada una de las actuaciones realizadas)
  - ◆ 0 puntos: no se realizó actuación alguna
  - ◆ más 1 punto por cada actuación positiva
    - Nitroglicerina sublingual
    - AAS
    - ECG
    - Vía venosa
    - Tratamiento intravenoso
    - Monitorización
    - Desfibrilación
  - ◆ Menos un punto por cada actuación negativa
    - Inyección im (intramuscular)
    - Gasometría arterial
- Tiempos de retraso
  - ◆ Retraso paciente: entre el inicio de los síntomas y el contacto con el sistema sanitario
  - ◆ Retraso sistema: desde el momento de contacto con el sistema sanitario extrahospitalario hasta la llegada del paciente al hospital
  - ◆ Retraso prehospitalario: desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital

**Tabla 8. Indicadores para valorar los tiempos de retraso.**

- ◆ Indicadores generales del Proyecto ARIAM

Se definen los indicadores que establecen el Nivel de Calidad del conjunto de población asistida por el total de Hospitales integrados en el Proyecto ARIAM. Los estándares de calidad se establecerán en comparación con datos de poblaciones similares. Los resultados se elaboran a partir de los datos facilitados por todos los Hospitales del Proyecto. La evaluación será anual.

- Mortalidad y Complicaciones

- Mortalidad del Infarto Agudo de Miocardio: porcentaje de pacientes fallecidos en UCI sobre el total de pacientes con IAM ingresados. Permite comparar con otras series nacionales e internacionales.
- Mortalidad del Infarto Agudo de Miocardio Fibrinolizado: porcentaje de pacientes fallecidos en UCI/UC, sobre el total de pacientes con IAM, como diagnóstico de alta, tratados con Fibrinólisis. Permite comparar con otras series nacionales e internacionales y valorar el impacto del tratamiento fibrinolítico.
- Tasas de Hemorragias Cerebrales: porcentaje de pacientes que presentan hemorragia cerebral como complicación sobre el número total de pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico.
- Tasa de Complicaciones Hemorrágicas Graves: porcentaje de pacientes que presentan hemorragia mayor (sangrado que necesita transfusión, hemorragia cerebral, hemorragia retroperitoneal) sobre el número total de pacientes que reciben fibrinolíticos.

- Datos de referencia

- Relación Angina/Infarto: número de pacientes ingresados por Angina Inestable entre número de pacientes ingresados por IAM
- Edad de la Población con IAM: edad media  $\pm$  error estándar de la media. Permite ponderar el indicador de mortalidad al establecer la edad de la población tratada (los pacientes de mayor edad presentan mayor mortalidad)

- ◆ Indicadores propios del Proyecto ARIAM
  - Tasa de Prioridad I: porcentaje de pacientes asignados a Prioridad I sobre el total de pacientes con sospecha de IAM a la llegada al Hospital.
  - Tasa de Prioridad II: similar a la tasa previa, pero referido a los pacientes asignados a Prioridad II
  - Tasa de Prioridad II: similar aunque referido a Prioridad II
  - Indicador de Retraso en Fibrinólisis para Prioridad: tiempo desde la llegada al hospital hasta la administración del fibrinolítico referido a la mediana de pacientes considerados Prioridad I. Mide la calidad de recepción y organización interna para el tratamiento de la Cardiopatía Isquémica Aguda. Requiere estratificación de tiempos y protocolización.
  - Indicador de Retraso en Fibrinólisis para Prioridad II: cálculo del tiempo desde la llegada al hospital hasta la administración del fibrinolítico referido a la mediana de pacientes considerados Prioridad II.
  - Cociente Tiempo-Ariam (Cociente Tiempo/Prioridades): retraso en Prioridad I dividido por el Retraso Prioridad II, permite valorar la calidad de funcionamiento del Hospital para el tratamiento, y toma de decisiones.
  - Concordancia Diagnóstica al Ingreso y Diagnóstico al Alta: se calcula el índice Kappa de concordancia entre las variables diagnóstico al ingreso y diagnóstico al alta. Permite valorar el grado de seguridad diagnóstica.
- REGISTROS INTERNACIONALES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (tabla 9):
  - ◆ El registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), es un estudio internacional, participan 14 países de 4 continentes (95 hospitales). Se trata de un estudio observacional y prospectivo sobre el manejo clínico de los pacientes con SCA, analizándolo tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario, determinando las variaciones geográficas en el tratamiento hospitalario (médico e intervencionista) y valorando el seguimiento a los 6 meses tras el ingreso<sup>(170,171)</sup>. Pretende mejorar la calidad asistencial de los pacientes con SCA mediante la descripción de las diferencias en las características de los pacientes,

tratamientos instaurados, episodios acaecidos en la fase hospitalaria y durante el seguimiento de estos pacientes. Es el primer gran registro observacional y en la actualidad incluye más de 22.000 pacientes. El 38% de los pacientes tenían el diagnóstico de angor inestable. El uso de AAS fue similar en todas las regiones, en contraste, el empleo de angioplastias e inhibidores de GpIIb/IIIa fue diferente en distintos hospitales, siendo más elevado su uso en hospitales docentes y en aquellos con servicio de hemodinámica<sup>(172)</sup>.

- ◆ El estudio ENACT (*European Network for Acute Coronary Treatment*) fue designado para recoger información prospectiva sobre la frecuencia, diagnóstico y manejo de todo el espectro del síndrome coronario agudo. Se incluyeron 3.092 pacientes en 29 países. Se comprobó, como en el registro anterior que había diferencias, sobre todo respecto a los tratamientos, en las diferentes regiones europeas<sup>(173)</sup>.
- ◆ El registro PRAIS-UK (*Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK*). Se trata de un estudio prospectivo de 6 meses de seguimiento tras ingreso en el hospital. Los pacientes con elevación del segmento ST y aquellos que recibieron fibrinólisis se excluyeron. Se comparó el grupo de mayores de 70 años con angina inestable y menores de 60, cuyo resultado fue mayor riesgo de muerte o nuevo infarto en el primer grupo, también aquellos con depresión del ST o bloqueo de rama en el electrocardiograma (ECG) tenían un mayor riesgo que aquellos con ECG normal. Se revisaron las estrategias de tratamiento de la angina inestable y el IAM sin elevación del ST con el fin de mejorar la morbimortalidad de estos pacientes<sup>(174)</sup>.
- ◆ En otro estudio realizado en 95 hospitales de seis países (Brasil, Australia, USA, Canadá, Hungría y Polonia) se analizaron 7987 pacientes con angina inestable o sospecha de IAM sin elevación del ST. Se siguieron durante 6 meses. Se observó como la mayor frecuencia en procedimientos invasivos (según los hospitales dispusieran de servicios de hemodinámica) se relacionó con menores episodios de angina refractaria o reingreso por angina inestable, pero no se asoció a menor frecuencia de muerte o infarto<sup>(175)</sup>.
- ◆ El *Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)* es un registro prospectivo en 25 países con 103 hospitales. Se analizan 10484

pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo. El estudio muestra la discordancia entre las pautas de tratamiento según las guías para el Síndrome Coronario Agudo y las pautas de tratamiento que se siguen en la práctica diaria. Hay diferencias claras entre países europeos y áreas mediterráneas<sup>(176)</sup>.

- ◆ El registro SPRINT (*Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial*)<sup>(177)</sup> es un registro hospitalario sobre IAM y prevención secundaria. Comenzó en el año 1981, con la participación de 13 UCI/UCC de Israel. Recoge datos de la hospitalización de estos pacientes y del seguimiento durante el año siguiente. En el año 1993 ya habían recogido 5839 pacientes con IAM, en esta segunda cohorte se observó que la mortalidad había disminuido progresivamente en hombres y mujeres, más marcada esta disminución en mujeres, así mismo era más marcada en pacientes con trombolisis y/o revascularización.
- ◆ El NRM1 (*National Registry of Myocardial Infarction*) es el más extendido de los registros estadounidenses sobre IAM y el más amplio a nivel mundial. El registro nacional de infarto de miocardio 1 (NRM1 1) incluyó aproximadamente 350.000 pacientes, de 1073 hospitales, durante los años 1990-1994, y en este estudio se identificó el retraso del tratamiento trombolítico<sup>(178)</sup>.
- ◆ El registro anterior fue mejorado y sustituido por el NRM1 2 (periodo 1994-1998, con 771.653 pacientes) demostrando una disminución del tiempo de administración del tratamiento del IAM<sup>(179)</sup> y por el NRM1 3 (desde 1998 hasta el año 2000).

El NRM1 identificó grupos de elección no tratados, tiempos de reperfusión y el uso de otras terapias como el aumento del uso de la angioplastia primaria. Con el NRM1 2 se observó que la prevalencia del IAM sin onda Q había aumentado. Y el tiempo medio de estancia media hospitalaria había disminuido de 8,3 a 4,3 días, así como la mortalidad hospitalaria había disminuido de un 11,2% al 9,4%. Son registros voluntarios y subvencionados por la industria farmacéutica. El NRM1 4 pretende identificar a los pacientes tratados con inhibidores de la Gp IIb/IIIa y sus efectos sobre una mejora en la calidad intrahospitalaria. Se concluye que en los hospitales donde este tratamiento se ha llevado a cabo de forma precoz en los pacientes con

IAMSEST la mortalidad intrahospitalaria es menor, lo cual hace deducir que probablemente su uso esté infravalorado en este tipo de enfermos<sup>(180)</sup>.

- ◆ El estudio WHO (*World Health Organization*) MONICA (*Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*) es un proyecto de monitorización de la enfermedad cardiovascular, que analiza fundamentalmente factores de riesgo cardiovascular y mortalidad<sup>(181)</sup>.
- ◆ El registro PREVENIR, en Francia, incluyó 1334 pacientes dados de alta tras IAM o angina inestable en 77 hospitales<sup>(182)</sup>. Contribuye junto con otros registros<sup>(183)</sup> a demostrar que, en el momento del alta hospitalaria, los pacientes con CI aguda no reciben una atención adecuada en cuanto a las medidas de prevención secundaria, y que esta situación debe mejorarse.
- ◆ En Europa la Sociedad Europea de Cardiología ha promovido la creación de un comité de registros y bases de datos. En cardiopatía isquémica el primer registro fue el EUROASPIRE I<sup>(184)</sup>, se recogieron 3569 casos entre 1995 y 1996. Se continuó en el EUROASPIRE II<sup>(185)</sup>, se recogieron 3379 casos entre 1999 y 2000. Participaron, entre otros: República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Holanda, Eslovenia y España. Se evaluaron los estilos de vida, factores de riesgo y terapéuticas recomendadas para la prevención de enfermedad coronaria. También plantean la problemática, como el PREVENIR del deficiente control de los factores de riesgo cardiovascular como medida de prevención secundaria, carencia más evidente a pesar de los años transcurridos entre ambos estudios.
- ◆ El registro *Cooperative Cardiovascular Project* (CCP) es el segundo registro más importante sobre IAM en Estados Unidos<sup>(186)</sup>. Se inició en 1992 y se siguen más de 250.000 pacientes con IAM, beneficiarios de diversos seguros médicos. Se analiza el tratamiento del IAM, la calidad del abordaje<sup>(187)</sup>, costes, estancias, variabilidad geográfica, y las diferencias con el NMRI.

<b>REGISTRO</b>	<b>TIPO DE REGISTRO</b>	<b>Nº DE PAÍSES</b>
<b>SPRINT</b>	HOSPITALARIO	1 (13 centros)
<b>NRMI</b>	HOSPITALARIO	1 (1073 centros)
<b>PREVENIR</b>	HOSPITALARIO	1 (77 centros)
<b>GRACE</b>	HOSPITALARIO	17 (100 centros)
<b>WHO MONICA</b>	POBLACIONAL	21 (38 centros)
<b>CPP</b>	POBLACIONAL	

**Tabla 9. Registros internacionales de cardiopatía isquémica.**

## **2. Objetivos**

La idea básica del desarrollo de esta tesis es, por una parte, analizar a través de nuestro registro si la realización de ICP precoz se lleva a cabo en todos los pacientes con SCASEST (de acuerdo con las recomendaciones teóricas y de las guías terapéuticas, el no hacerlo es inadmisibles y, sin embargo, es aún una asignatura pendiente en nuestros hospitales) y, por otra parte, buscar grupos de riesgo de la angina inestable, es decir, determinar los factores que se asocian a una mayor mortalidad y a una estancia más prolongada. La finalidad es buscar precisamente estos factores e incidir sobre ello para mejorar la comorbilidad en los pacientes con angina inestable ingresados en nuestras unidades de cuidados intensivos o unidades coronarias, así como optimizar la terapéutica y la utilización de recursos hospitalarios.

Más concretamente, los objetivos del presente trabajo son:

- Conocer las características de nuestra población de angina inestable.
- Determinar los factores implicados en la mortalidad de la angina inestable durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o Unidades Coronarias (UC).
- Evaluar las variables asociadas al aumento de la estancia media de la angina inestable durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos o Unidades Coronarias.

# **3. Metodología**

### 3.1. Población y tipo de estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo (incluidos los datos de forma prospectiva, pero analizados de forma retrospectiva), observacional, descriptivo, realizado sobre los pacientes incluidos en el registro hospitalario del proyecto multicéntrico ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio).

Sobre la base de datos del proyecto ARIAM se ha elaborado un registro que incluye a los pacientes cardiacos agudos que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos, Unidades Coronarias o en la Unidad funcional (urgencias y observación) de 127 hospitales distribuidos por toda la geografía española. Incluye a una gran población teórica atendida, de una amplia área geográfica.

Como población de referencia: se consideran a todos los pacientes ingresados en las UCI/UC de los hospitales españoles por SCA durante los años 1994 a 2003.

Como población elegible: está constituida por todos los pacientes que habían sido incluidos en el registro ARIAM durante el periodo de estudio (mayo 1996 – diciembre 2003) y que pertenecían a la población de referencia.

Los datos de los pacientes que componen el registro ARIAM fueron recogidos por cada una de las unidades de los hospitales que han participado en el proyecto ARIAM. La inclusión de pacientes en el registro ARIAM se realizó de forma prospectiva, si bien, la participación de todos los centros en el registro no se realizó de forma ininterrumpida, y algunos no han participado durante todo el período de tiempo que comprende el estudio. Progresivamente se fueron incorporando nuevos hospitales al Proyecto ARIAM y algunos centros lo abandonaron de forma parcial o completa.

El programa informático ARIAM-96<sup>(188)</sup> se empleó para la recogida de datos o bien la versión vigente para cada periodo del registro.

#### ❑ Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión para el registro ARIAM fueron todos los pacientes que ingresaban en las unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias de los centros participantes con sospecha, al ingreso, de angina inestable o IAM, durante el periodo de estudio, esto es, entre mayo de 1996 y diciembre de 2003.

Para el presente estudio fueron seleccionados, del total de pacientes incluidos en el registro ARIAM, exclusivamente los pacientes que fueron diagnosticados de Angina Inestable. Para la definición de Angina Inestable se utilizaron los criterios clásicos de la OMS: dolor de características coronarias desde menos de un mes antes, de duración superior a 20 minutos en reposo, o de características progresivas en intensidad, duración o menor nivel de esfuerzo y confirmado con criterios electrocardiográficos con normalidad en los valores de las encimas cardiacas; por lo tanto es condición indispensable para la inclusión de pacientes en nuestro estudio unos valores de encimas miocárdicas normales. Se toma la definición de angina inestable del Grupo de Trabajo de la Angina de Pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología, que en 1995 la define como “dolor, opresión o malestar generalmente torácico atribuible a isquemia miocárdica transitoria”<sup>(27)</sup>.

❑ Criterios de exclusión:

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que no tenían registradas las variables pertenecientes al apartado de cardiopatía isquémica. Con la finalidad de ajustarse a los objetivos del estudio y poder incluir de forma global en el análisis multivariante todas aquellas variables que resultaran estadísticamente significativas en el análisis univariante o de relevancia clínica, se decidió delimitar los pacientes a aquellos de los que se disponía de todos los apartados de variables de interés para el análisis. Estas variables de interés relacionadas con los objetivos del estudio son las variables epidemiológicas, de curso clínico, manejo y mortalidad. Por este motivo fueron rechazados para el estudio los pacientes que no tenían recogidas las variables relacionadas con los factores de riesgo, los antecedentes, la evolución y curso clínico, las complicaciones, las técnicas y los tratamientos recibidos. Este grupo de variables (factores de riesgo, los antecedentes, la evolución y curso clínico, las complicaciones, las técnicas y los tratamientos recibidos) fueron añadidas, con posterioridad, en 1996, al registro ARIAM, e incorporadas, para poderlas manejar de forma independiente, formando parte de un nuevo módulo que se denominó “registro de cardiopatía isquémica aguda”, del que hablaremos posteriormente. También hemos considerado como criterio de exclusión la positividad de las encimas cardiacas.

Periodo de seguimiento de los pacientes de nuestro estudio: limitado a la estancia en UCI/UC. El seguimiento termina cuando el enfermo es dado de alta en dicha unidad.

Los datos registrados se agrupan en: datos de identificación, datos al ingreso, datos al alta, ARIAM y registro de cardiopatía isquémica.

Los datos se enviaron de forma periódica, cada cuatro meses, mediante soporte informático, a la Secretaría del Grupo, vía correo electrónico, para ser analizados de forma idéntica. Para una mayor homogeneidad en la recogida de datos entre los distintos centros se utilizaron diversas herramientas: creación de unas guías con información detallada para la cumplimentación del registro, la identificación de los miembros investigadores del Proyecto ARIAM para cada uno de los hospitales participantes (anexo 3), así como el responsable hospitalario del Proyecto ARIAM para cada hospital, como supervisor; la organización de reuniones periódicas del Grupo ARIAM, con una cadencia al menos cuatrimestral con la asistencia abierta a todos los miembros del Proyecto ARIAM y especialmente, el responsable del centro, exponiendo los resultados cuatrimestrales, los problemas encontrados y permitiendo la toma de acuerdos consensuados.

### **3.2. Descripción de las variables utilizadas en el estudio**

#### **3.2.1. Datos de identificación**

Este apartado incluye variables relacionadas con los datos de filiación del paciente, los datos al ingreso y los datos al alta.

- ❑ Edad: variable continua, expresada en años. Se categoriza la variable continua edad en 5 categorías o grupos de edad:
  - ◆ Menor de 55 años.
  - ◆ De 55 a 64 años.
  - ◆ De 65 a 74 años.
  - ◆ De 75 a 84 años.
  - ◆ Igual o mayor a 85 años.

El inconveniente de categorizar la variable edad respecto a si se emplea la edad como variable continua es contrarrestado por algunas ventajas: Permite de forma más sencilla su comparación con otros estudios en los que existen límites de edad, bien en los criterios de inclusión o bien estableciendo valores definidos como puntos de corte entre los diferentes grupos de análisis. Las categorías seleccionadas en nuestro estudio se corresponden de forma muy similar a las que previamente han sido utilizadas en otros estudios relevantes<sup>(189,190)</sup>.

Este modelo se corresponde más a la biomedicina y la clínica que un modelo matemático.

Evita los errores de interpretación que pudieran ocurrir si no se mantiene una linealidad continua de la variable edad a lo largo de todo su intervalo con respecto al resto de las variables con las que es comparada. Esto es, si para cada incremento de, por ejemplo, 10 años de la edad no se produce la misma variación para los valores de edades inferiores que para los valores de edades superiores, respecto al cambio o modificación que se produce en otras variables con las que se compara, como la mortalidad, el tabaco, los días de estancia...

Los cinco grupos de la variable fueron creados atendiendo a las siguientes características:

- ◆ Que el intervalo en años para la edad en cada grupo fuese similar, con la formación de cuatro intervalos con frecuencias homogéneas, conteniendo aproximadamente el 25% de los casos, y que el punto de corte fuese igual o próximo al valor de su respectivo cuartil.
  - ◆ Formar un quinto grupo, de menor tamaño, que incluyese la cola de pacientes con una edad avanzada extrema (valores extremos) que se encuentran menos representados en las UCIs y en los que pudieran existir algunas diferencias con el resto (restricción de ingreso en UCI, restricción en tratamientos...).
  - ◆ Mantener una correspondencia con los grupos de edad empleados en otros estudios relevantes.
- Variables al ingreso:
- ◆ Fecha de ingreso: corresponde a la fecha de ingreso desde urgencias o si el paciente estaba ya ingresado en el hospital, la fecha de ingreso en UCI.

- ◆ Procedencia: urgencias, quirófano, otros servicios, otro hospital y otros.
- ◆ Motivo de ingreso: variable cualitativa que consta de 16 categorías, correspondientes a la causa principal que motivó el ingreso del paciente en la UCI:
  - Angina inestable
  - Infarto agudo de miocardio
  - Insuficiencia cardiaca
  - Arritmia severa
  - Postparada cardiaca
  - Síncope
  - Pericarditis
  - Taponamiento
  - Endocarditis
  - Aneurisma disecante de aorta
  - Precirugía cardiovascular
  - Postcirugía cardiovascular
  - Enfermedad vascular aguda
  - Postécnicas diagnósticas/intervencionistas
  - Monitorización
  - Otras
- Variables al alta:
  - ◆ Fecha de alta de la Unidad: corresponde a la fecha de alta de la UCI/UC.

- ◆ Estancia: variable cuantitativa continua. Se expresa como el número de días desde el ingreso hasta el alta de UCI/UC. La diferencia, expresada en días, entre la fecha de alta y la fecha de ingreso permitieron conocer la duración total de la estancia en la UCI. El número total de días de ingreso se establece de la siguiente forma:
  - Estableciendo la fecha de ingreso en UCI/UC y la fecha de transferencia a otra unidad,
  - Para cada periodo de 24 horas, se contabiliza un día,
  - Para contabilizar un día de estancia se requiere que al menos se permanezca en UCI/UC 12 horas,
  - Si el IAM o AI se produce en un paciente hospitalizado por otra causa, se contabilizan los días de estancia en UCI/UC a partir del día del ingreso con el diagnóstico de IAM.
  - La estancia media, variable continua que se categoriza en  $\pm 2$  días.
  - Para evaluar la estancia media se realizarán dos subgrupos: 1) estancia media adecuada: definida como aquella cuya duración es de 2 días y 2) estancia media prolongada: definida como aquella cuya duración es  $> 2$  días; esta clasificación se realiza en base a que la mediana de estancia media de la población con angina inestable de nuestra población es de dos días.
- ◆ Destino al alta: variable cualitativa que consta de 8 categorías que consideran los destinos más habituales al alta de la UCI, siguiendo el modelo administrativo de los centros:
  - Planta médica
  - Planta quirúrgica
  - Otra UCI
  - Otro hospital
  - Domicilio

- Alta voluntaria
- Fallecimiento
- ◆ Causa del fallecimiento: variable cualitativa que consta de 7 categorías:
  - Shock
  - Disociación electromecánica
  - Asistolia
  - Fibrilación ventricular
  - Fracaso multiorgánico/sepsis
  - Encefalopatía anóxica
  - No definida
- ◆ Nivel de gravedad inicial según la escala de gravedad: APACHE (*Acute Physiology and Chronich Health Evaluation*)<sup>(191)</sup>. Variable cuantitativa discreta, recoge el peor valor obtenido en las primeras 24 horas en forma numérica. El índice de gravedad APACHE II queda recogido en el anexo 4.
- ◆ Diagnóstico al alta: variable cualitativa que consta de tres categorías: angina, IAM, otras. De esta variable se seleccionan aquellas cuyo diagnóstico final al alta se corresponde con angina inestable.
  - Angina inestable: definida según los criterios clásicos (dolor compatible desde menos de un mes antes, de duración superior a 20 minutos en reposo, o de características progresivas en intensidad, duración o menor nivel de esfuerzo) y confirmado con criterios electrocardiográficos con normalidad de encimas miocárdicas<sup>(27)</sup>.
    - Tipo de angina: variable cualitativa que consta de siete categorías:
      - \* Inicial: aquella de menos de 30 días de evolución.

- \* Progresiva: se refiere a un empeoramiento de los síntomas con un incremento en la frecuencia, intensidad o duración de los episodios anginosos.
- \* De reposo: aparece de forma espontánea, sin desencadenante aparente.
- \* Prolongada: podría ser la culminación de cualquiera de las formas precedentes, duración de más de 20 minutos y no se desarrollan ondas Q de necrosis.
- \* Variante: se trata de una forma peculiar de angina por cuanto la capacidad de ejercicio suele estar preservada y los episodios en reposo se acompañan de elevación del segmento ST que rápidamente se normalizan al cesar el dolor.
- \* Postinfarto: es la que aparece después de las primeras veinticuatro horas después del infarto y durante su primer mes de evolución.
- \* Secundaria: a arritmias, anemia, hipertensión...
- Estratificación del riesgo: variable cualitativa que consta de 3 categorías
  - \* Bajo riesgo
  - \* Intermedio
  - \* Alto riesgo

### 3.2.2. Variables del registro ARIAM inicial

Este apartado incluye únicamente a los pacientes ingresados en la Unidad (UCI o unidad funcional: Urgencias, Observación...) por el motivo de ingreso de angina inestable o IAM (aunque el diagnóstico de alta no coincida con el de ingreso), con menos de 24 horas de retraso entre el inicio de los síntomas e ingreso en la Unidad. Comprende las variables relacionadas con la asistencia prehospitalaria, la prioridad, los tiempos de retraso y el tratamiento trombolítico.

- Motivo de ingreso: variable dicotómica que incluye la categoría de angor inestable o IAM correspondiendo al motivo o diagnóstico de sospecha al ingreso del paciente.

- ❑ Sistema prehospitalario utilizado: variable cualitativa que recoge el modo de acceso del paciente al hospital, consta de 3 categorías:
  - ◆ Medios propios: el paciente no acude a ningún sistema sanitario, acudiendo al hospital desde su domicilio, la calle también incluye los pacientes que son trasladados al hospital por la policía, bomberos o sanitarios no cualificados como Cruz Roja.
  - ◆ Sistema sanitario: el paciente acude a recibir atención especializada al Centro de Salud, su médico habitual, Servicio de Urgencias, 061 o similar y posteriormente es derivado al hospital, ya sea en ambulancias o incluso coche particular.
  - ◆ Procede de planta: el paciente ya se encontraba ingresado en el hospital, en otro servicio o no estaba encamado (visitas, consultas externas...).
- ❑ Asistencia prehospitalaria prestada: comprende 10 variables dicotómicas (sí/no) donde el valor Sí se corresponde con el empleo de cada medida de asistencia a nivel extrahospitalario:
  - ◆ Ninguna
  - ◆ Nitroglicerina sublingual
  - ◆ AAS
  - ◆ ECG
  - ◆ Vía venosa
  - ◆ Medicación intravenosa
  - ◆ Monitorización
  - ◆ Desfibrilación
  - ◆ Inyección intramuscular
  - ◆ Gasometría

□ Score de asistencia extrahospitalaria: variable cuantitativa que toma un valor entre 2 y 7, referido a los puntos en relación a la asistencia prehospitalaria prestada. El grupo ARIAM ha desarrollado este score propio, el cual no ha sido validado, para la valoración de la asistencia prehospitalaria<sup>(167)</sup>. Se asigna un punto por cada actuación reconocida como apropiada (nitroglicerina sublingual, AAS, ECG, vía venosa, tratamiento intravenoso, monitorización, desfibrilación) y un punto negativo por las actuaciones inapropiadas (inyección intramuscular, gasometría), sin tener en cuenta las diferencias relativas entre las distintas actuaciones.

□ Priorización de pacientes: variable cualitativa que consta de tres categorías:

- ◆ Prioridad I
- ◆ Prioridad II
- ◆ Prioridad III

Como ya se ha mencionado en la introducción, el grupo ARIAM ha desarrollado un sistema de prioridades propio como herramienta para estratificar a los pacientes según sus características clínicas. Los pacientes se dividen en estos tres grupos en función de la justificación en la demora del inicio del tratamiento trombolítico. La variable prioridad está formada por diversas variables a su vez<sup>(168)</sup>. Aunque no emplearemos esta variable en nuestro estudio, es obligado mencionarla por ser una de las principales en la concepción del proyecto ARIAM.

□ Medición del retraso<sup>(192)</sup>. Se corresponden a 6 variables de fecha y horarios (horas y minutos) para cada uno de los siguientes tiempos:

- ◆ Inicio de los síntomas: hora y minutos de inicio del dolor por el cual decide acudir al hospital
- ◆ Contacto con el sistema sanitario: hora y minutos en que el paciente entra en contacto con el sistema sanitario
- ◆ Llegada al primer hospital
- ◆ Primer ECG realizado: el primer ECG de que se disponga, tras el dolor que ha motivado el ingreso
- ◆ Ingreso en UCI/UC

Se divide el retraso en segmentos temporales que nos permiten disponer de unos criterios de evaluación del retraso. A partir de estos horarios se obtienen los tiempos de retrasos, que son expresados en minutos, de los cuales los fundamentales son el tiempo de retraso prehospitalario y el intrahospitalario.

El tiempo de retraso prehospitalario (desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital) se subdivide en dos tiempos, uno atribuible al paciente (desde el inicio de los síntomas hasta el contacto con el sistema) y otro atribuible al propio sistema (desde el contacto con dicho sistema hasta la llegada al hospital).

El tiempo de retraso intrahospitalario se produce desde la llegada al hospital hasta la realización del primer ECG.

Otros tiempos que se obtienen son el tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombolisis, el tiempo de retraso desde la llegada al hospital hasta el ingreso en UCI/UC.

### **3.2.3. Variables del registro de cardiopatía isquémica aguda incluidas en el registro ARIAM**

En este apartado del registro ARIAM se incluyen a todos los pacientes ingresados por cardiopatía isquémica aguda, recogiendo de forma muy simple los factores de riesgo, los antecedentes clínicos coronarios y las posibles técnicas diagnósticas e intervencionistas quirúrgicas previas, así como los posibles ingresos por causa isquémica.

- ❑ Factores de riesgo y antecedentes: consta de variables cualitativas dicotómicas (Sí/No):
  - ◆ Ninguno: no se conocen factores de riesgo coronario
  - ◆ Tabaco: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cualquiera que sea el número de cigarrillos, puros o pipas, siempre que está en activo
  - ◆ Exfumador: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí con cualquiera de las modalidades antes expresadas, siempre que lleve al menos tres meses sin fumar.

- ◆ Hipertensión arterial sistémica (HTA): variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando la hipertensión haya sido confirmada en más de una ocasión, esté o no en tratamiento.
  - ◆ Colesterol: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando haya sido confirmado con cifras de más de 250 mg/dl en condiciones basales.
  - ◆ Diabetes: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando sigue un tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.
  - ◆ Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT): Variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando haya sido confirmado con diagnóstico médico, siga tratamiento o no y queden secuelas o no.
  - ◆ Historia familiar: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando algún familiar directo haya tenido cardiopatía isquémica diagnosticada con menos de 50 años.
  - ◆ Historia de angina: variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando el paciente tenga antecedentes de angina, sea estable o inestable.
  - ◆ Historia de IAM previo: variable dicotómica que toma el valor Sí cuando haya documentación previa escrita de IAM o bien el ECG sea demostrativo de necrosis miocárdica antigua.
- Evolución y complicaciones: se consideran las complicaciones ocurridas tanto durante su estancia en la UCI como las ocurridas en el área de Urgencias o extrahospitalariamente, siempre que se disponga de documentación sobre ellas.
- ◆ Killip: variable cuantitativa que toma los valores de 1 a 4 según la clasificación de Killip y Kimball (clasificación de insuficiencia cardiaca en el IAM-tabla 10). Se toma el máximo valor que presenta durante la estancia en UCI/UC<sup>(193)</sup>.

□ Clasificación de Killip y Kimball

- ◆ GRADO 1: pacientes sin signos de congestión pulmonar
- ◆ GRADO 2: existen signos físicos de insuficiencia cardiaca: estertores o tercer ruido cardíaco (S3)
- ◆ GRADO 3: congestión pulmonar severa (más del 50% de los campos pulmonares)
- ◆ GRADO 4: shock cardiogénico

**Tabla 10. Clasificación de insuficiencia cardiaca de Killip y Kimball<sup>(193)</sup>.**

- ◆ Complicaciones hemodinámicas: consta de 5 variables dicotómicas (Sí/No):
  - Ninguna
  - Fracaso cardiaco derecho: siempre que no sea debido a taponamiento cardiaco, embolismo pulmonar u otro proceso no miocárdico
  - Taponamiento cardiaco: siempre que existan criterios clínicos o electrocardiográficos
  - Hipertensión arterial sistémica severa: considerando como tal diastólicas por encima de 100 mm Hg, durante más de 3 horas consecutivas, siempre que no coexista dolor torácico
  - Shock: siempre que el cuadro sea debido a fallo miocárdico
- ◆ Complicaciones eléctricas: consta de 7 variables cualitativas dicotómicas (Sí/No)
  - Ninguna. En el caso de que no se hayan detectado las arritmias ni trastornos de la conducción en el episodio recogido. Incluye también a los pacientes con fibrilación auricular crónica o con trastornos de la conducción intraventricular previos que no hayan presentado nuevos trastornos eléctricos en el episodio actual.

- 
- Fibrilación ventricular primaria: tanto intra como previa al ingreso, incluyendo Torsades de Pointes, durante las 48 horas de seguimiento desde el inicio de los síntomas, en pacientes estables en situación de Killip clase I.
  - Fibrilación ventricular secundaria: aquella que ocurre tras un episodio de fibrilación ventricular cuando el Killip es mayor a 1 o aparece más allá de las 48 horas del inicio de los síntomas
  - Taquicardia ventricular sostenida: incluyendo también las multifocales
  - Taquicardia ventricular en salvas: incluyendo la taquicardia ventricular autolimitada
  - Taquicardia sinusal persistente: cuando se mantiene en este ritmo más de 12 horas, incluso debido a drogas vasoactivas y siempre que no sea debido a fiebre o pericarditis
  - Taquicardia supraventricular: incluye el flutter y la fibrilación auricular siempre que sean agudas
  - Bradiarritmia severa: entendiendo como tal aquella que sea sintomática, o que necesita suspensión de tratamientos o utilización de medidas taquicardizantes. Se incluye el bloqueo auriculoventricular de 2º grado.
  - Bloqueo auriculoventricular completo-alto grado. Incluyendo también el bloqueo de 2º grado que necesite marcapasos.
  - Trastorno de la conducción intraventricular: siempre que haya aparecido durante el episodio y no considerándolo si el trastorno de la conducción intraventricular es previo.
  - ◆ Complicaciones clínicas: consta de 12 variables dicotómicas (Sí/No):
    - Ninguna: cuando no presenta ninguna de las complicaciones descritas
    - Angina de difícil control: cuando durante su estancia en la UCI continúa con dolor y precisa utilizar más de tres medidas antiisquémicas

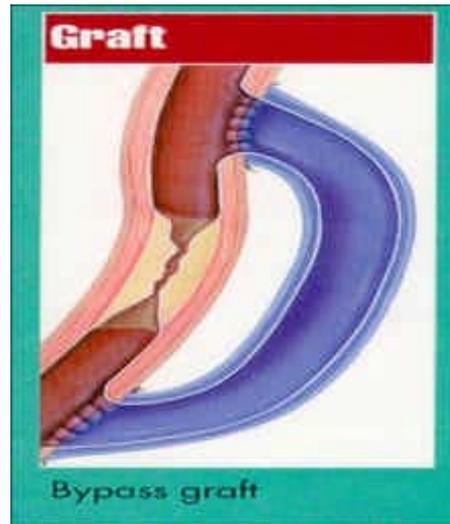
- IAM: cuando aparecen datos de necrosis miocárdica sin ser IAM el diagnóstico de ingreso sino una complicación
- Extensión-reinfarto: siempre que ocurra durante el ingreso actual
- Pericarditis: requiere la existencia de algún dato clínico positivo (roce, alteraciones eléctricas...)
- Disociación electromecánica. Puede asociarse o no a la complicación de taponamiento
- Proceso infeccioso: cualquier proceso febril, con evidencia de infección, independientemente del origen (sepsis, neumonía, infección urinaria)
- Tromboembolismo pulmonar: con criterios clínicos, analíticos, hemodinámicos y electrocardiográficos, aunque no se pueda confirmar angiográficamente
- Encefalopatía anóxica: aún cuando haya recuperación neurológica completa
- Intolerancia psíquica a la Unidad: siempre que nos obligue a utilizar medidas físicas de inmovilización, utilización de drogas (haloperidol, sedación intensa o necesidad de alta prematura)
- ◆ Complicaciones mecánicas: comprende 4 variables dicotómicas (Sí/No), que en general van a necesitar confirmación angiográfica:
  - Ninguna
  - Insuficiencia papilar por disfunción-rotura papilar. Incluye la disfunción mitral isquémica que suponga un deterioro clínico severo
  - Rotura septal
  - Rotura de pared libre
- ◆ Complicaciones secundarias a técnicas: comprenden 8 variables dicotómicas (Sí/No) y son debidas a alguna técnica realizada durante su estancia en la UCI

---

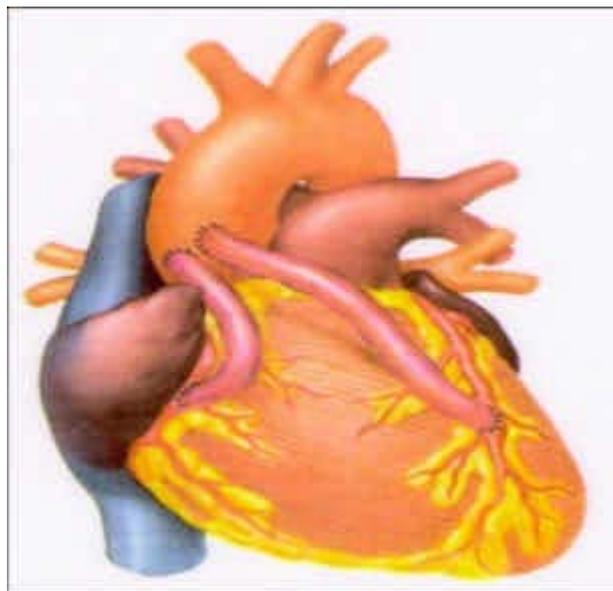
(vía venosa, sondajes, cateterismo, marcapasos, ventilación y alimentación parenteral)

- Ninguna
  - Tromboflebitis
  - Hematoma significativo
  - Neumotórax-hemotórax
  - Bacteriemia
  - Sepsis
  - Perforación cardiaca-taponamiento
  - Isquemia-embolismo
- ◆ Complicaciones secundarias a drogas: comprende 4 variables dicotómicas (Sí/No). Son las complicaciones secundarias a los fármacos, excepto los trombolíticos
- Ninguna
  - Bradicardia severa
  - Taquiarritmia significativa
  - Hipotensión arterial marcada
- Técnicas y tratamientos: Incluye técnicas realizadas en la UCI en los pacientes cardíacos aunque no se realicen por el personal de la UCI. Se trata de variables cualitativas dicotómicas:
- ◆ Técnicas diagnósticas: incluye 8 variables dicotómicas (Sí/No):
    - Ninguna
    - Ecocardiografía
    - Catéter de flotación de arteria pulmonar tipo Swan-Ganz

- Coronariografía
- Isótopos
- Estudio electrofisiológico
- Estimulación auricular
- Tomografía axial computadorizada
- ◆ Técnicas terapéuticas: consta de 13 variables dicotómicas (Sí/No):
  - Ninguna
  - Reanimación cardiopulmonar
  - Ventilación mecánica
  - Cardioversión
  - Pericardiocentesis
  - Implante de marcapasos provisional
  - Balón de contrapulsación
  - Angioplastia-stent
  - Angioplastia primaria
  - Angioplastia de rescate
  - Injerto aortocoronario (figuras 15 y 16)



**Figura 15. Bypass aortocoronario en una arteria ocluida por placa de ateroma.**  
<http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%20104.htm>



**Figura 16. Imagen de doble bypass implantado en arteria coronaria derecha e izquierda.**  
<http://www.cardiologiapertutti.org/Images%20-%20G%20-%20104.htm>

- Cierre de comunicación interventricular-prótesis mitral
- Indicación de implante de marcapasos definitivo
- ◆ Tratamientos utilizados: comprende 20 variables dicotómicas (Sí/No):
  - Antiagregantes

- Trombolíticos
- Heparina profiláctica
- Heparina terapéutica
- $\beta$ -bloqueantes orales
- $\beta$ -bloqueantes intravenosos
- Nitroglicerina intravenosa
- Nitratos
- Calcioantagonistas
- IECAs
- Inotrópicos parenterales
- Digoxina
- Vasodilatadores intravenosos
- Diuréticos
- Antiarrítmicos
- Magnesio
- Anticoagulantes
- Hipolipemiantes
- Inhibidores de la GpIIb/IIIa
- Rehabilitación cardiaca
- Otros

### 3.2.4. Variables principales de nuestro estudio

Para evaluar la mortalidad durante su estancia en UCI/UCC se han realizado dos subgrupos:

1. Grupos de vivos a la salida de UCI/UCC
2. Grupo de fallecidos durante su estancia en la UCI/UCC

Para evaluar la estancia media se realizarán dos subgrupos:

1. Estancia media adecuada: definida como aquella cuya duración es de 2 días
2. Estancia media prolongada: definida como aquella cuya duración es  $< 2$  días

Esta clasificación se realiza en base a que la mediana de estancia media de la población con AI de nuestra población es de dos días.

### 3.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, de ahí que se minimicen las consideraciones que tienen que ver con el ajuste de las curvas de función de la distribución de las distintas variables, ni se haga ningún análisis del diagnóstico de los modelos, entendiendo que para nuestros propósitos la regresión logística binaria consigue estimadores suficientemente robustos<sup>(194)</sup>.

El análisis estadístico realizado consiste en:

- Se utilizará el paquete estadístico SPSS-11.5 versión española. Se realizarán los siguientes análisis:
- Se realizará un análisis descriptivo para variables cuantitativas, mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión; y para variables cualitativas, mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Como el análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o

universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, se evaluarán de de la siguiente forma las distribuciones de probabilidad de las distintas variables:

Se evaluará la normalidad de las variables cuantitativas mediante medios gráficos, tales como diagrama Tukey, el gráfico de normalidad; mediante el coeficiente de curtosis y por test como el Kolmogorov-Smirnov.

Se evalúa además la simetría mediante el gráfico de asimetría y por el coeficiente de asimetría de Fisher y la homocedasticidad de las varianzas mediante el gráfico de cajas y por el test de Levene.

Se realizará un análisis univariante para detectar las asociaciones o diferencias existentes entre los pacientes, con AI, vivos y los fallecidos; y otro análisis univariante entre los pacientes, con AI, con estancia media adecuada y prolongada. El análisis univariante se realizará mediante:

El test de la t de Student y el test de ANOVA (dos colas), para el estudio de variables cuantitativas. O por un test no paramétrico (en el caso de no seguir una distribución normal).

El test de la  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fisher serán usados para comparar las variables cualitativas. Para el test de la  $\chi^2$  de Pearson se utilizará la corrección de Yates, según las distintas necesidades.

Para los test no paramétricos se utilizará el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (salvo que la variable sea asimétrica), el contraste de Kolmogorov-Smirnov, y el contraste de la mediana.

Se realizarán dos análisis multivariantes, 1) para detectar los factores predictores o asociados a la mortalidad y 2) para evaluar los factores asociados a la estancia media prolongada.

Se incluirán en el análisis multivariante todas las variables que presenten diferencias estadísticamente significativas, o que sean clínicamente relevantes. Serán determinadas en el análisis multivariante las odds ratio (Ods) o razones de las ventajas de cada variable independiente y sus intervalos de confianza al 95%. Se expresarán las distintas odds ratios tanto crudas, como ajustadas para las fundamentales variables

independientes, así como las distintas  $\beta$  de cada variable independiente que quede asociada al análisis multivariante.

El análisis multivariante se realizará mediante regresión logística binaria, incluyéndose en él las distintas variables independientes mediante métodos por pasos: el método de selección por pasos seleccionado será probablemente “hacia delante”, el cual contrasta la entrada basándose en la significación del estadístico de puntuación y contrasta la eliminación basándose en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, que se basa en estimaciones de la máxima verosimilitud parcial. La regresión logística binaria se realizará mediante el estadístico Wad y la puntuación eficiente de Rao. En algunas variables se establecerán un conjunto de variables indicadoras o “variables dummy”. Se establece la Bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow, Se evaluará la existencia de variables contundentes o confusoras, y la posible interacción entre las distintas variables independientes. Se considerará como variable confusora la modificación de la  $\beta$  en un 20% en el análisis multivariante, o por el valor del estadístico de Mantel-Haenszel en el modelo bivariado. Será explorada la posible existencia de la paradoja de Simpson. Se evaluarán el grado de influencia mediante el índice de *De Cook* y los residuos mediante el *Método de Student*.

Si las variables siguen una distribución normal los datos numéricos serán presentados como media  $\pm$  desviación típica. Si se realiza un análisis no paramétrico los datos numéricos serán expresados mediante mediana, rangos y percentiles. Las variables cualitativas se expresarán como números absolutos y porcentajes. El valor de  $p < 0,05$  será considerado estadísticamente significativo.

### 3.4. Método bibliográfico empleado

La obtención de citas bibliográfica se ha realizado buscando en Internet en las siguientes bases de datos (en los idiomas inglés y castellano):

- Medline a través de Pubmed (1966-2004): La base de datos bibliográfica Medline recopila desde 1966 las citas bibliográficas de los artículos publicados en unas 4000 revistas médicas. Está producida por la *National Library of Medicine* (NLM) de los Estados Unidos. PubMed es un sistema de recuperación de la información basado en la tecnología *world wide web*, que permite el acceso a bases de datos compiladas por la NLM: Medline, PreMedline y AIDS.

- *The Cochrane Library: The Collaboration Cochrane* es una organización internacional, que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992. Elabora un conjunto de base de datos denominada “*The Cochrane Library*” que agrupa a las siguientes:
  - ◆ The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS)
  - ◆ *Database of abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE): contiene referencias comentadas de metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas en las principales revistas
  - ◆ *The Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR): recopilación exhaustiva de referencias bibliográficas de ensayos clínicos controlados.
  - ◆ *The Cochrane Review Methodology Database* (CRMD): bibliografía de artículos sobre la ciencia de la síntesis científica.
  - ◆ Índice Médico Español (1971-2003): base de datos del consejo superior de Investigaciones Científicas, que recoge referencias de unas 321 revistas médicas españolas.

### **3.5. Palabras clave**

Angina inestable, pronóstico, estancia media, ARIAM, síndrome coronario agudo, registro, ensayo clínico, infarto agudo de miocardio.

### **3.6. Presentación de las citas bibliográficas**

Las citas bibliográficas utilizadas en el presente manuscrito han sido referenciadas siguiendo las normas de publicación según el estilo Vancouver<sup>(195)</sup>.

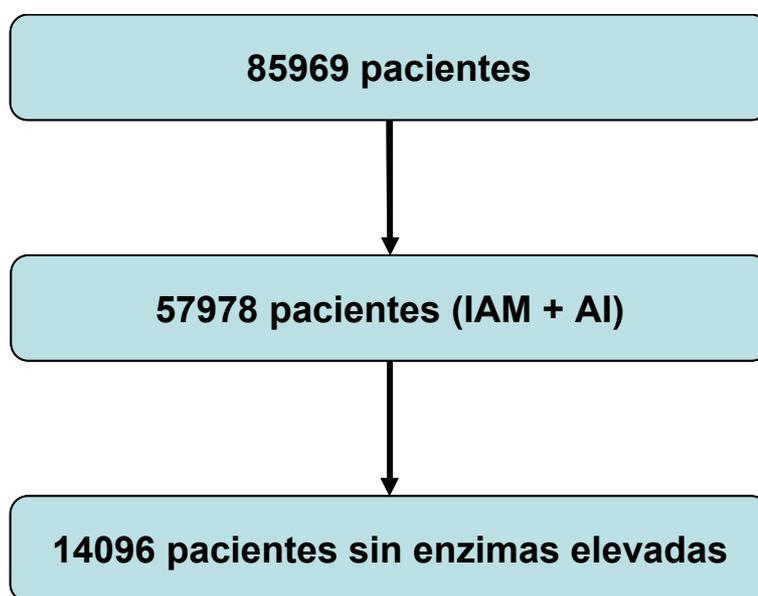
### **3.7. Apoyo informático utilizado**

La edición del texto ha sido realizada con el programa Word versión 2003. De igual forma se han utilizado los programas Power Point, Microsoft Excel y el SPSS 11.5.

## **4. Resultados**

#### 4.1. Análisis descriptivo

Desde el inicio del proyecto “ARIAM” (marzo de 1994) hasta la finalización del periodo de inclusión de pacientes (31 de diciembre del 2003) han sido incluidos en el proyecto ARIAM 85969 pacientes. Durante el periodo de estudio (13 de junio de 1996 hasta el 31 de diciembre del 2003) se incluyeron en el proyecto ARIAM 57978 pacientes con síndrome coronario agudo. De ellos 14096 pacientes (24,3%) fueron diagnosticados de angina inestable (pacientes con criterios clínicos de SCA y sin enzimas miocárdicas elevadas), siendo estos pacientes la población seleccionada para nuestro estudio.



**Figura 17. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados.**

A continuación y de forma global para toda la muestra de pacientes con diagnóstico de angina inestable se realiza la descripción de las siguientes variables:

□ Edad:

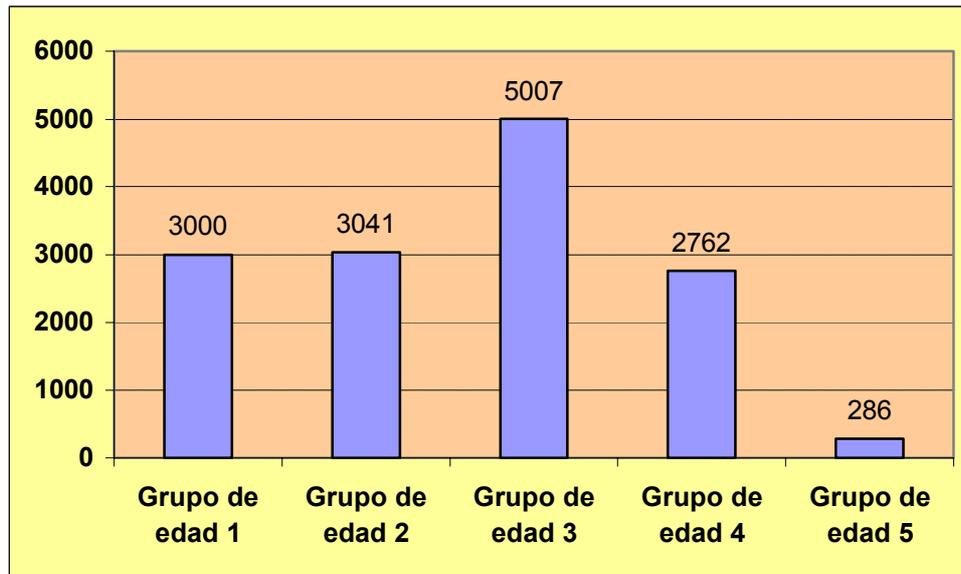
La edad media de los pacientes fue de 65 años (tabla 11), con una desviación típica de 11,55. Dividimos los casos en 5 grupos, con un predominio de casos en el grupo de pacientes entre 65 y 74 años. La distribución por edad se expone en el gráfico 1, y según su frecuencia en el gráfico 2.

- ◆ Grupo 1: < 55 años: 3.000 pacientes (21,3%)
- ◆ Grupo 2: de 55 a 64 años: 3.041 pacientes (21,6%)

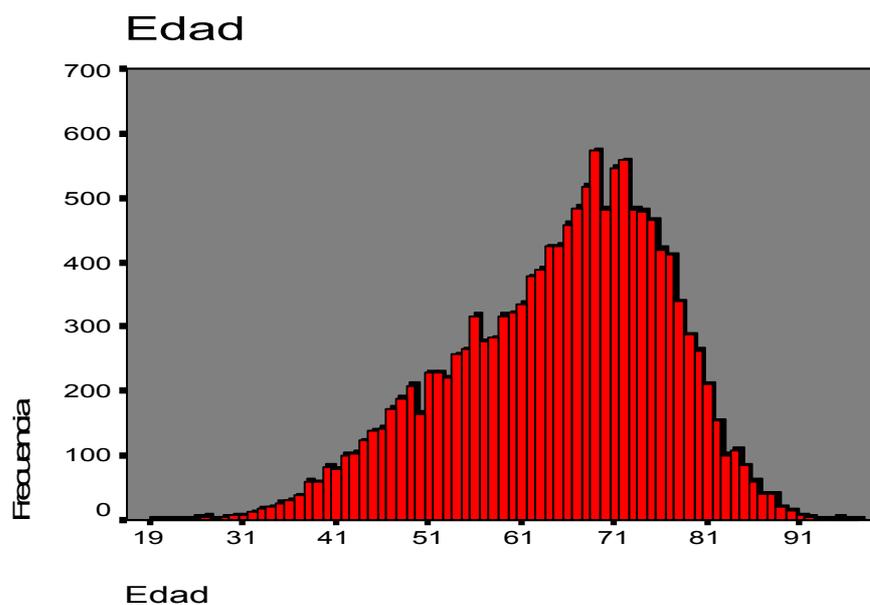
- ◆ Grupo 3: de 65 a 74 años: 5.007 pacientes (35,5%)
- ◆ Grupo 4: de 75 a 84 años: 2.762 pacientes (19,6%)
- ◆ Grupo 5: > 84 años: 286 pacientes (2%)

<b>N</b>	<b>Válidos</b>	14096
	<b>Perdidos</b>	0
<b>Media</b>		65,00
<b>Error típico de la media</b>		0,097
<b>Mediana</b>		67,00
<b>Moda</b>		69
<b>Desviación típica</b>		11,550
<b>Varianza</b>		133,398
<b>Asimetría</b>		-0,452
<b>Error típico de asimetría</b>		0,021
<b>Curtosis</b>		-0,063
<b>Error típico de curtosis</b>		0,041
<b>Rango</b>		104
<b>Mínimo</b>		19
<b>Máximo</b>		123
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	57,00
	<b>50</b>	67,00
	<b>75</b>	74,00

**Tabla 11. Parámetros estadísticos correspondientes a la edad.**



**Gráfico 1. Distribución por grupos de edad en los pacientes con AI**



**Gráfico 2. Gráfico de frecuencias según la edad.**

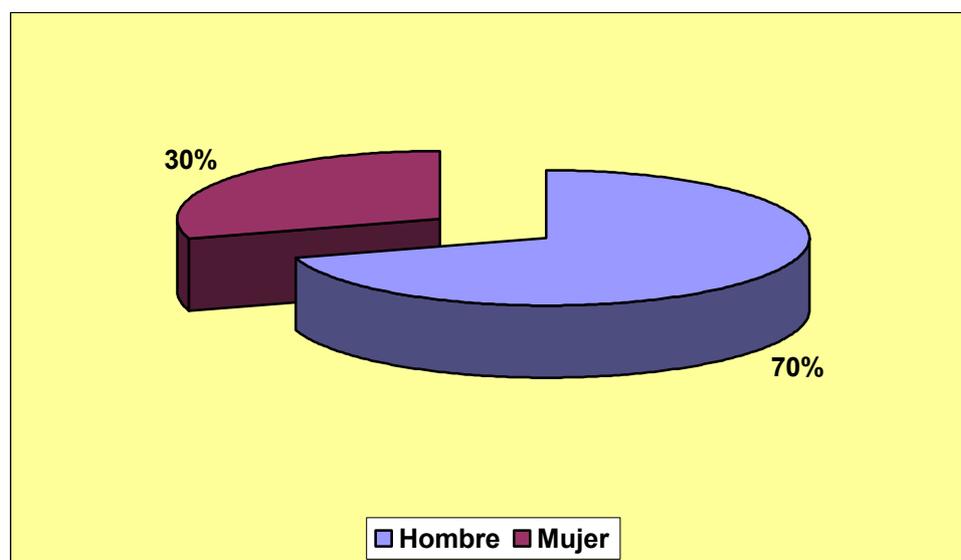
Se observa que la edad sigue una distribución de probabilidad normal.

☐ Sexo:

Entre los 14096 pacientes estudiados, observamos un predominio importante del sexo masculino, 9887 pacientes eran varones (70%) y 4209 (29,9%) eran mujeres (Tabla 12 y gráfico 3).

Sexo	Número de pacientes	Porcentaje
Mujer	4209	29,9%
Varón	9.887	70%

**Tabla 12. Distribución por sexo de los casos con AI.**



**Gráfico 3. Distribución por sexo de los casos con AI.**

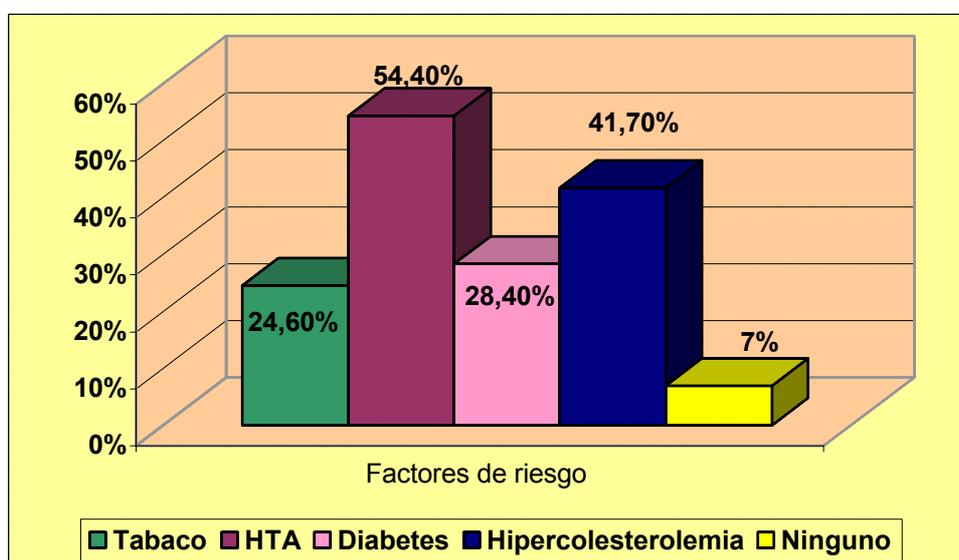
❑ Factores de riesgo cardiovasculares:

Los factores de riesgo cardiovasculares predisponentes en nuestro estudio en los pacientes con angina fueron la hipertensión arterial, el tabaco, la hipercolesterolemia y la diabetes. En relación con los antecedentes coronarios, el 60,7% (8157 pacientes) tenían diagnóstico previo de cardiopatía isquémica (tabla 13 y gráfico 4).

De los pacientes en total hay que mencionar 339 pérdidas, que suponen el 2,4%.

Factores de riesgo CV	Número de pacientes	Porcentaje
Ninguno	966	7%
Tabaco	3.381	24,6%
Hipertensión arterial	7.488	54,4%
Diabetes	3906	28,4%
Hipercolesterolemia	5.731	41,7%

**Tabla 13. Factores de riesgo cardiovasculares en AI.**



**Gráfico 4. Factores de riesgo cardiovasculares en AI.**

❑ Sistema prehospitalario utilizado:

Analizando la procedencia de los pacientes con AI previa a la hospitalización en UCI/UC, encontramos que la mayoría de estos ingresos proceden directamente de urgencias, pues la mayoría de los pacientes no utilizaron ningún sistema prehospitalario (el 57,9%), el 18,2% (2260 pacientes) acudieron a su Centro de Salud y el 8,7% (1080 pacientes) acudieron a su médico, mientras que tan solo un 10,6% (1322 pacientes) avisaron al servicio 061 (Tabla 14, gráfico 5).

Sistema prehospitalario utilizado	Número de pacientes	Porcentaje
Médico	1.080	8,7%
Centro de Salud	2.260	18,2%
SEU	390	3,1%
O61	1.322	10,6%
Ninguno	7.200	57,9%
Otros	193	1,6%

Tabla 14. Sistema prehospitalario utilizado. (SEU: servicio especial de urgencias).

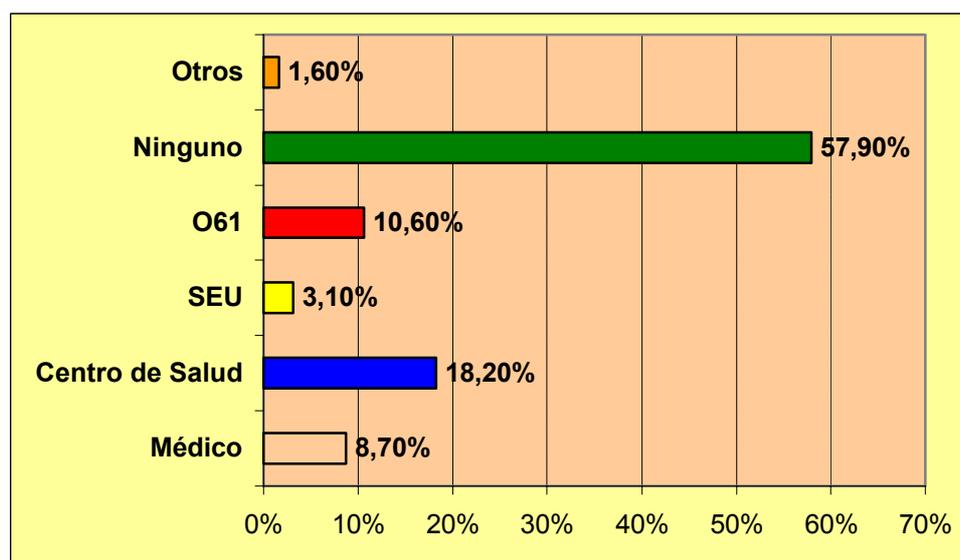


Gráfico 5. Sistema prehospitalario utilizado

- ❑ Retraso inicio síntomas-llegada al hospital (tabla 15):

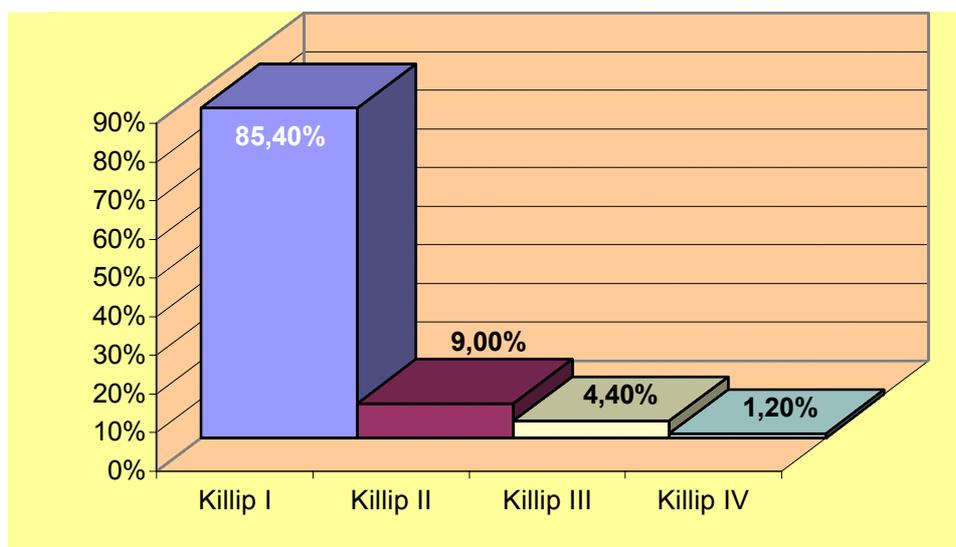
Al recoger esta variable, los casos perdidos fueron 3818 pacientes.

Retraso inicio síntomas-llegada hospital		VALOR
MEDIA		254,88
MEDIANA		132
DESVIACIÓN TÍPICA		432,64
RANGO		0-5600
PERCENTILES	25	70
	50	132
	75	263

**Tabla 15. Estadísticos del retraso inicio síntomas-llegada hospital.**

□ Gravedad inicial al ingreso:

La gravedad al ingreso se evaluó mediante la escala de gravedad APACHE II y la clasificación de Killip y Kimball.



**Gráfico 6. Clasificación de Killip y Kimball.**

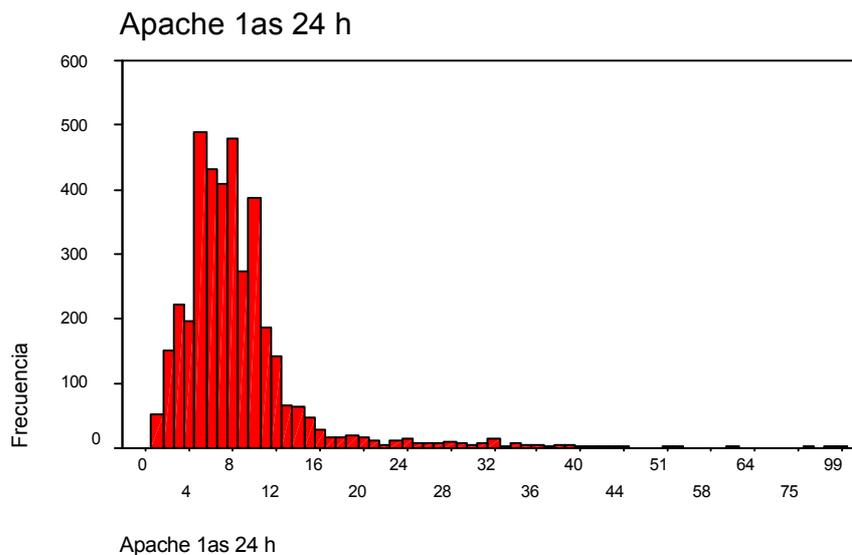
El Killip y Kimball en sus distintos estadios fue: I 1674 pacientes (85,4%), II 1235 pacientes (9%), III 601 pacientes (4,4%) y IV 167 pacientes (1,2%) (gráfico 6).

El valor medio del APACHE II fue de 8,81 con una desviación típica de 7,55. Los casos perdidos fueron 10221 pacientes (tabla 16 y gráfico 7).

	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>DESVIACIÓN TÍPICA</b>
<b>APACHE</b>	8,81	7	7,55

**Tabla 16. Estadísticos del grado de gravedad APACHE**

El APACHE en las primeras 24 horas no sigue una distribución de probabilidad normal, con una curtosis > 37.



**Gráfico 7. Distribución según el APACHE.**

La escala de riesgo TIMI se calculó en 3272 pacientes (tabla 17).

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>TIMI</b>	3524	0	6	1,97	1,020
<b>N válido (según lista)</b>	3524				

**Tabla 17. Parámetros estadísticos descriptivos correspondientes al TIMI.**

❑ **Complicaciones:**

Durante su estancia en UCI/UCC, presentaron complicaciones: shock cardiogénico el 1,8% (245 pacientes), fracaso cardíaco derecho (FCD) el 0,4% (53 pacientes); la fibrilación ventricular primaria (FV) apareció en el 0,4% (58 pacientes) y la taquicardia (Tq) ventricular sostenida en el 0,5% (68 pacientes), las taquiarritmias supraventriculares (Tq SPV) se dieron en el 5,1% (702 pacientes) y las bradiarritmias (BD) severas en el 2,2% (301 pacientes) (Tabla 18 y gráficos 8 y 9).

<b>Complicaciones</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Shock cardiogénico</b>	245	1,8%
<b>Taponamiento cardíaco</b>	8	0,1%
<b>HTA sistémica severa</b>	435	3,1%
<b>Fracaso cardíaco derecho</b>	53	0,4%
<b>Fibrilación ventricular primaria</b>	58	0,4%
<b>Taquicardia ventricular</b>	68	0,5%
<b>Taquicardia ventricular en salvas</b>	74	0,5%
<b>Taquicardia sinusal persistente</b>	114	0,8%
<b>Taquicardia supraventricular</b>	702	5,1%
<b>Bradiarritmias severas</b>	301	2,2%
<b>BAVAG</b>	142	1%
<b>Angina de difícil control</b>	1821	12,8%
<b>Pericarditis</b>	40	0,3%

**Tabla 18. Complicaciones en los pacientes con angina inestable.**

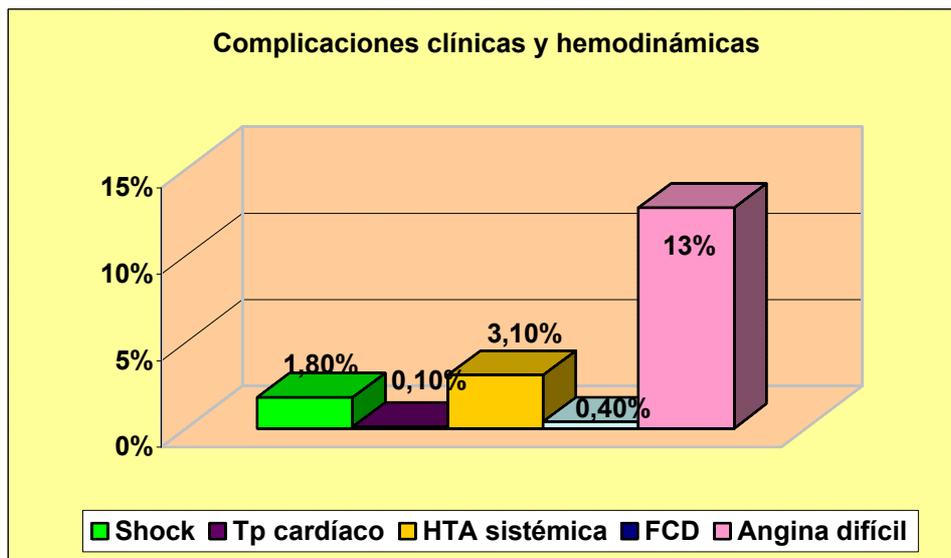


Gráfico 8. Frecuencia de complicaciones clínicas y hemodinámicas.

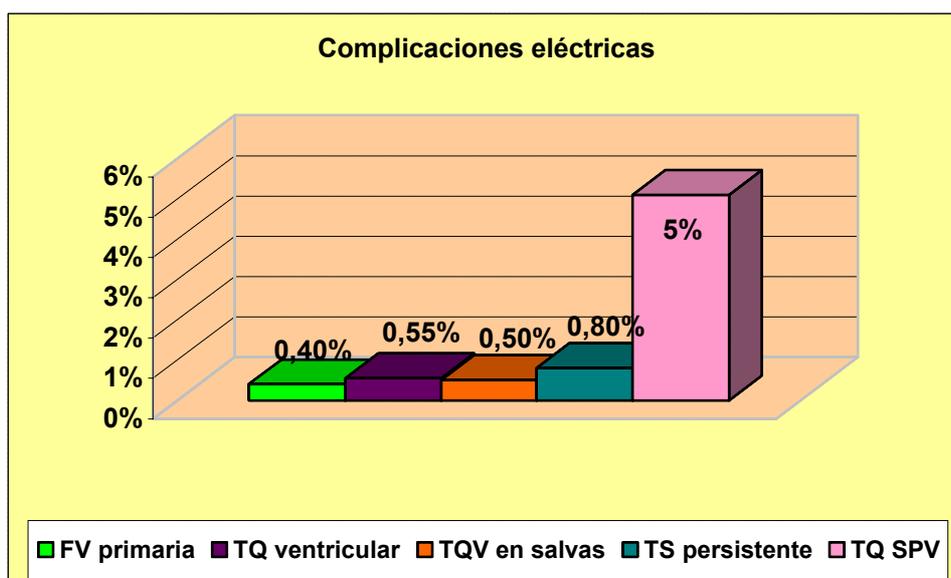


Gráfico 9. Complicaciones eléctricas en AI.

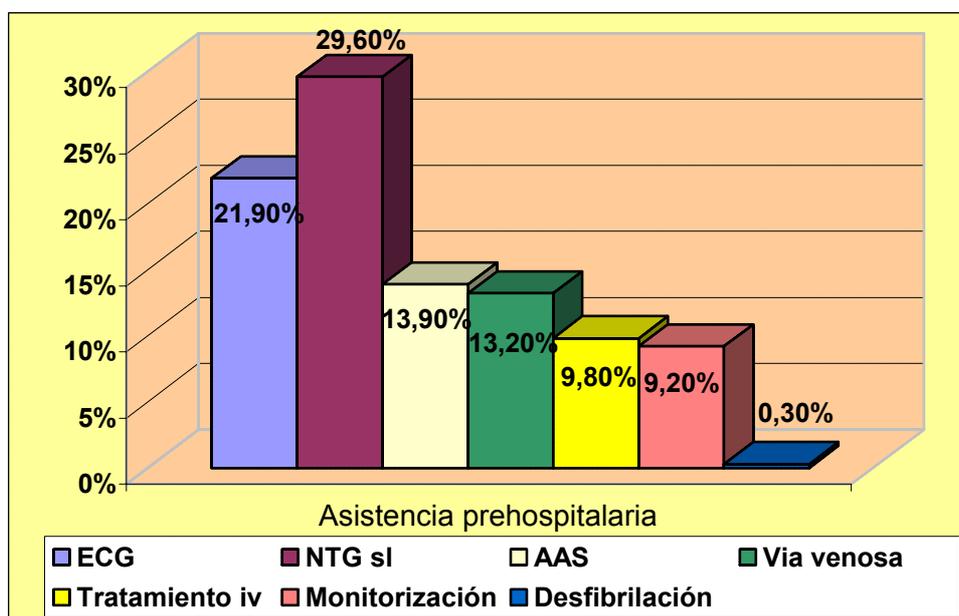
☐ Nivel de asistencia prehospitalaria:

Se analizó la realización de ECG, uso de vía venosa, tratamiento intravenoso, monitorización, desfibrilación, AAS y NTG sublingual (sl). Recibieron asistencia extrahospitalaria el 54,8% (6.970 pacientes). En la tabla 19 vemos un desglose de las características del manejo extrahospitalario, según el porcentaje en la aplicación de cada medida, y lo reflejamos en el gráfico 10.

Nivel de asistencia	Número de pacientes	Porcentaje
ECG	2.788	21,9%
NTG sl	4.172	29,6%
AAS	1.769	13,9%
Vía venosa	1.675	13,2%
Tratamiento iv	1.243	9,8%
Monitorización	1.174	9,2%
Desfibrilación	32	0,3%

**Tabla 19. Nivel de asistencia prehospitalaria.**

El score de atención prehospitalaria no sigue una distribución normal.



**Gráfico 10. Nivel de asistencia prehospitalaria.**

❑ Técnicas diagnósticas y terapéuticas:

Como técnicas diagnósticas se realizó ecocardiografía tan sólo en el 16,9% (2.234 pacientes) de los pacientes y coronariografía en el 18,8% (2.582 pacientes),

prueba de perfusión miocárdica con isótopos en el 0,3% (38 pacientes) e implantación de Swan-Ganz en el 0,5% (67 pacientes) (Tabla 20 y gráfico 11).

Técnicas diagnósticas	Número de pacientes	Porcentaje
Ecocardiografía	2.234	16,9%
Coronariografía	2.582	18,8%
Isótopos	38	0,3%
Swan-Ganz	67	0,5%

Tabla 20. Técnicas diagnósticas

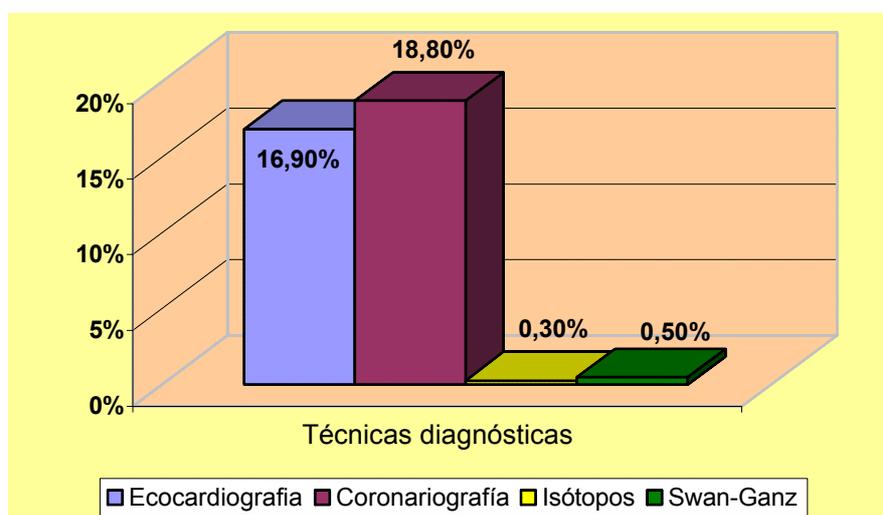
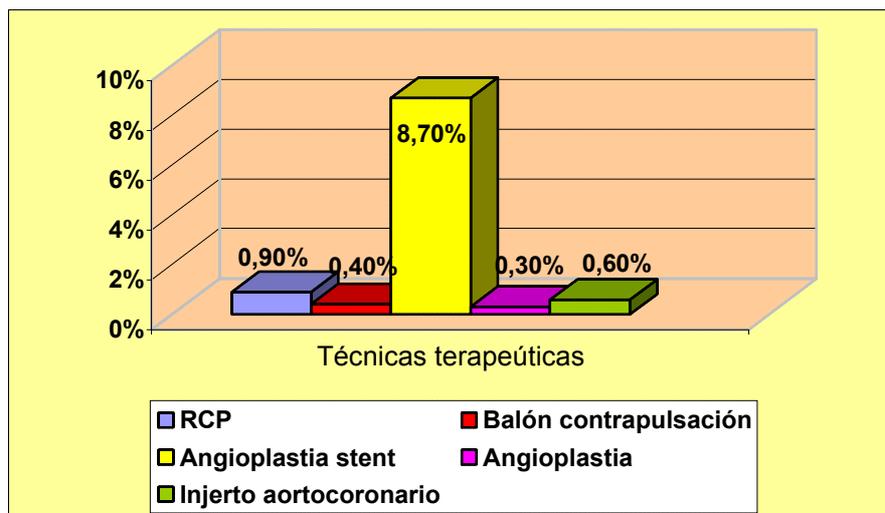


Gráfico 11. Técnicas diagnósticas empleadas.

Y como técnicas de revascularización la angioplastia con stent se realizó únicamente al 8,7% (Tabla 21 y gráfico 12)

Técnicas terapéuticas	Número de pacientes	Porcentaje
RCP	126	0,9%
Balón de contrapulsación	59	0,4%
Angioplastia stent	1.200	8,7%
Injerto aortocoronario	89	0,6%

Tabla 21. Técnicas terapéuticas.



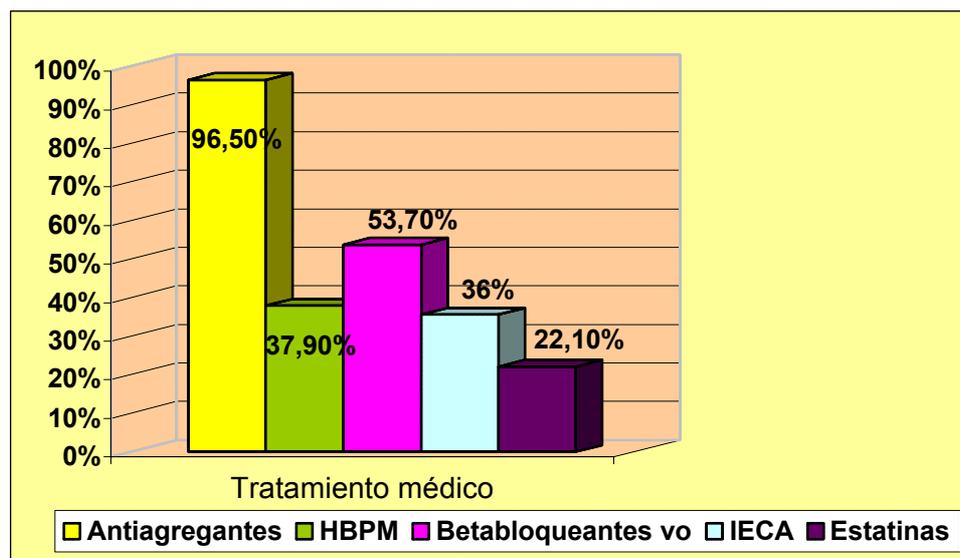
**Gráfico 12. Técnicas terapéuticas utilizadas**

☐ Tratamiento médico recibido:

En cuanto al tratamiento médico de los pacientes con angina inestable, el 96,5% (13.271 pacientes) recibieron antiagregantes, el 37,9% (5.214 pacientes) heparina terapéutica, el 6,5% (893 pacientes) se trataron con  $\beta$ -bloqueantes iv, el 53,7% con  $\beta$ -bloqueantes orales, el 82,6% (11.369 pacientes) con nitroglicerina iv, el 35,6% (4.894 pacientes) con IECA y el 22,1 % (3.039 pacientes) con estatinas, el 16,7% (2.303 pacientes) con heparina profiláctica y la rehabilitación cardiaca sólo se realizó al 0,2% (33 pacientes) (tabla 22 y Gráfico 13).

Tratamiento médico	Número de pacientes	Porcentaje
Antiagregantes	13.271	96,5%
Heparina	5.214	37,9%
$\beta$ -bloqueantes vo	7.393	53,7%
IECA	4.894	35,6%
Tirofibán	5.447	38,6%

**Tabla 22. Tratamiento médico del grupo estudiado.**



**Gráfico 13. Tratamiento médico del grupo de angina inestable.**

❑ Causas de fallecimiento:

Del total de pacientes registrados fallecieron 162 (1,1%), las causas del fallecimiento fueron las siguientes: un 45% (73 pacientes) murieron en situación de shock cardiogénico, el 13,6% (22 pacientes) por disociación electromecánica (DEM), el 19,8% (32 pacientes) en asistolia, el 7,4% (12 pacientes) por fracaso múltiple de órganos (FMO), el 4,9% (8 pacientes) por fibrilación ventricular, el 1,9% (3 pacientes) por encefalopatía postanóxica y el 7,4% (12 pacientes) por causas no definidas (Tabla 23 y gráfico 14).

Causa fallecimiento	Número de pacientes	Porcentaje
<b>Shock cardiogénico</b>	73	45,1%
<b>DEM</b>	22	13,6%
<b>Asistolia</b>	32	19,8%
<b>Fibrilación ventricular</b>	8	4,9%
<b>FMO</b>	12	7,4%
<b>Encefalopatía anóxica</b>	3	1,9%
<b>No definidas</b>	12	7,4%

**Tabla 23. Causas de fallecimiento.**

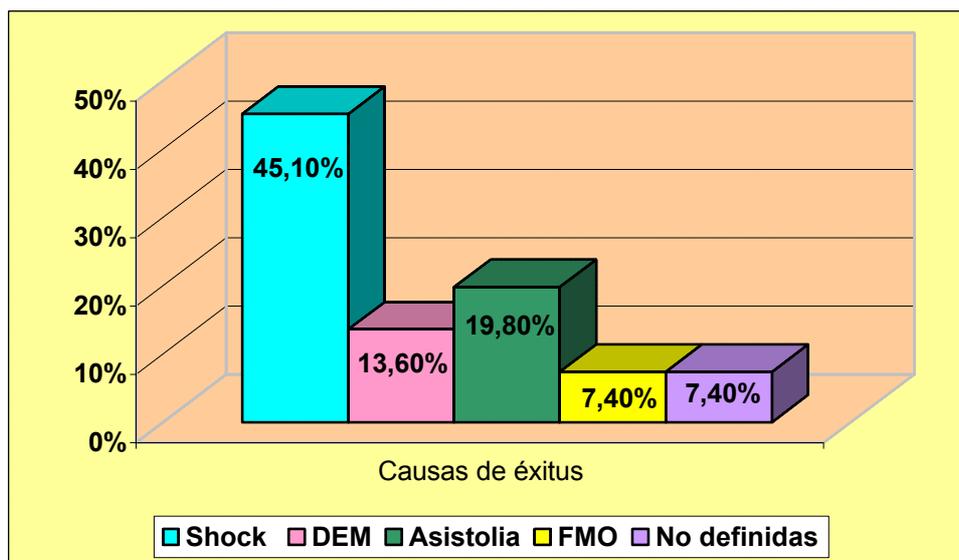


Gráfico 14. Causas de fallecimiento

El estado de alta fue de 162 pacientes que fallecieron (1,1%) y 13.932 vivos (98,8%).

□ Estancia media:

La estancia media superior a dos días se dio en un 43% (6113 pacientes) y la estancia media inferior a 2 días se dio en un 56,6% (7965 pacientes). Se perdieron 18 pacientes en los que no se recogió la estancia media (tabla 24 y gráfico 15). En el gráfico 16 podemos ver la frecuencia según los días de estancia.

		VALOR
MEDIA		3,17
MEDIANA		2
DESVIACIÓN TÍPICA		7,361
RANGO		306
PERCENTILES	25	1,46
	50	2,39
	75	3,55
	95	6,86

Tabla 24. Variables en la estancia

Los días de estancia no siguen una distribución normal.

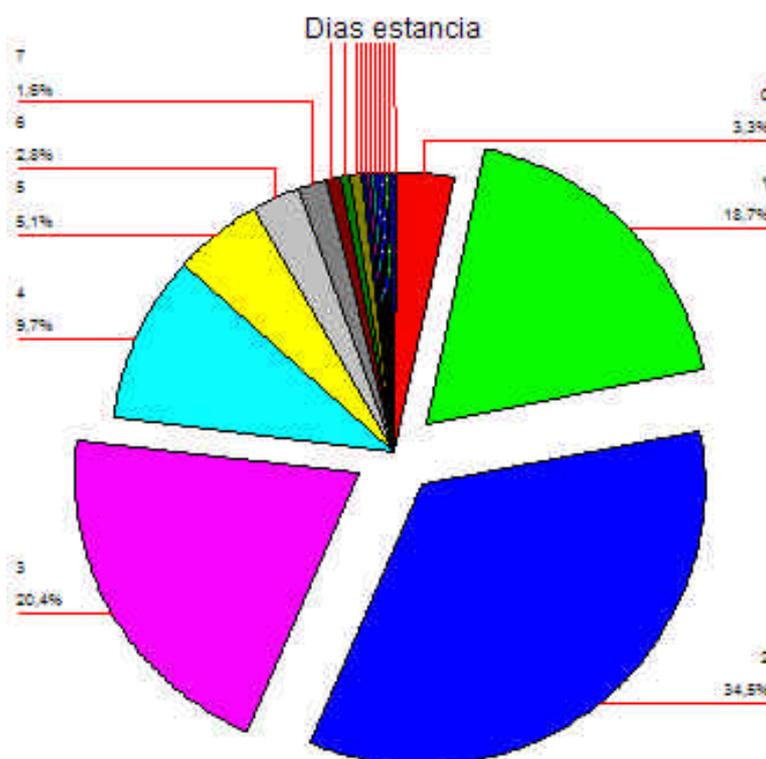
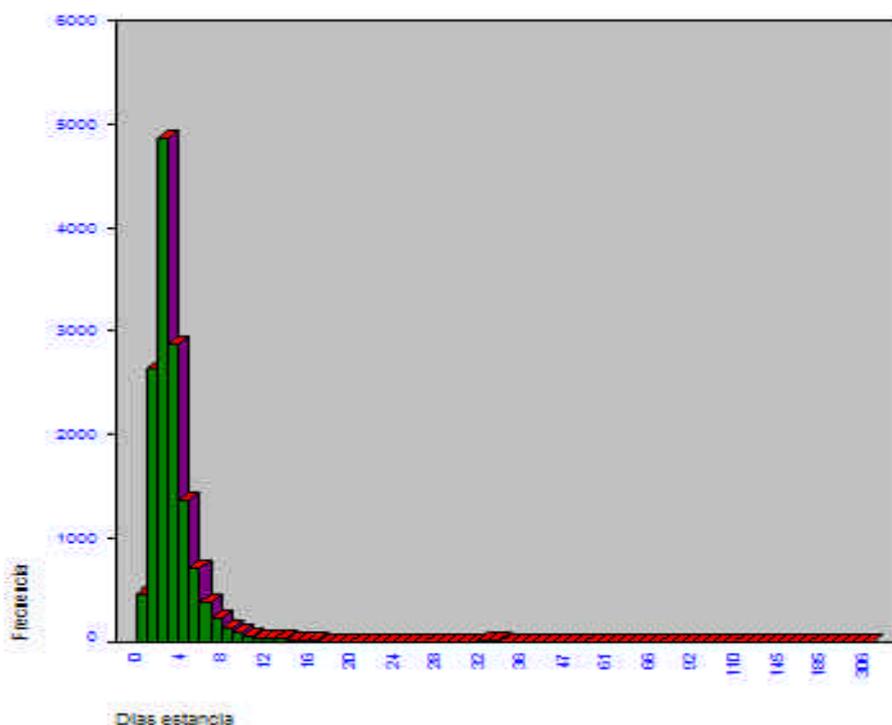


Gráfico 15. Distribución de los días de estancia.



**Gráfico 16. Frecuencia según los días de estancia.**

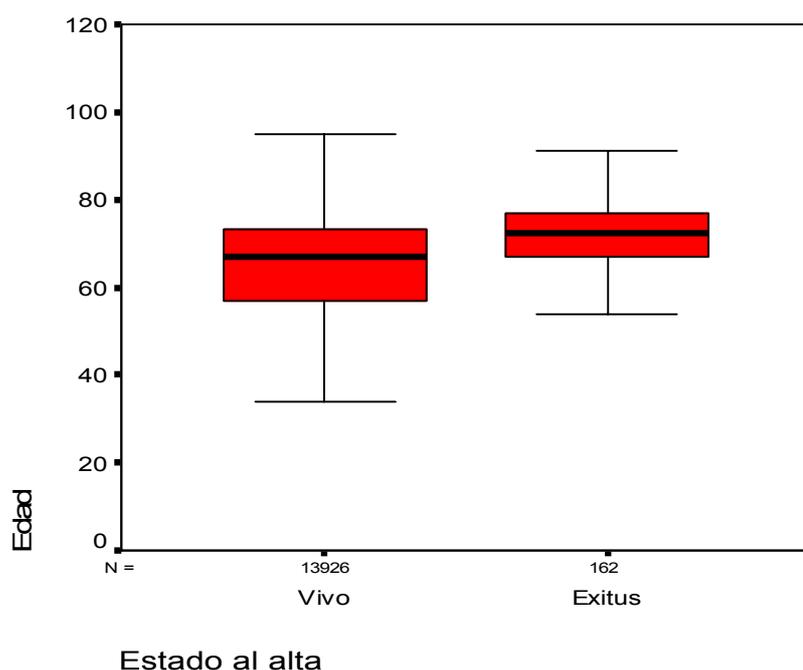
## 4.2. Resultados sobre mortalidad

### 4.2.1. Resultados del estudio univariante en relación con la mortalidad

Características de los pacientes, según el estado de vivos o fallecidos.

#### Distribución por grupos de edad:

La edad es significativamente menor en los pacientes afectados de angina inestable supervivientes que en los pacientes con angina inestable que fallecieron, presentando la edad una OR cruda para la mortalidad de 1,064 (1,047-1,082),  $p > 0,0001$ . En el gráfico 17 observamos un diagrama de cajas que refleja la distribución por edad en vivos y fallecidos.



**Gráfico 17. Distribución de la edad en vivos y fallecimiento.**

Grupos de edad	VIVOS	FALLECIMIENTO	p	OR CRUDA	INTERVALO DE CONFIANZA
< 55 años	2727 (99,7%)	9 (0,3%)	0,0001	1	
55-64 años	3290 (99,5%)	15 (0,5%)	0,44	1,381	0,60-3,16
65-74 años	4930 (98,5%)	77 (1,5%)	0,0001	4,732	2,36-9,45
75- 84 años	2710 (98,2%)	51 (1,8%)	0,0001	5,702	2,80-11,60
> 84 años	275 (96,5%)	10 (3,5%)	0,0001	11,018	4,43-27,34

**Tabla 25. Distribución de la mortalidad según la edad**

Obtenemos que los distintos grupos de edad siguen presentando diferencias significativas, de forma que existe un incremento de la mortalidad con el incremento de la edad que es lineal (gráfico 18) a partir de los 74 años, de forma que las razones de ventajas de la edad para la mortalidad en el grupo de edad de mayores de 75 años se incrementa hasta el doble y al cuádruple para los mayores de

84 años (tabla 25). En la tabla 26 están señalados los estadísticos de la mortalidad según la edad.

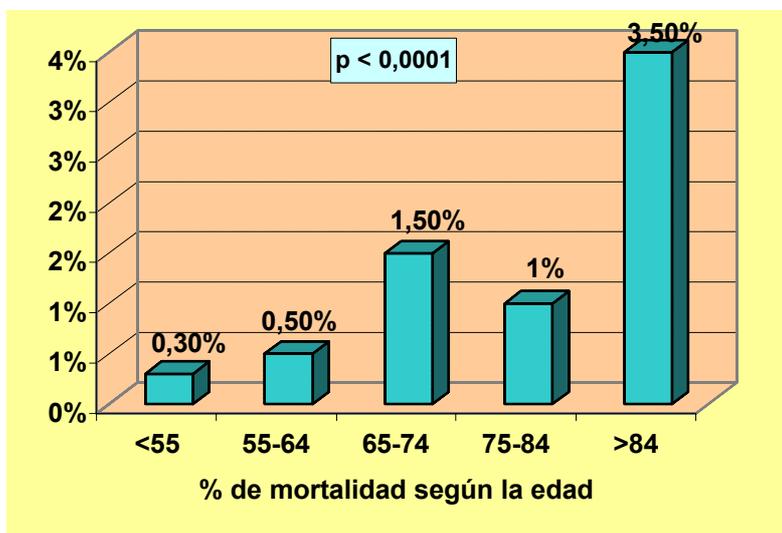


Gráfico 18. Porcentaje de Mortalidad según la edad.

VARIABLE	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT	N	Error típico de la media
Edad							
Vivos	67,00	104	19-123	64,92	11,54	13931	0,09
Fallecimiento	72,50	58	38-96	71,72	8,91	162	0,70

Tabla 26. Estadísticos de la mortalidad por edad.

☐ Distribución por sexos:

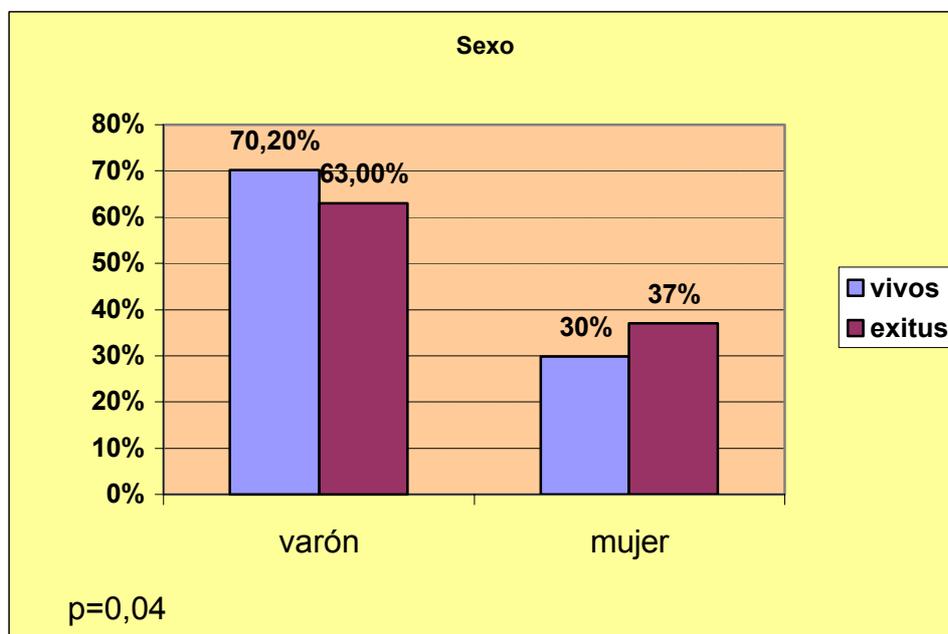
SEXO	VIVOS	FALLECIMIENTO
VARÓN	9873 (70,2%)	102 (63%)
MUJER	4149 (29,8%)	60 (37%)

Tabla 27. Distribución de la mortalidad según el sexo.

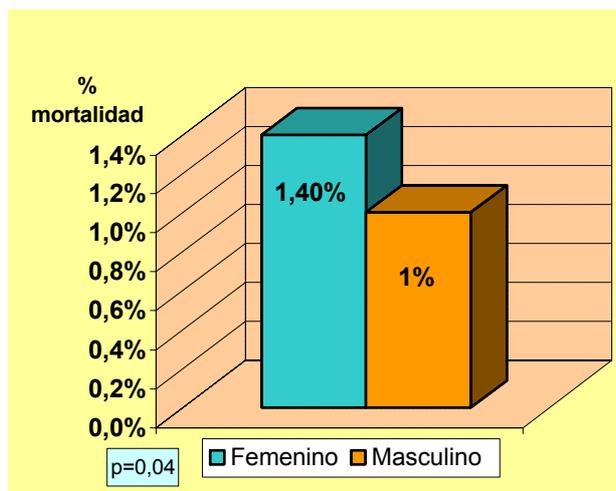
<b>p</b>	0,04
<b>OR CRUDA</b>	1,397
<b>INTERVALO CONFIANZA</b>	1,006-1,912

**Tabla 28. Estadísticas de la mortalidad según el sexo.**

En la tabla 27 observamos que de los 14096 pacientes con AI, hay un porcentaje del 63% de varones y 37% de mujeres en la mortalidad, esto indica que las mujeres con angina inestable tienen una mayor mortalidad, presentando el sexo femenino una razón de ventajas cruda para fallecer de 1,397 (1,006-1,912) con respecto a los varones,  $p=0,046$ . En el gráfico 19 tenemos la frecuencia de los sexos y en el gráfico 19 el porcentaje de mortalidad según el sexo, reflejando que las mujeres, como hemos dicho, tienen una mayor mortalidad. En el gráfico 20, lo mismo, pero con porcentaje de mortalidad. La tabla 28 señala los estadísticos de la mortalidad según el sexo.



**Gráfico 19. Frecuencia de cada sexo según el estado de vivo o fallecido.**



**Gráfico 20. Porcentaje de mortalidad según el sexo.**

□ Año de ingreso:

<b>AÑO INGRESO</b>	<b>VIVOS</b>	<b>FALLECIMIENTO</b>
1996	249 (98,8%)	3 (1,2%)
1997	987 (99,3%)	7 (0,7%)
1998	1622 (98,9%)	18 (1,1%)
1999	2405 (98,6%)	34 (1,4%)
2000	2330 (98,8%)	29 (1,2%)
2001	2746 (98,7%)	35 (1,3%)
2002	2762 (99,1%)	26 (0,9%)
2003	831 (98,8%)	10 (1,2%)

**Tabla 29. Distribución de vivos y fallecidos según el año de ingreso.**

En la tabla 29 vemos que la mortalidad no ha cambiado a lo largo de los años transcurridos, exceptuando el primer año en el que el número de casos incluidos fue menor, con una  $p=0,70$ . En el gráfico 21 observamos una curva de la mortalidad por años prácticamente lineal.

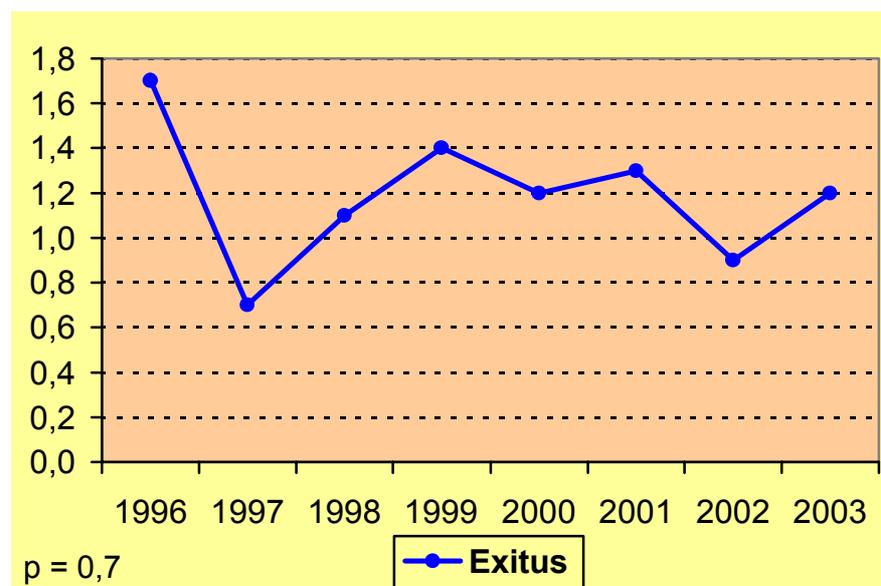


Gráfico 21. Porcentaje de mortalidad según el año.

☐ Tipo de angina:

TIPO DE ANGINA	VIVOS	FALLECIMIENTO
Inicial	793 (16,9%)	2 (3,7%)
Progresiva	541 (11,5%)	3 (5,6%)
De reposo	1417 (30,1%)	17 (30,5%)
Prolongada	1398 (29,7%)	21 (38,9%)
Variante	93 (2,0%)	0 (0,0%)
PostIAM	277 (5,9%)	9 (16,7%)
Secundaria	181 (3,9%)	2 (3,7%)

Tabla 30. Frecuencia de los distintos tipos de angina inestable, según el grupo de vivos o muertos.

En la tabla 30 observamos que la mayor mortalidad se da en los casos de angina postinfarto. Los gráficos 22 y 23 reflejan la mortalidad según los diferentes tipos de angina.

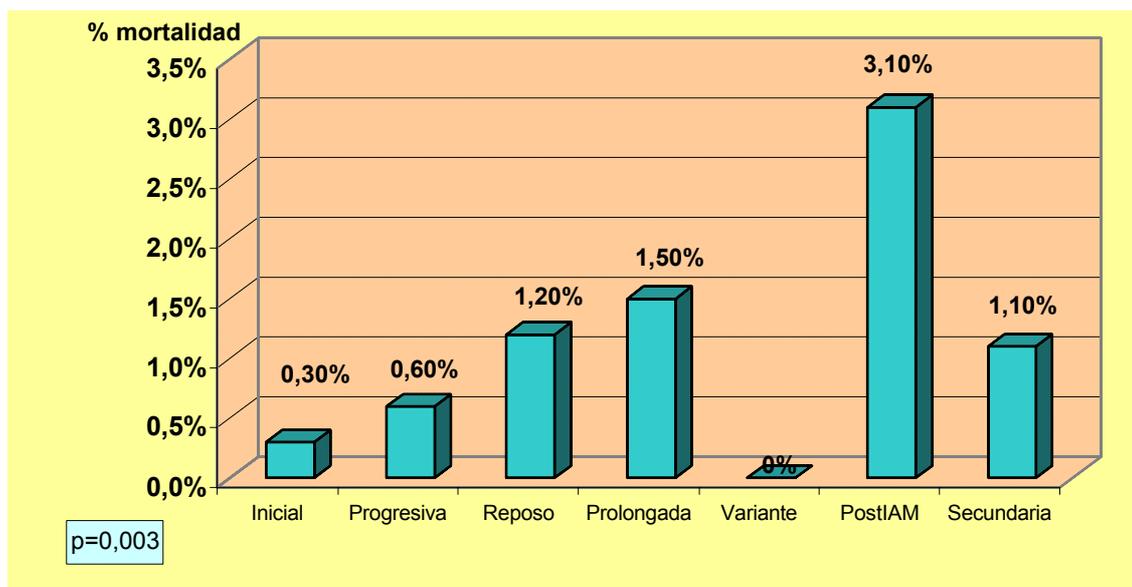


Gráfico 22. Porcentaje de mortalidad según el tipo de angina inestable.

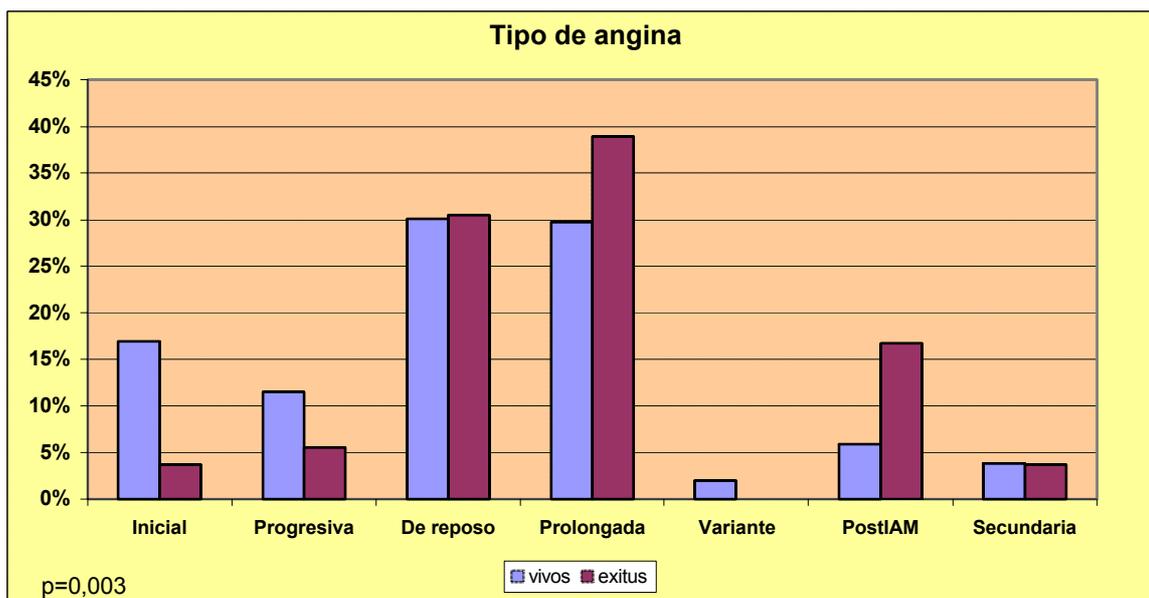


Gráfico 23. Frecuencia de cada grupo de angina inestable según el estado de vivo o fallecido.

Tipo de angina:

TIPO DE ANGINA	VIVOS	FALLECIMIENTO	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
TIPO IA	10471 (75,2%)	127 (78,4%)	0,836	0,958	0,638-1,437
TIPO IB	821 (5,9%)	4 (2,5%)	0,074	0,402	0,148-1,090
TIPO IC	38 (0,3%)	2 (1,2%)	0,045	4,339	1,036-18,181
TIPO II	2496 (17,9%)	29 (17,9%)	0,997	0,0001	

**Tabla 31. Tipo de angina en vivos y fallecidos (p=0,042).**

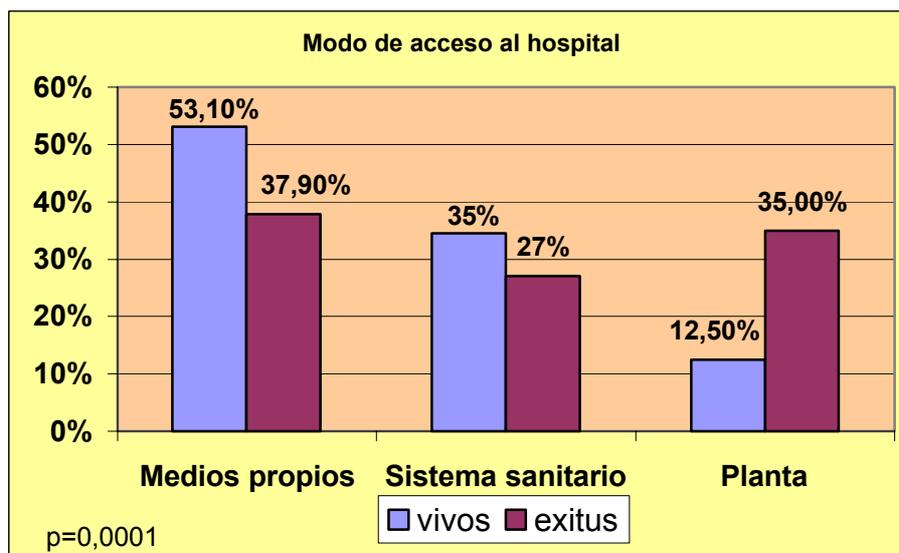
Como vemos en la tabla 31, los pacientes con angina tipo IC tienen una mayor mortalidad, teniendo los pacientes con este tipo de angina una razón de ventajas para fallecer de 4,439 con respecto a los que no la tienen,  $p=0,045$ .

Modo de acceso al primer hospital:

MODO ACCESO	VIVOS	FALLECIMIENTO
Medios propios	7005 (53,1%)	53 (37,9%)
Sistema sanitario	4547 (34,5%)	38 (27,1%)
Procede de planta	1646 (12,5%)	49 (35,0%)

**Tabla 32. Modo de acceso al hospital en vivos y fallecidos.**

En la tabla 32 y en el gráfico 24 se comparan el modo de acceso al primer hospital en vivos y fallecidos; los pacientes que proceden de planta tienen una mayor mortalidad, siendo la menor mortalidad en los pacientes que han acudido al hospital por medios propios.



**Gráfico 24. Frecuencia del modo de acceder al hospital según el estado de vivo o fallecido.**

Diagnóstico previo isquémico:

ISQUEMIA PREVIA	VIVOS	FALLECIMIENTO
NO	5256 (39,5%)	28 (19,3%)
SI	8039 (60,5%)	117 (80,7%)

**Tabla 33. Diagnóstico de isquemia previa en vivos y fallecimiento.**

Observamos en la tabla 33 y en el gráfico 25 que la isquemia previa es mucho más frecuente en los fallecidos, por tanto la mortalidad es inferior en los pacientes sin diagnóstico isquémico previo, presentando la isquemia previa una razón de ventajas cruda o no ajustada para la mortalidad de 2,732 con respecto a los que no tienen isquemia previa, p=0,0001.

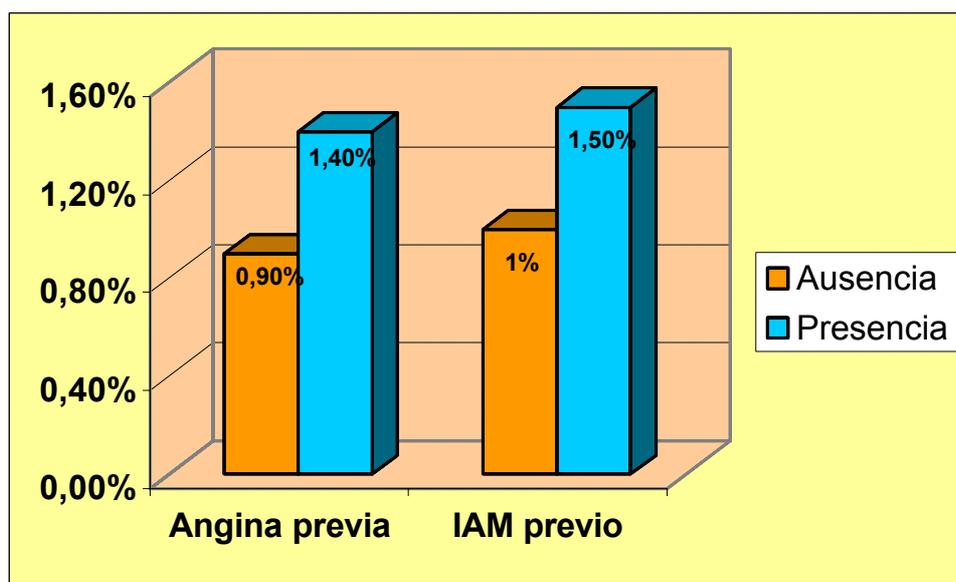
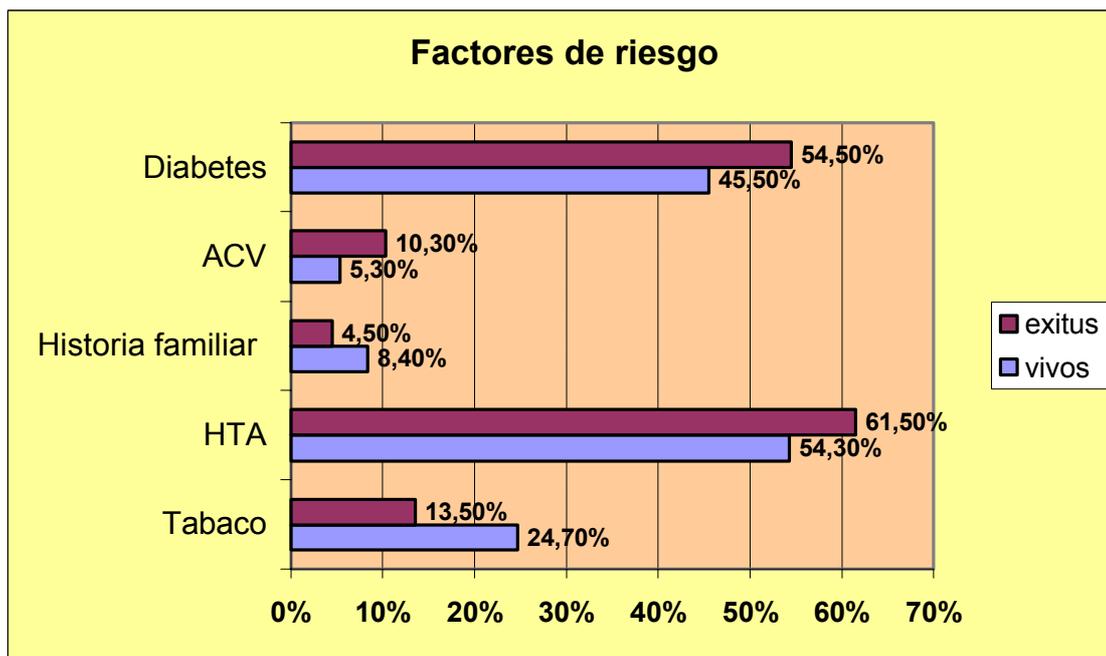


Gráfico 25. Porcentaje de mortalidad según el diagnóstico de isquemia previa.

☐ Factores de riesgo cardiovasculares:

FACTORES RCV	VIVOS	FALLECIMIENTO	P (sig)	OR CRUDA	Intervalo confianza
Tabaco	3359 (24,7%)	21 (13,5%)	0,0001	0,474	0,299-0,752
Exfumador	3599 (26,55)	35 (22,4%)	0,25		
HTA	7391 (54,3%)	96 (61,5%)	0,07		
Colesterol	5668 (41,7%)	62 (39,7%)	0,62		
Diabetes	3821 (45,5%)	85 (54,5%)	0,0001	3,064	2,231-4,208
ACV	715 (5,3%)	16 (10,3%)	0,0001	2,059	1,221-3,473
Historia familiar	1149 (8,4%)	7 (4,5%)	0,07		

Tabla 34. Frecuencia de cada factor de riesgo cardiovascular según los grupos de vivos o fallecidos.



**Gráfico 26. Frecuencia de los diferentes factores de riesgo que son significativos, según el estado de vivo o fallecido.**

En la tabla 34 observamos cómo variables significativas el tabaco, la diabetes y el accidente cerebrovascular. En el gráfico 26, la frecuencia de los estos factores, y en el gráfico 27, el porcentaje de mortalidad según estos factores más significativos.

El no fumar tabaco es una variable que se asocia a una mayor mortalidad, presentando el ser no fumador una razón de ventajas para fallecer de 0,474 con respecto a los fumadores, es decir que la mortalidad de los fumadores es prácticamente la mitad de los no fumadores.

Los pacientes con antecedentes de diabetes con angina inestable tienen una mayor mortalidad, presentando la diabetes una razón de ventajas de 3,064 con respecto a los pacientes no diabéticos.

Los pacientes con historia de accidente cerebrovascular tienen una mayor mortalidad, presentando el ACV una razón de ventajas cruda para fallecer de 2,059 con respecto a los que no lo presentan.

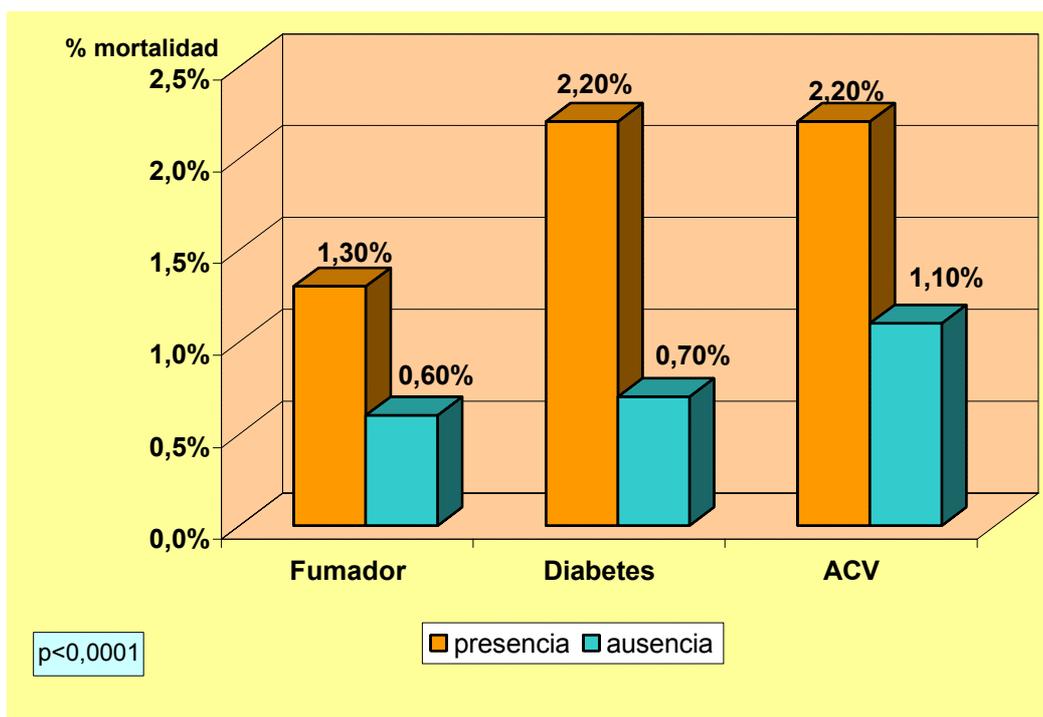


Gráfico 27. Porcentaje de mortalidad según los factores de riesgo que son significativos.

☐ Técnicas diagnósticas previas:

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	VIVOS	FALLECIMIENTO	p
Ecocardiografía	4457 (32,8%)	72 (46,2%)	0,0001
Test de esfuerzo	2997 (22,0%)	28 (17,9%)	0,22
Coronariografía	3631 (26,7%)	45 (28,8%)	0,54
Isótopos	565 (4,2%)	5 (3,2%)	0,55

Tabla 35. Técnicas diagnósticas previas y mortalidad.

En la tabla previa (tabla 35) observamos que las técnicas diagnósticas previas no son significativas para la mortalidad, excepto la ecocardiografía.

- ❑ Técnicas terapéuticas previas:

TÉCNICAS TERAPÉUTICAS	VIVOS	FALLECIMIENTO	p
Angioplastia	100 (9,8%)	4 (4,8%)	0,12
Angioplastia-stent	508 (7,1%)	3 (3,6%)	0,21
Injerto aortocoronario	799 (5,9%)	13 (8,3%)	0,19
Cirugía vascular	66 (0,9%)	1 (1,2%)	0,78

**Tabla 36. Técnicas terapéuticas según mortalidad**

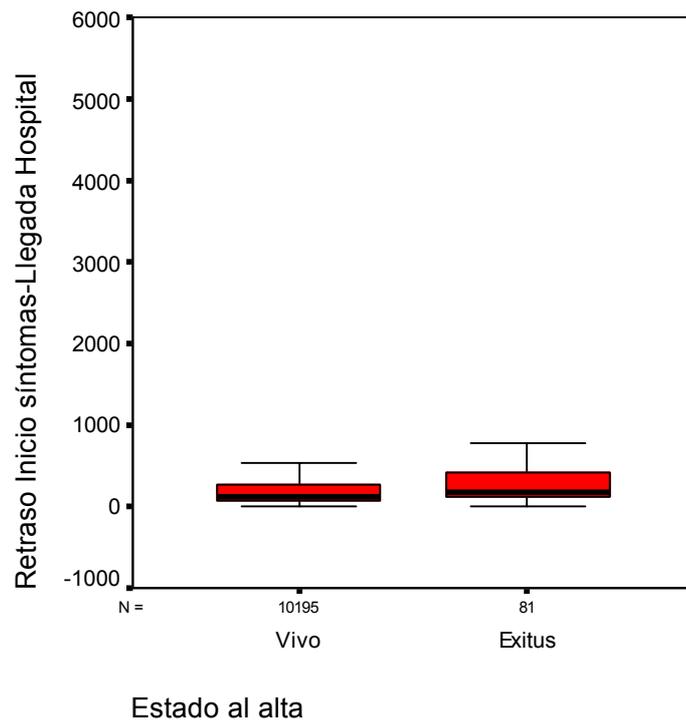
Ninguna de las técnicas terapéuticas previas realizadas (tabla 36) es significativa para la mortalidad.

- ❑ Evolución: a continuación se exponen los retrasos desde que el paciente presenta síntomas hasta que llega al hospital y desde que llega al hospital hasta que ingresa en la UCI y su asociación con la mortalidad (tabla 37 y gráficos 28 y 29), así como los estadísticos de los retrasos (tabla 38) y de la estancia (tabla 39).

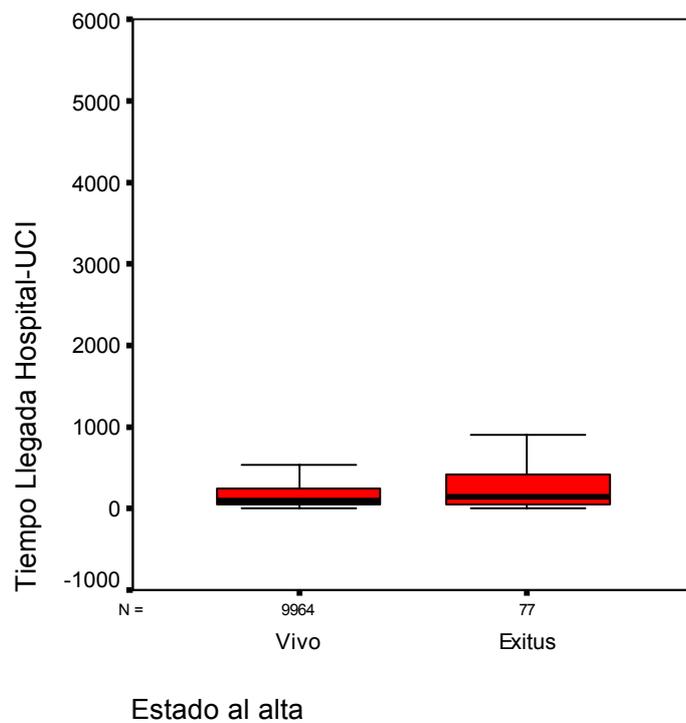
- ◆ Tiempos de retraso

	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT	N	Error
<b>Retraso inicio síntomas-llegada hospital</b>							
Vivos	132	5600	0-5600	252,82	431,30	10195	4,27
Fallecimiento	180	2914	0-2914	393,07	566,486	81	62,94

**Tabla 37. Retrasos según mortalidad**



**Gráfico 28. Valoración del retraso desde el inicio de síntomas coronarios hasta la llegada al hospital, según el estado de vivo o fallecido.**



**Gráfico 29. Valoración del tiempo desde que el paciente llega al hospital hasta que ingresa en la UCI.**

	N	Media ±desviación típica	Error típico de la media
<b>Tiempo llegada hospital-UCI</b>			
Vivos	9964	211,02 ± 318,98	3,19
Fallecimiento	77	362,39 ± 616,89	70,30
<b>Tiempo llegada hospital-ECG</b>			
Vivos	8942	35,10 ± 148,62	1,57
Fallecimiento	64	51,70 ± 182,03	22,75

**Tabla 38. Estadísticos de los retrasos**

VARIABLES	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>Días de estancia</b>					
Vivos	2,00	363	0-363	3,15	7,32
Fallecimiento	3,00	80	0-80	5,57	9,49

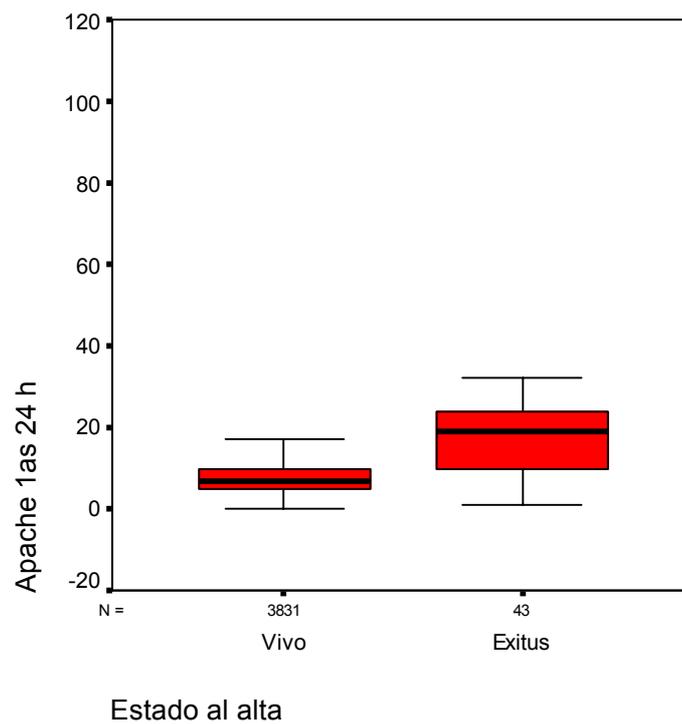
**Tabla 39. Estadísticos de los días de estancia.**

Nivel de gravedad:

- ◆ APACHE II: en la tabla 40 y gráfico 30 se indican los estadísticos según el nivel de gravedad por APACHE y un diagrama de cajas que refleja los grados de APACHE y su asociación con la mortalidad.

	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT	N	Error típico de la media
<b>APACHE</b>							
Vivos	7	99	0-99	8,69	7,28	8557	0,02
Fallecimiento	19	98	1-99	19,63	17,10	65	0,25

**Tabla 40. Estadísticos según el grado de APACHE.**



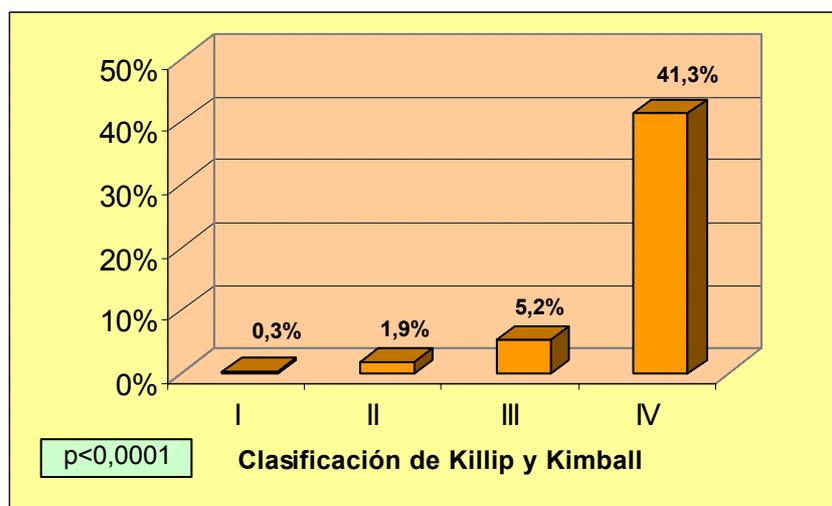
**Gráfico 30. Frecuencia de los grados de APACHE II según el estado de vivo o fallecido.**

◆ Killip y Kimball:

Killip	VIVOS	FALLECI- MIENTO	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
Killip 1	11641 (86,1%)	31 (20,0%)	0,0001	1	
Killip 2	1211 (9%)	24 (15,5%)	0,0001	7,442	4,354-12,722
Killip 3	570 (4,2%)	31 (20%)	0,0001	20,423	12,327-33,836
Killip 4	98 (0,7%)	69 (44,5%)	0,0001	264,394	165,561-422,227

**Tabla 41. Clasificación de Killip y Kimball en vivos y fallecidos.**

En la tabla 41 observamos que la clasificación de Killip y Kimball es estadísticamente significativa para la mortalidad en los pacientes con angina inestable, queda reflejado en el gráfico 31.

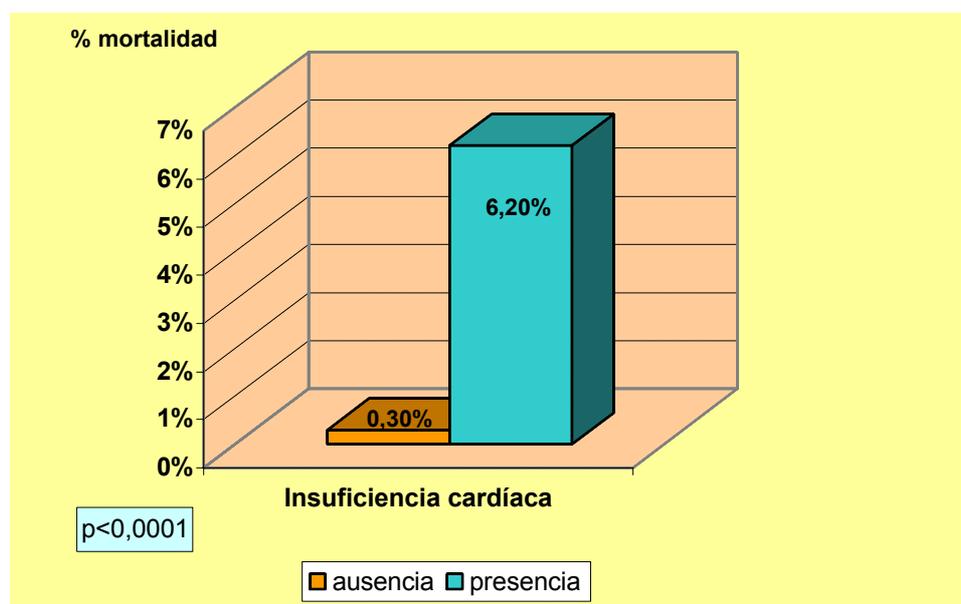


**Gráfico 31. Mortalidad de los pacientes según el estadio de la clasificación de Killip y Kimball.**

- ◆ Insuficiencia cardiaca: (considerando 0 como ausencia de insuficiencia cardiaca y 1 presencia de insuficiencia cardiaca).

Killip	VIVOS	FALLECI MIENTO	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
0	11641 (86,1%)	31 (20,0%)	0,0001		
1	1879 (13,9%)	124 (80%)		24,781	16,666-36,843

**Tabla 42. Clasificación de insuficiencia cardiaca en vivos y fallecidos.**



**Gráfico 32. Porcentaje de mortalidad según el desarrollo o no de insuficiencia cardiaca.**

Observamos que los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca tienen una mayor mortalidad, presentando la insuficiencia cardiaca una razón de ventajas para fallecer de 24,781 con respecto a la ausencia de insuficiencia cardiaca (tabla 42 y gráfico 32).

◆ TIMI

TIMI	VIVOS	FALLECIMIENTO
TIMI 0	252 (7,2%)	0 (0%)
TIMI 1	867 (24,9%)	6 (16,7)
TIMI 2	1343 (38,5%)	7 (19,4%)
TIMI 3	815 (23,4%)	16 (44,4%)
TIMI 4	196 (5,6%)	7 (19,4%)
TIMI 5	14 (0,4%)	0 (0%)
TIMI 6	1 (0%)	0 (0%)

**Tabla 43. TIMI en vivos y fallecimiento. P< 0,0001.**

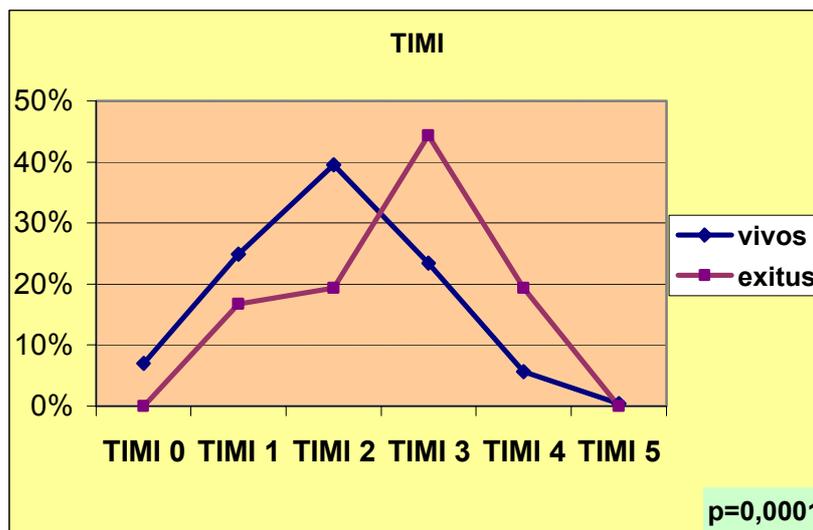
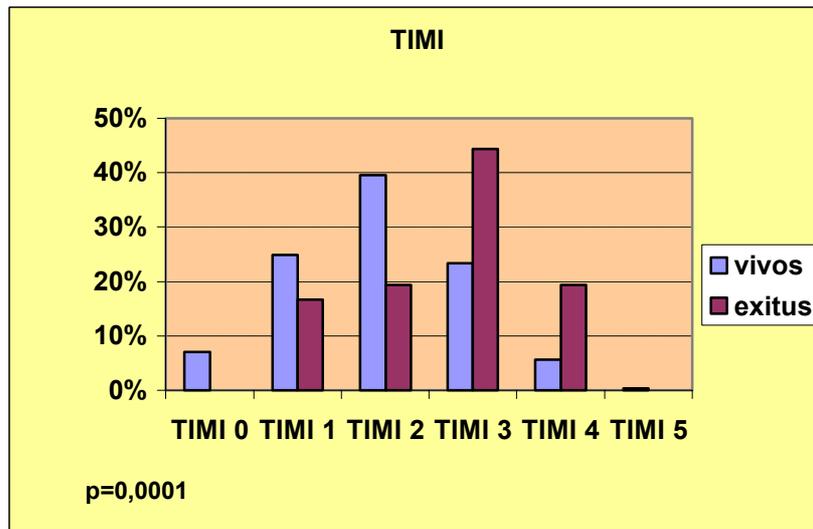
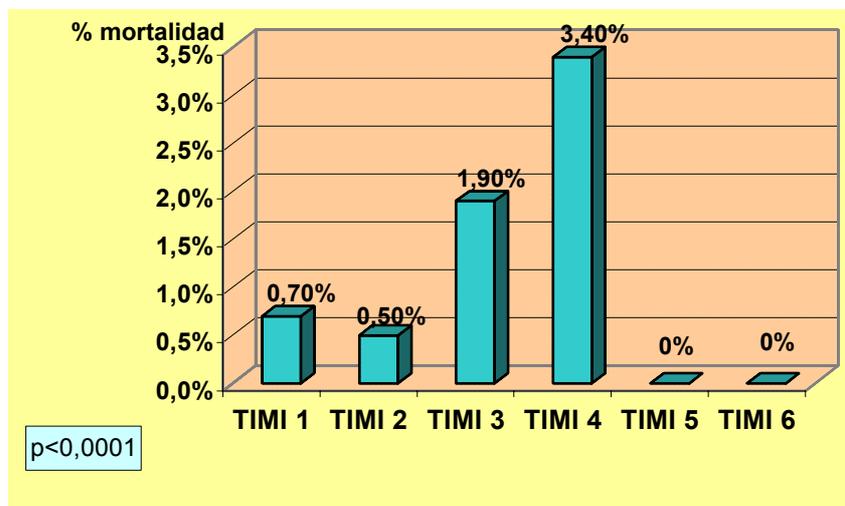


Gráfico 33. Frecuencia de los tipos de TIMI según el estado de vivo o fallecido.



**Gráfico 34. Mortalidad según el TIMI.**

Como vemos en la tabla 43 y en los gráficos 33 y 34, la escala de riesgo TIMI es estadísticamente significativa para la mortalidad, teniendo una mayor mortalidad aquellos con un TIMI de 4, y los TIMI 5 y 6 nula mortalidad. Los estadísticos del TIMI cuantitativo se reflejan en la tabla 44, y la mortalidad según el grado de TIMI en la tabla 45. En el gráfico 35 observamos un diagrama de cajas que pone de manifiesto la asociación de la mortalidad con el grado de TIMI.

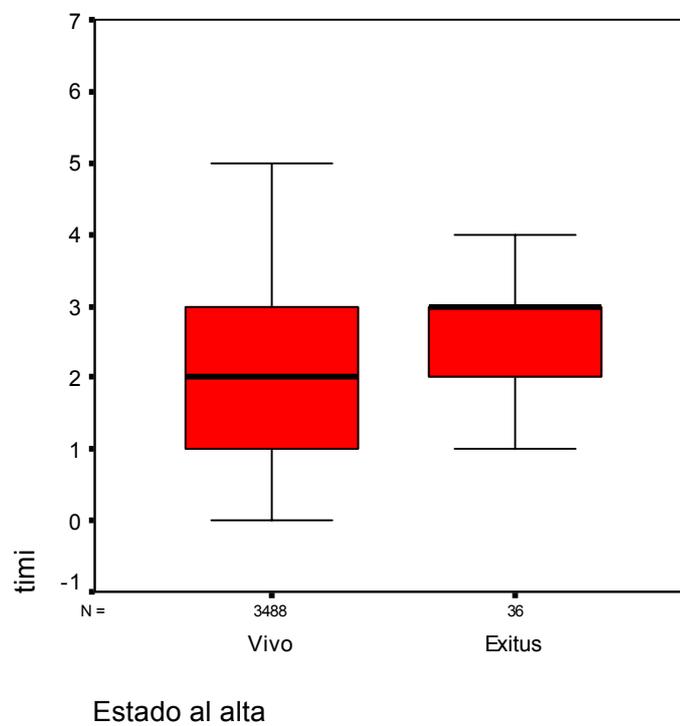
◆ TIMI cuantitativo

TIMI cuantitativo	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
	0,0001	1,995	1,415-2,703

**Tabla 44. Estadísticos según el TIMI.**

	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>TIMI</b>					
Vivos	2	6	0-6	1,97	1,018
Fallecimiento	3	3	1-4	2,67	0,986

**Tabla 45. Mortalidad según el TIMI.**



**Gráfico 35. Nivel de TIMI según el estado de vivo o fallecido.**

Complicaciones:

COMPLICACIONES	VIVOS	FALLECIMIENTO	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS</b>					
Fracaso cardiaco Derecho	49 (0,4%)	4 (2,6%)	0,0001	7,277	2,594-20,418
Taponamiento cardiaco	5 (0%)	3 (1,9%)	0,0001	53,310	12,628-225,049
HTA sistémica severa	428 (3,1%)	7 (3,5%)	0,34		
Shock cardiogénico	147 (1,1%)	98 (62,8%)	0,0001	154,621	107,540-222,313
<b>COMPLICACIONES ELÉCTRICAS</b>					
Fibrilación ventricular primaria	45 (0,6%)	13 (15,7%)	0,0001	29,359	15,167-56,834
Fibrilación ventricular secundaria	51 (0,4%)	19 (11,7%)	0,0001	109,805	36,057-334,389
TV sostenida	59 (0,4%)	9 (5,8%)	0,0001	14,051	6,839-28,865
TV en salvas	68 (0,9%)	6 (7,2%)	0,0001	8,126	3,423-19,287
Taquiarritmias SPV	668 (4,9%)	34 (21,8%)	0,0001	5,395	3,660-11,895
TS			0,0001	18,346	10,792-31,189
Bradiarritmias	280 (2,1%)	21 (13,5%)	0,0001	7,399	4,603-11,895
BAVAG	129 (0,9%)	13 (8,3%)	0,0001	9,493	5,243-17,187
TCIV agudo	71 (0,5%)	2 (1,3%)	0,194		

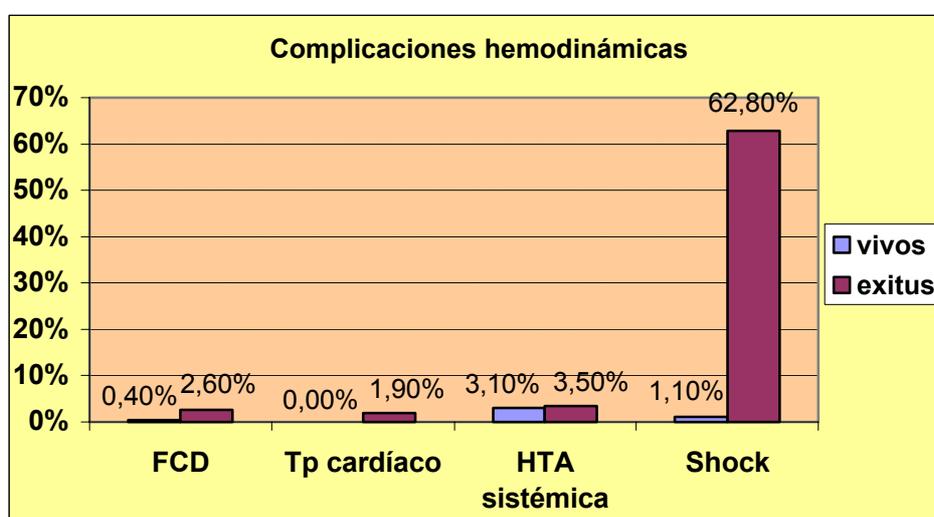
COMPLICACIONES	VIVOS	FALLECIMIENTO	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>COMPLICACIONES CLÍNICAS</b>					
Angina de difícil control	1758 (12,9%)	63 (40,4%)	0,001	2,474	0,602-10,178
IAM	42 (0,3%)	14 (9%)	0,001	1,495	1,086-2,058
Pericarditis	40 (0,3%)	0 (0%)	0,491		
Proceso Infeccioso	141 (1%)	17 (10,9%)	0,0001	11,673	6,869-19,837
TEP	0 (0%)	0,6% <sup>(1)</sup>	0,0001		
Embolismo sistémico	10 (0,1%)	2 (1,3%)	0,0001	17,648	3,835-81,214
Encefalopatía anóxica	11 (0,1%)	7 (4,5%)	0,0001	58,033	22,192- 151,759
Intolerancia psíquica	175 (1,3%)	4 (2,6%)	0,16		
<b>COMPLICACIONES MECÁNICAS</b>					
Insuficiencia mitral	22 (0,2%)	3 (1,9%)	0,0001	12,10	3,58-40,85

**Tabla 46. Complicaciones y mortalidad. (TV: taquicardia ventricular, SPV: supraventricular, BAVAG: bloqueo auriculoventricular agudo, TCIV: trastorno de la conducción intraventricular, TEP: tromboembolismo pulmonar).**

En la tabla 46 y en los gráficos 36, 37 y 38 se refleja la frecuencia de las diferentes complicaciones en relación con vivos o fallecidos.

Dentro de las complicaciones hemodinámicas se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas ellas excepto la HTA sistémica severa; también en todas las complicaciones eléctricas excepto la disociación electromecánica; y en todas las complicaciones clínicas excepto la pericarditis; de las complicaciones mecánicas no resultaron significativas la rotura septal, la rotura de pared libre así como ninguna de las complicaciones secundarias a técnicas y a drogas.

Los pacientes fallecidos se asocian a más complicaciones eléctricas y a más complicaciones clínicas, como vemos el gráfico 36.



**Gráfico 36. Frecuencia de las complicaciones hemodinámicas, según vivos o fallecidos.**

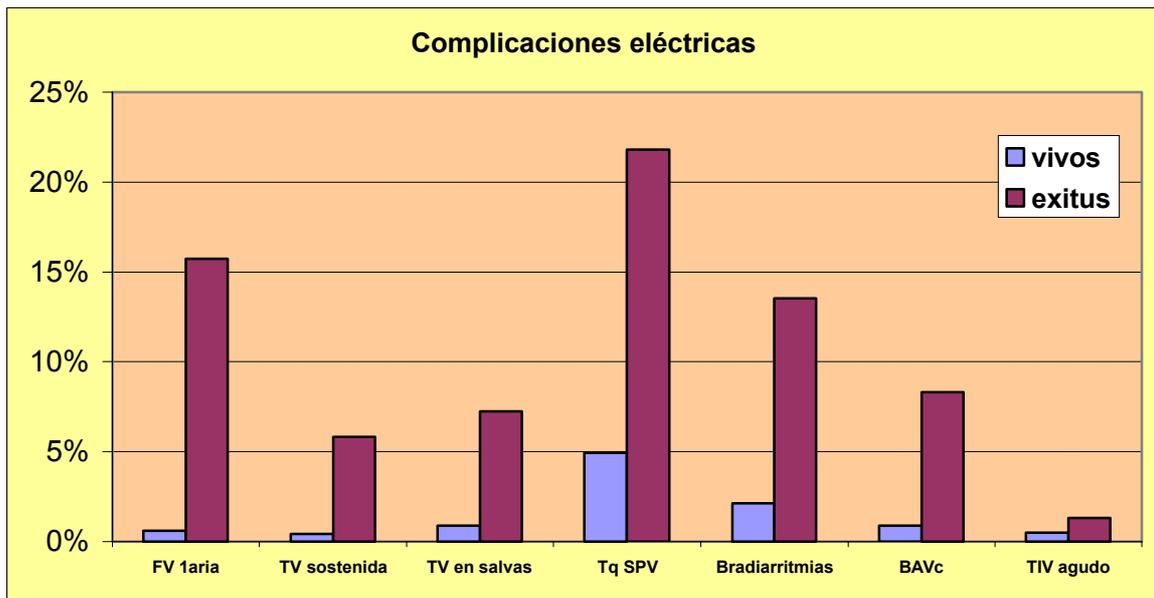


Gráfico 37. Frecuencia de las complicaciones eléctricas según vivos o fallecidos.

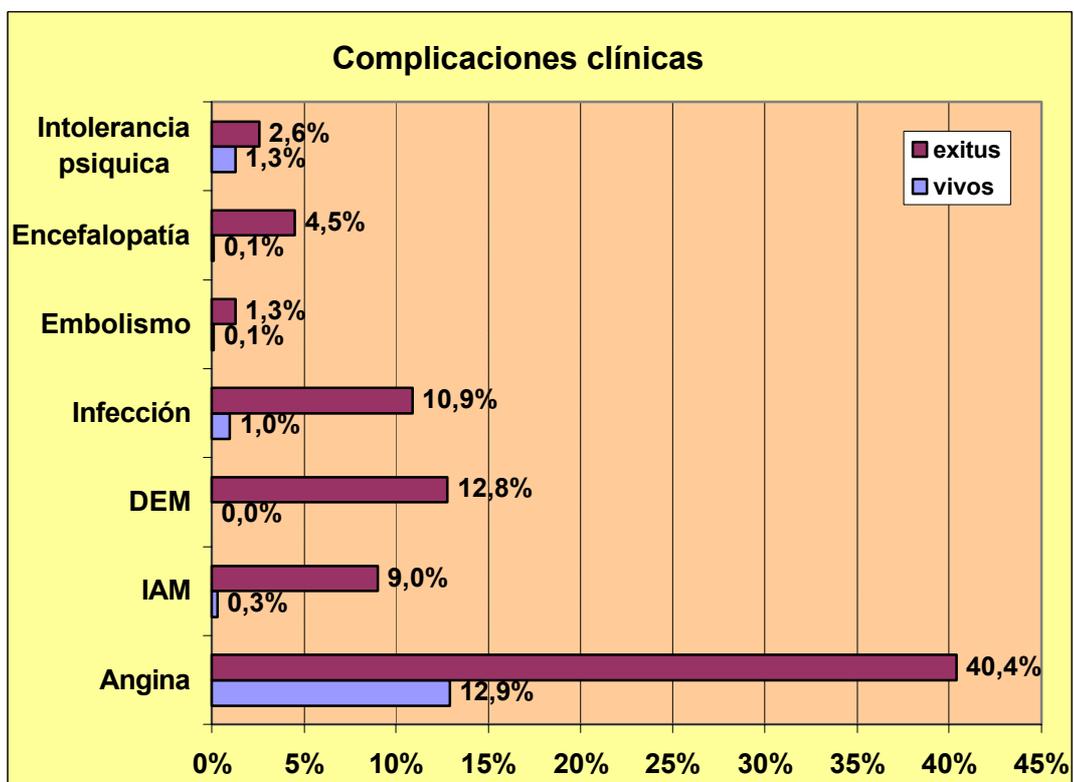
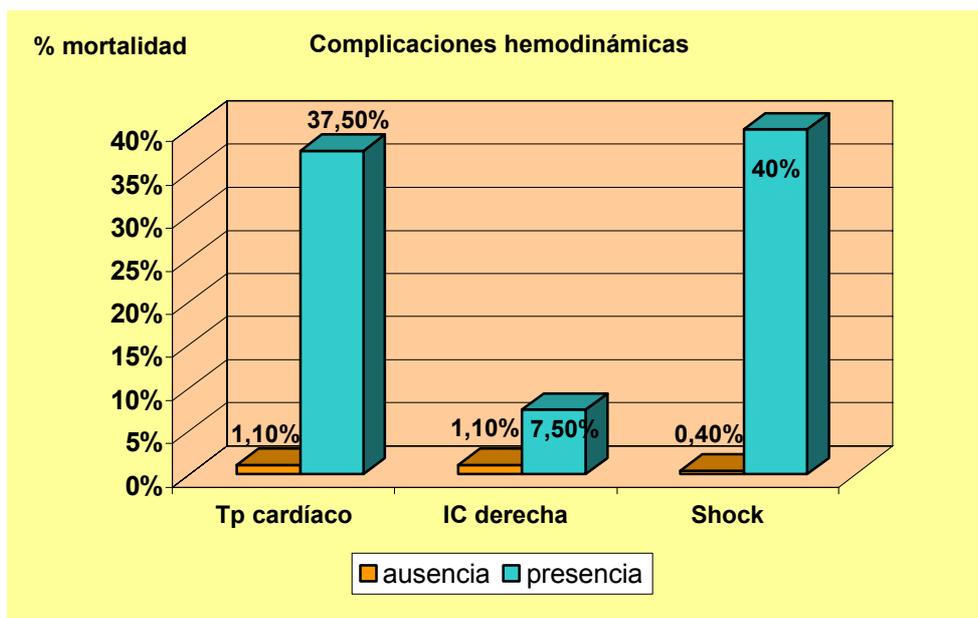
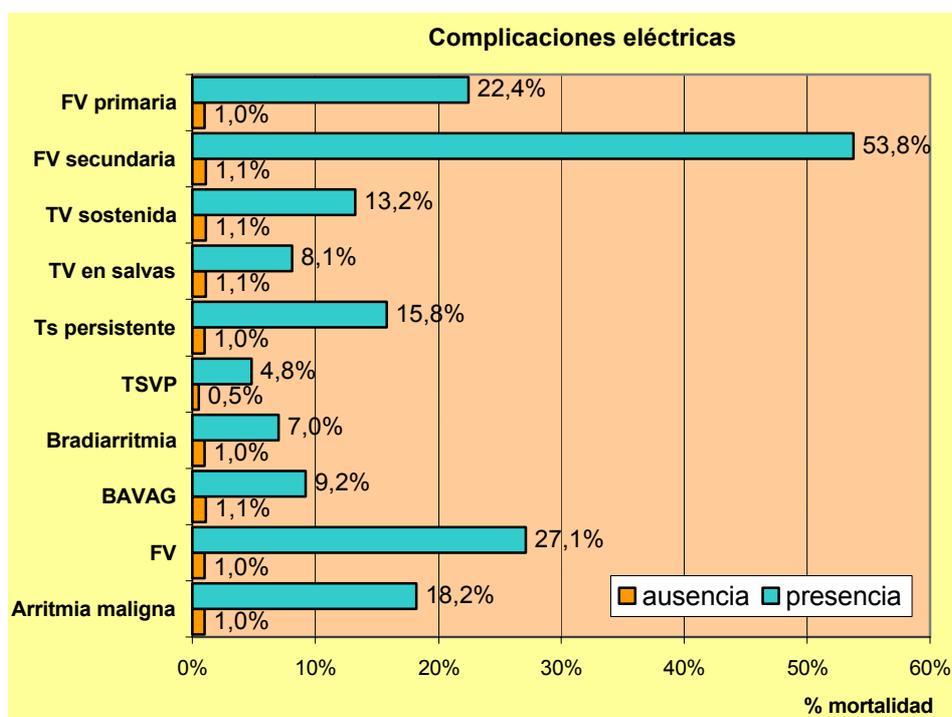


Gráfico 38. Frecuencia de las complicaciones clínicas según vivos o fallecidos.



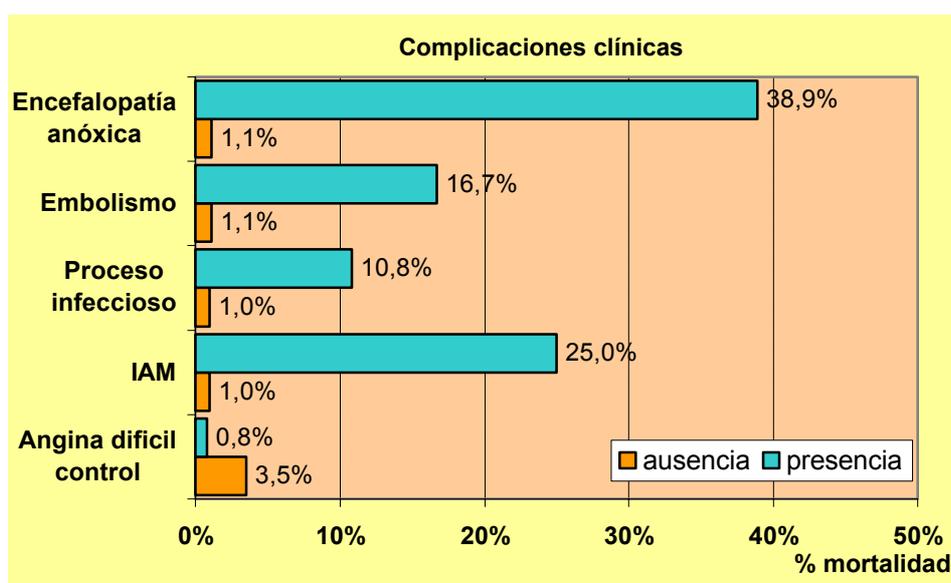
**Gráfico 39. Mortalidad de los pacientes según las complicaciones hemodinámicas que presentan.**

En el gráfico 39 se refleja que tienen taponamiento cardíaco, IC (insuficiencia cardíaca derecha) y shock, presentan una mayor mortalidad con respecto a los que no la tienen.



**Gráfico 40. Mortalidad de los pacientes según las complicaciones eléctricas.**

En el gráfico 40 se refleja que los pacientes que presentan como complicación eléctrica FV primaria, secundaria, TV (taquicardia ventricular) sostenida o en salvas, Ts (taquicardia sinusal persistente), TSPV (taquicardia supraventricular), bradiarritmia, BAVAG, o una arritmia maligna, tienen una mayor mortalidad respecto a los que no presentan estas complicaciones.



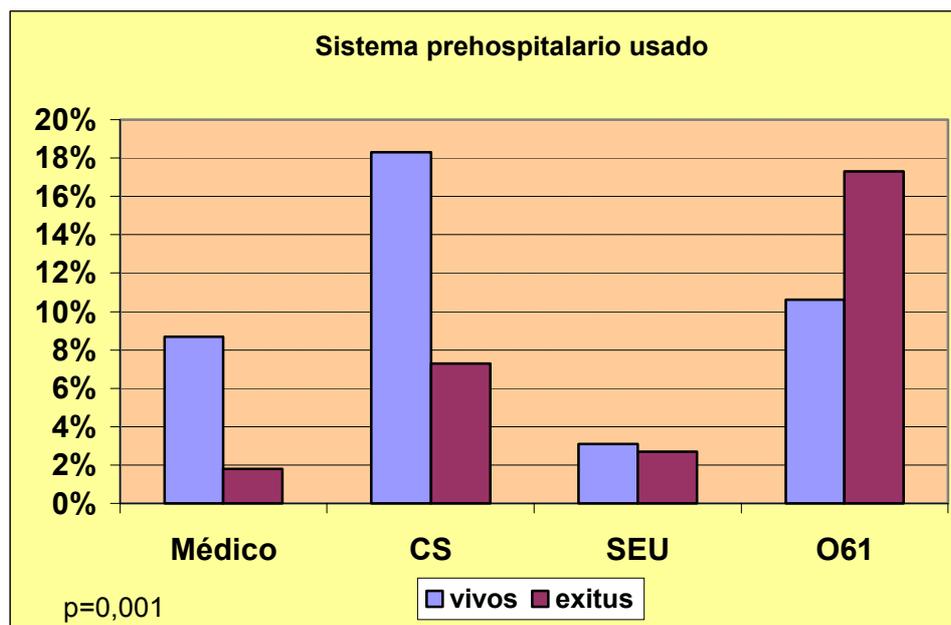
**Gráfico 41. Mortalidad de los pacientes según las complicaciones clínicas.**

En el gráfico 41 se refleja que se complican con encefalopatía anóxica, el embolismo, proceso infeccioso, IAM o angina de difícil control, tienen una mayor mortalidad con respecto a los que no las tienen.

❑ Sistema prehospitalario usado:

SISTEMA PREHOSPITALARIO	VIVOS	FALLECIMIENTO
Centro de Salud	2252 (18,3%)	8 (7,3%)
SEU	387 (3,1%)	3 (2,7%)
Servicio 061	1303 (10,6%)	19 (17,3%)
Otro sistema	190 (1,5%)	3 (2,7%)
Médico	1077 (8,7%)	2 (1,8%)

**Tabla 47. Sistema prehospitalario usado en vivos y fallecimiento.**



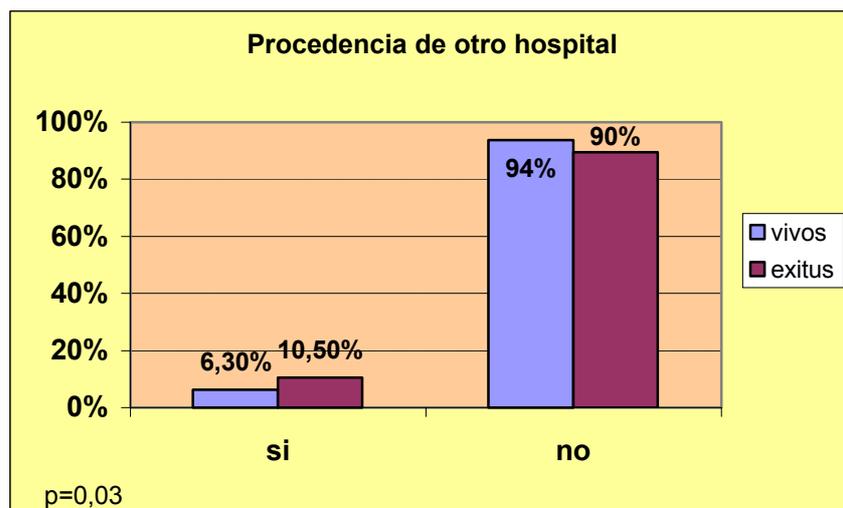
**Gráfico 42. Frecuencia del sistema prehospitalario usado según el estado de vivo o fallecido.**

Según el sistema prehospitalario usado, podría deducirse que los pacientes atendidos por el servicio 061 fueron aquellos de mayor morbilidad, por lo que al analizar esta variable el resultado es una mayor mortalidad (tabla 47 y gráfico 42).

Procedencia de otro hospital:

PROCEDENCIA	VIVOS	FALLECIMIENTO
SI	884 (6,3%)	17 (10,5%)
NO	13048 (93,7%)	145 (89,5%)

**Tabla 48. Procedencia de otro hospital en vivos y fallecidos.**



**Gráfico 43. Frecuencia de la procedencia de otro hospital según el estado de vivo o fallecido.**

La mayoría de los pacientes no procedían de otro hospital, de forma significativa ( $p < 0,05$ ), entre los pacientes que proceden de otro hospital predominan los fallecidos (tabla 48 y gráfico 43).

Tratamiento prehospitalario usado:

TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO	VIVOS	FALLECIMIENTO	P
NTG sl	4145 (47,8%)	27 (37,5%)	0,08
AAS	1756 (20,2%)	13 (18,1%)	0,64
ECG	2766 (31,9%)	22 (30,6%)	0,80
Vía venosa	1656 (19,1%)	19 (26,4%)	0,11
Tto iv	1228 (14,2%)	15 (20,8%)	0,10
Monitorización	1161 (13,4%)	13 (18,1%)	0,24
Desfibrilación	31 (0,4%)	1 (1,4%)	0,14
Inyección im	47 (0,8%)	0 (0,0%)	0,54

**Tabla 49. Tratamiento prehospitalario usado.**

La variable tratamiento prehospitalario usado no resultó estadísticamente significativa para la mortalidad (tabla 49).

□ Técnicas diagnósticas empleadas:

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	VIVOS	FALLECIMIENTO	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>Ecocardiografía</b>	2258 (16,6%)	66 (42,3%)	0,0001	3,683	2,672-5,076
<b>Catéter Swan-Ganz</b>	52 (0,5%)	15 (9,6%)	0,0001	27,715	15,242-50,394
<b>Coronariografía</b>	2536 (18,6%)	46 (29,5%)	0,001	1,824	1,290-2,581
<b>Isótopos</b>	38 (0,3%)	0 (0%)	0,50		
<b>EEF</b>	0%	0%	0,85		
<b>TAC</b>	67 (0,5%)	9 (5,8%)	0,0001	12,366	6,052-24,266

**Tabla 50. Técnicas diagnósticas empleadas en vivos y fallecidos. (EEF: estudio electrofisiológico, TAC: tomografía axial computerizada).**

Respecto a los medios diagnósticos empleados, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los vivos y los fallecimientos en los pacientes a los que se realizó prueba de perfusión miocárdica con isótopos y estudio electrofisiológico (decir que solo se realizó a tres pacientes). Las técnicas más empleadas fueron la ecocardiografía y la coronariografía.

En la tabla 50 y en el gráfico 44 se presentan la frecuencia de cada técnica empleada en vivos y fallecimiento.

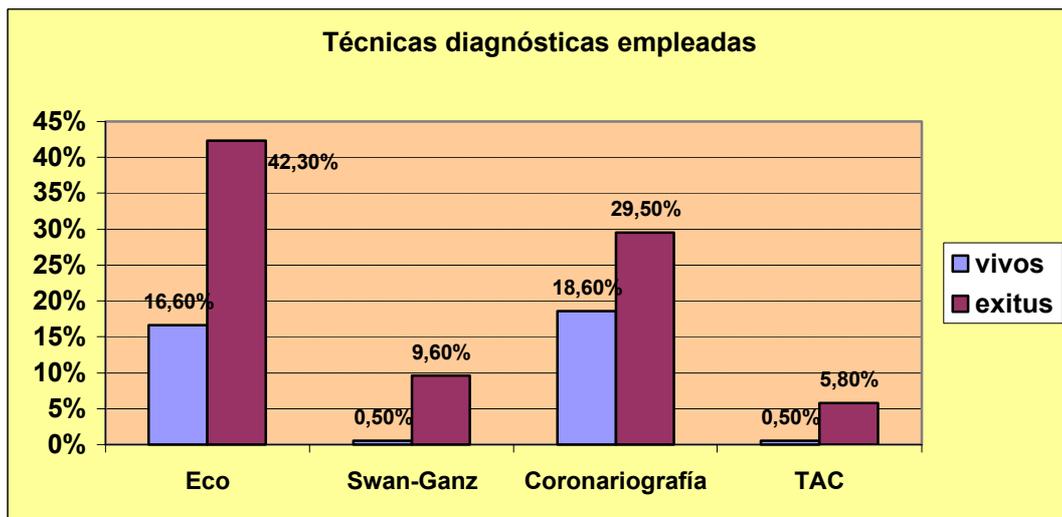


Gráfico 44. Frecuencia de cada técnica diagnóstica empleada según el estado de vivo o fallecido.

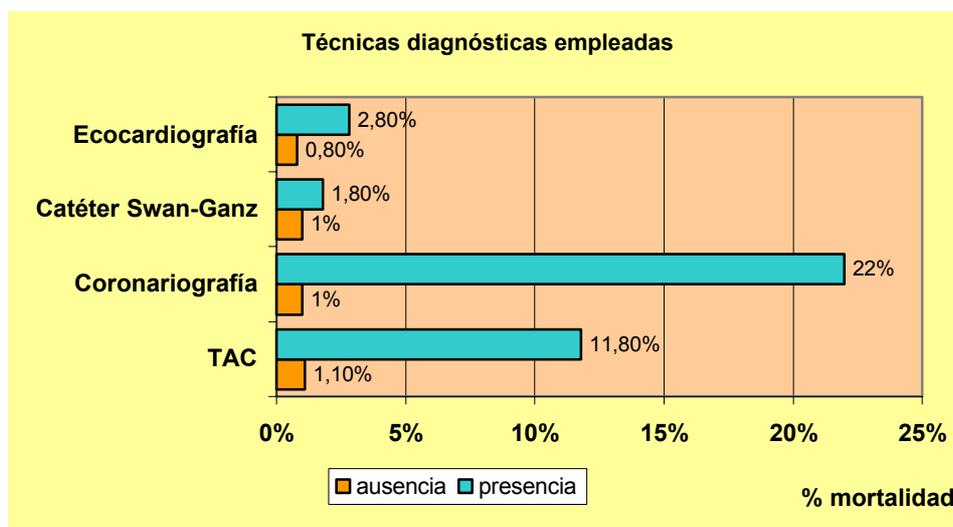


Gráfico 45. Mortalidad de los pacientes según las técnicas diagnósticas realizadas o no realizadas.

Se refleja en el gráfico 45 que los pacientes a los que se realizó coronariografía, ecocardiografía y TAC presentaron una mayor mortalidad con respecto a los que no se les realizó.

☐ Técnicas terapéuticas empleadas:

TÉCNICAS TERAPÉUTICAS	VIVOS	FALLECIMIENTO	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
RCP	90 (57,7%)	66 (42,3%)	0,0001	154,477	110,210-248,458
VM	198 (1,5%)	62 (39,7%)	0,0001	44,641	31,458-63,350
Cardioversión	103 (0,8%)	21 (13,5%)	0,0001	20,382	12,375-33,570
MP temporal	73 (0,5%)	11 (7,1%)	0,0001	14,056	7,304-27,052
Balón contrapulsación	54 (0,4%)	5 (3,2%)	0,0001	8,306	3,277-21,054
Angioplastia-stent	1181 (8,7%)	19 (12,25%)	0,12		
Injerto aortocoronario	83 (1,2%)	6 (7,2%)	0,0001	6,643	2,815-15,675
MP definitivo	40 (0,3%)	2 (1,3%)	0,02	4,402	1,055-18,377

**Tabla 51. Técnicas empleadas en vivos y fallecimiento.**

Respecto a las diferentes técnicas terapéuticas empleadas y su relación con la mortalidad (tabla 51 y gráfico 46 y 47), vemos que la técnica más empleada en los pacientes con angina inestable fue la angioplastia con stent, aunque ésta no resultó estadísticamente significativa para la mortalidad. Sí se halló diferencias estadísticamente significativas en los pacientes a los que se realizó RCP, VM, cardioversión, implantación de MP temporal, balón de contrapulsación, injerto aortocoronario e implantación de MP definitivo.

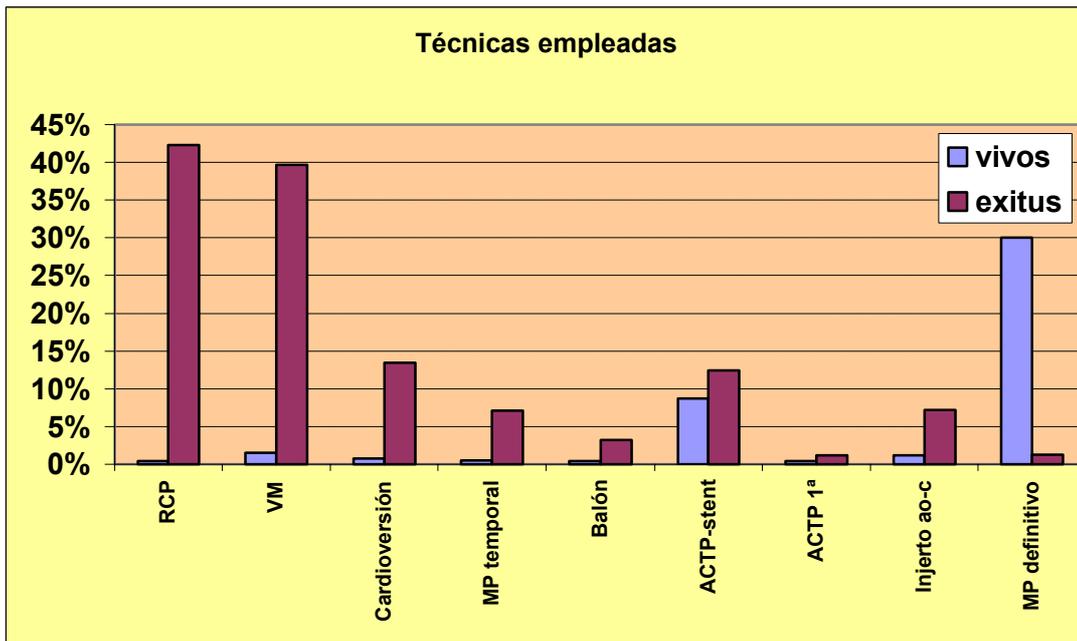


Gráfico 46. Frecuencia de cada técnica terapéutica empleada según el estado de vivo o fallecido.

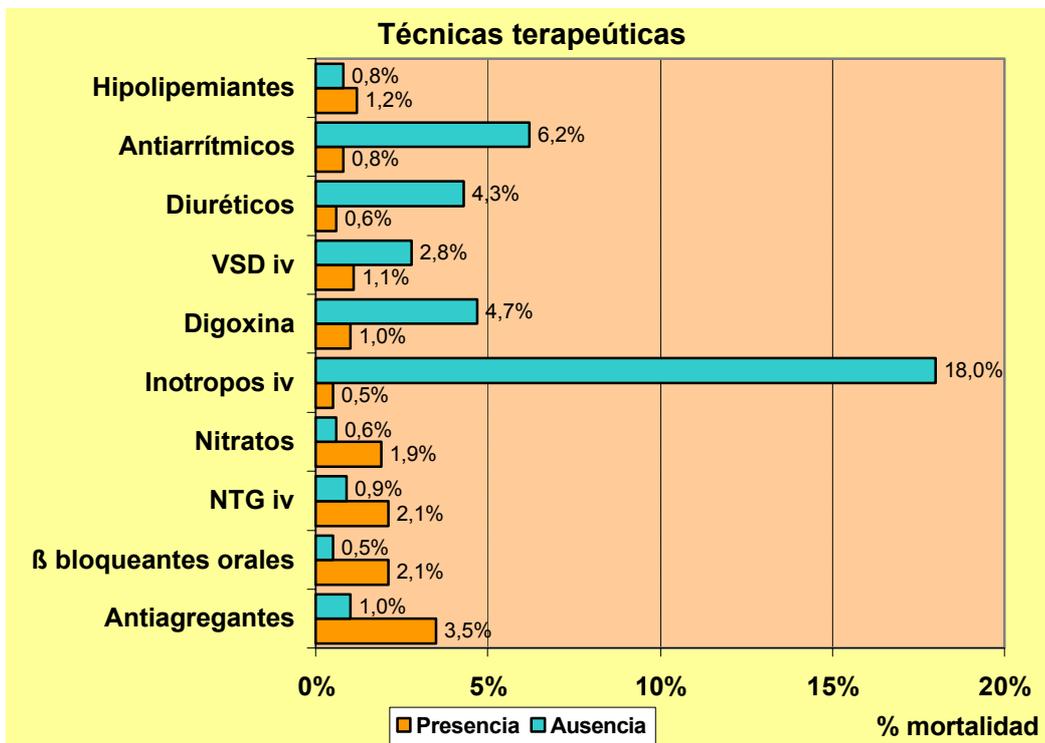


Gráfico 47. Mortalidad según requieran o no requieran las distintas técnicas terapéuticas.

En el gráfico 47 se refleja que los pacientes a los que se realizó RCP, se utilizó VM, MP temporal o definitivo, cardioversión, balón de contrapulsación intraaórtico, e injerto aortocoronario, tuvieron una mayor mortalidad con respecto a los que no se utilizaron estas técnicas, probablemente porque se realizaron en aquellos que tenían peor pronóstico por otras razones.

☐ Tratamientos utilizados:

TRATAMIENTOS UTILIZADOS	VIVOS	FALLECIMIENTO	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>Antiagregantes</b>	13130 (96,6%)	139 (89,1%)	0,0001	0,292	0,175-0,487
<b>Heparina profiláctica</b>	2279 (31,8%)	24 (28,9%)	0,57		
<b>β-Bloqueantes orales</b>	7353 (54,1%)	40 (25,6%)	0,001	0,293	0,204-0,420
<b>Nitroglicerina iv</b>	11262 (82,8%)	105 (67,3%)	0,001	0,427	0,305-0,599
<b>Nitratos</b>	8111 (59,6%)	47 (30,1%)	0,001	0,292	0,207-0,411
<b>Calcioinhibidores</b>	4377 (32,2%)	40 (25,6%)	0,08		
<b>Inotrópicos iv</b>	436 (3,2%)	96 (61,5%)	0,001	48,305	34,507-67,619
<b>Digoxina</b>	246 (3,4%)	12 (14,5%)	0,001		
<b>Vasodilatadores iv</b>	207 (1,5%)	6 (3,8%)	0,01	2,588	1,131-5,920
<b>Diuréticos</b>	1877 (13,8%)	85 (54,5%)	0,001	7,476	5,435-10,284
<b>Antiarrítmicos</b>	746 (5,5%)	49 (31,4%)	0,001	7,890	5,582-11,152
<b>Hipolipemiantes</b>	3014 (22,2%)	24 (15,4%)	0,04	0,639	0,413-0,988

**Tabla 52. Tratamientos empleados en vivos y fallecimiento.**

En la tabla 52 y gráfico 48 se analizan los tratamientos empleados en los pacientes con angina inestable y su relación con la mortalidad. Hay otros tratamientos empleados pero que no resultan significativos en la mortalidad, así los  $\beta$ -bloqueantes iv, los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), calcio inhibidores, magnesio, anticoagulantes orales, heparina terapéutica, inhibidores de la Gp IIb/IIIa y rehabilitación cardiaca.

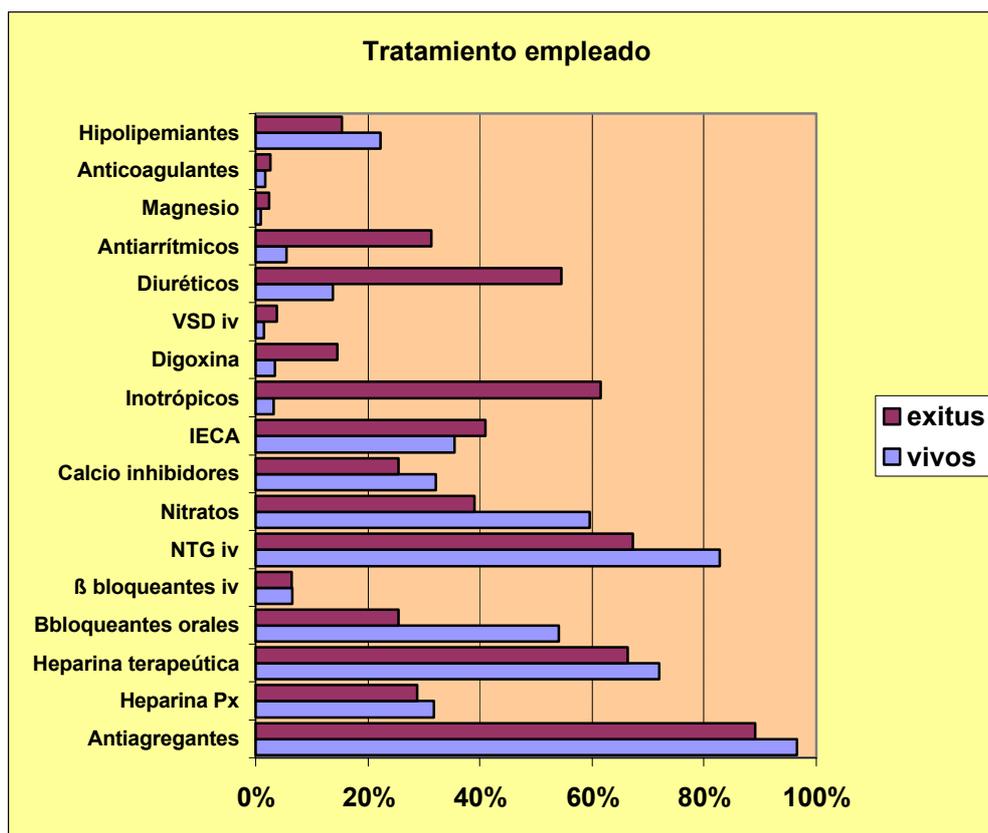
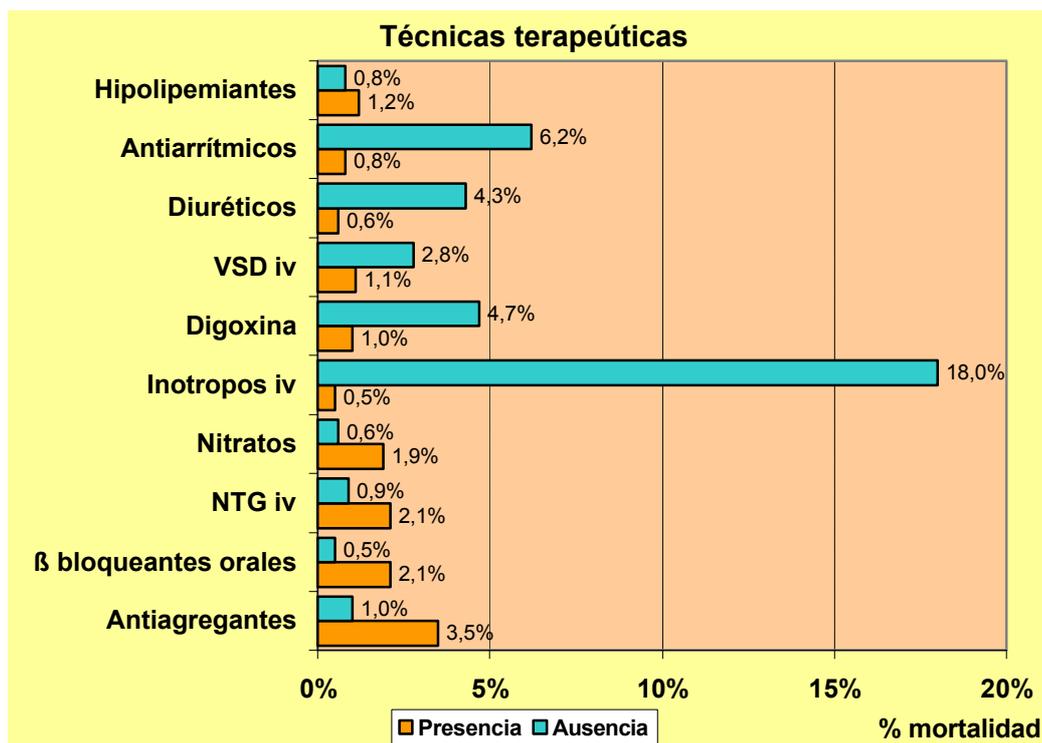


Gráfico 48. Frecuencia de cada tratamiento empleado según el estado de vivo o fallecido.



**Gráfico 49. Mortalidad según el tipo de tratamiento empleado (presencia se refiere a tratamiento utilizado y ausencia a no utilización del tratamiento).**

En el gráfico 49 queda reflejada la mortalidad según el tipo de tratamiento empleado, hay asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en los pacientes tratados con antiagregantes, β-bloqueantes orales, nitroglicerina iv, inotrópos intravenosos, digoxina, vasodilatadores iv, diuréticos, antiarrítmicos, hipolipemiantes.

Riesgo de angina:

RIESGO DE ANGINA	VIVOS	FALLECIMIENTO
Alto riesgo	3145 (75,2%)	34 (78,4%)
Bajo riesgo	6 (0%)	0 (0%)
Medio riesgo	311 (2,2%)	1 (0,6%)

**Tabla 53. Riesgo de angina en vivos y fallecimiento.**

En la tabla 53 vemos que la mayoría de los pacientes con angina inestable, son de alto riesgo, no habiendo diferencias en la mortalidad.

#### 4.2.2. Resultados del estudio multivariante en relación con la mortalidad

En la tabla 54 se expresan las OR ajustadas (obtenidas mediante regresión logística) de las variables más importantes asociadas a la mortalidad.

	$\beta$	p	OR ajustada	C.I. 95.0% para OR	
<b>KILLIP Y KIMBALL 1</b>		0.0001	1	Inferior	Superior
<b>KILLIP Y KIMBALL 2</b>	1.139	0.035	3.124	1.081	9.027
<b>KILLIP Y KIMBALL 3</b>	1.398	0.026	4.048	1.186	13.822
<b>KILLIP Y KIMBALL 4</b>	3.797	0.0001	44.553	13.273	149.548
<b>Diabetes</b>	0.946	0.009	2.574	1.264	5.245
<b>Shock cardiogénico</b>	1.925	0.001	6.855	2.299	20.440
<b>Resucitación cardiopulmonar</b>	4.550	0.0001	94.617	35.500	252.184
<b>Fibrilación ventricular</b>	3.116	0.041	22.552	1.144	444.637
<b>Taquicardia ventricular</b>	2.286	0.008	9.836	1.814	53.333

**Tabla 54. Variables en la ecuación para la mortalidad.**

Al realizar el estudio multivariante mediante regresión logística binaria, las variables que siguen permaneciendo asociadas a la mortalidad de 14096 los pacientes afectados de AI, (tras ser ajustadas por las distintas variables independientes), son el grado de gravedad cuantificado por el estadio de Killip y Kimball, diabetes, shock cardiogénico, reanimación cardiopulmonar, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular. Hubo 171 pérdidas, con una tasa de correcta clasificación del 98,9%, y sin observar interacción entre las distintas variables independientes ni variables confusoras.

De todas las AI, se determinó el TIMI score sólo en 3272 pacientes. Al realizar un análisis multivariante (tabla 55) para establecer la relación de la mortalidad en estos 3272 pacientes se observó que las variables asociadas a la mortalidad fueron: el estadio de Killip

y Kimball, la presencia de diabetes y los resultantes de la variable combinada de edad y TIMI score.

Hubo 5 pérdidas y se obtuvo una tasa de correcta clasificación del 98% sin encontrar interacción entre las distintas variables independientes ni variables confusoras, como observamos en la tabla.

Respecto a la edad por TIMI, la edad interacciona con el valor de TIMI, de tal manera que no resulta significativa, pues es el parámetro que más influye en definir el estadio de TIMI.

	B	E.T.	Wald	p	OR ajustadas	I.C. 95,0% para OR	
						Inferior	Superior
<b>KILLIP 1</b>			65,848	0,000			
<b>KILLIP 2</b>	1,369	0,490	7,799	0,005	3,931	1,504	10,274
<b>KILLIP 3</b>	2,960	0,419	49,813	0,000	19,303	8,484	43,920
<b>KILLIP 4</b>	3,882	0,655	35,079	0,000	48,519	13,428	175,314
<b>Diabetes</b>	0,800	0,360	4,940	0,026	2,225	1,099	4,503
<b>Edad por TIMI</b>	0,008	0,002	12,411	0,000	1,008	1,004	1,013
<b>Constante</b>	-7,081	0,547	167,305	0,000	0,001		

**Tabla 55. Variables en la ecuación para la mortalidad en los pacientes con TIMI.**

#### 4.3. Resultados sobre estancia

Se realizará un análisis univariante para detectar las asociaciones o diferencias existentes entre los pacientes, con AI, con estancia media adecuada y prolongada y un análisis multivariante para detectar los factores predictores o asociados a la estancia media prolongada.

### 4.3.1. Resultados del estudio univariante en relación con la estancia media

En el análisis univariante de la estancia media (EM), considerando ésta como variable cualitativa, evaluamos la estancia, definiéndola como prolongada, por encima de dos días. Por tanto, hablaremos de estancia media corta o adecuada (ENP) en UCI como equivalente a dos días o menos de dos días y estancia media prolongada (EP) en UCI aquella superior a dos días. En la tabla 56 observamos los valores de la media, mediana, y rango de la estancia media y adecuada.

VARIABLES	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>Días de estancia</b>					
Estancia adecuada	2,00	1	1-2	1,65	0,477
Estancia prolongada	4,00	360	3-363	5,29	10,78

**Tabla 56. Estancia media adecuada y prolongada.**

ENP: estancia media no prolongada

EP: estancia media prolongada

□ Edad:

La edad se asocia con la estancia media como vemos en la tabla 57, habiendo una mayor asociación con una estancia prolongada en aquellos pacientes con edad comprendida en el grupo que comprende entre los 65 y 74 años.

EDAD	ENP	EP	p	OR CRUDA 1	INTERVALO CONFIANZA
<55 años	1738 (21,8%)	999 (16,3%)	0,0001		
55-64 años	1878 (23,6%)	1427 (23,3%)	0,0001	1,326	1,196-1,471
65-74 años	2677 (33,6%)	2330 (38%)	0,0001	1,499	1,366-1,645
75-84 años	1495 (18,8%)	1267 (20,7%)	0,0001	1,460	1,314-1,622
>85 años	177 (2,0%)	108 (1,8%)	0,644	1,061	0,826-1,362

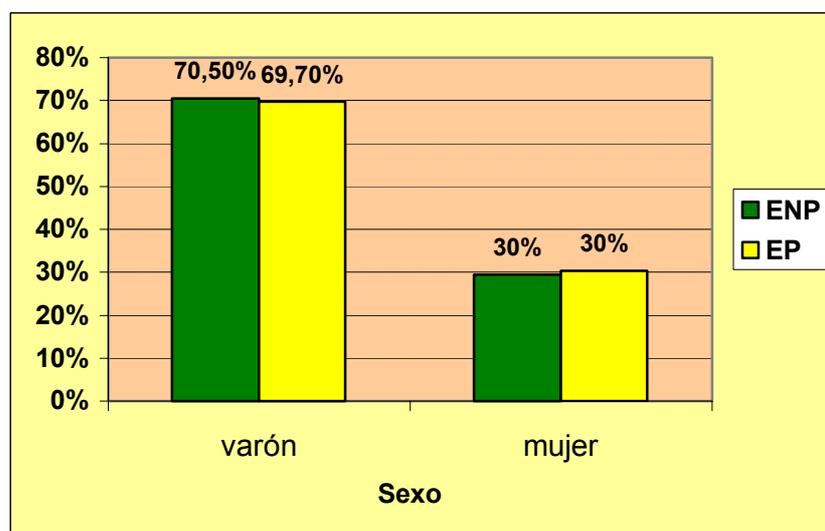
**Tabla 57. Estancia adecuada y prolongada según la edad.**

❑ Distribución por sexos:

Al analizar la estancia prolongada o adecuada respecto al sexo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos,  $p = 0,3$  (tabla 58, gráfico 50).

SEXO	ESTANCIA MEDIA NO PROLONGADA (ENP)	ESTANCIA MEDIA PROLONGADA (EP)
VARÓN	5283 (70,5%)	4260 (69,7%)
MUJER	2212 (29,5%)	1854 (30,3%)

**Tabla 58. Estancia adecuada y prolongada según el sexo.  $P=0,3$**



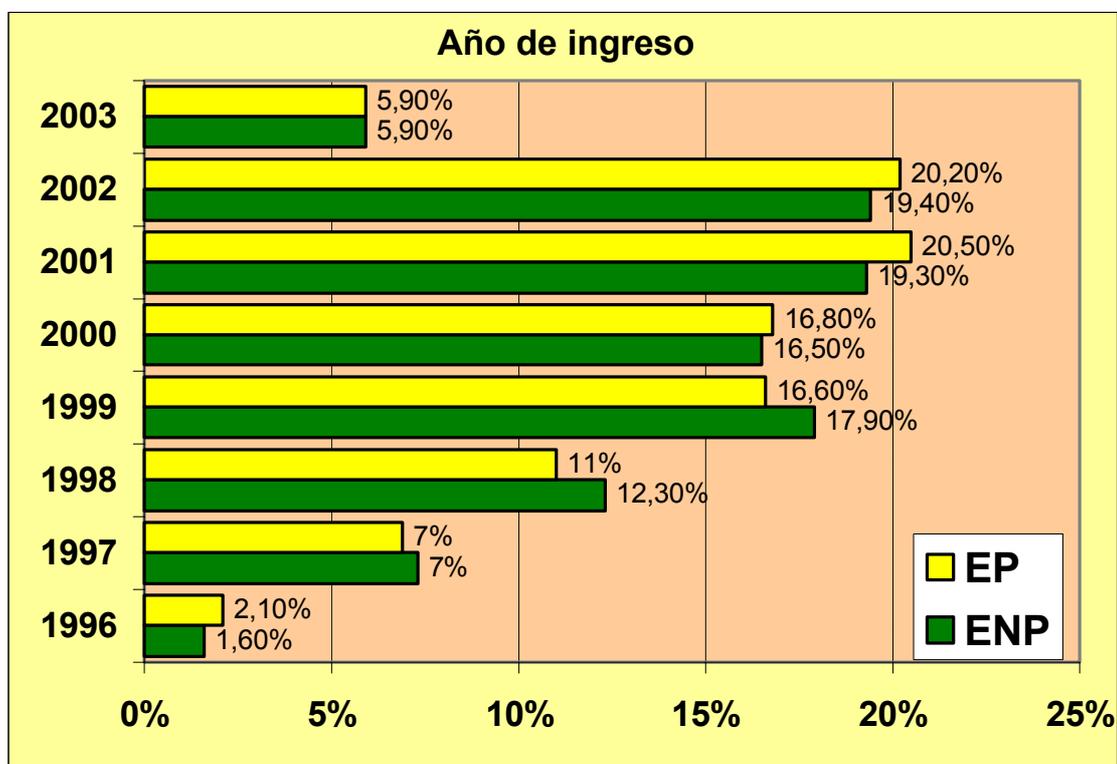
**Gráfico 50. Frecuencia del sexo en relación con la estancia adecuada o prolongada.**

☐ Año de ingreso:

AÑO INGRESO	ENP	EP
1996	121 (1,6%)	126 (2,1%)
1997	544 (7,3%)	423 (6,9%)
1998	919 (12,3%)	675 (11%)
1999	1338 (17,9%)	1014 (16,6%)
2000	1235 (16,5%)	1026 (16,8%)
2001	1443 (19,3%)	1255 (20,5%)
2002	1452 (19,4%)	1234 (20,2%)
2003	443 (5,9%)	361 (5,9%)

**Tabla 59. Estancia adecuada y prolongada según el año.**

No hubo diferencias significativas en el tipo de estancia a lo largo de los años. La mediana es común a todos los años del periodo de estudio (tabla 59, gráfico 51).



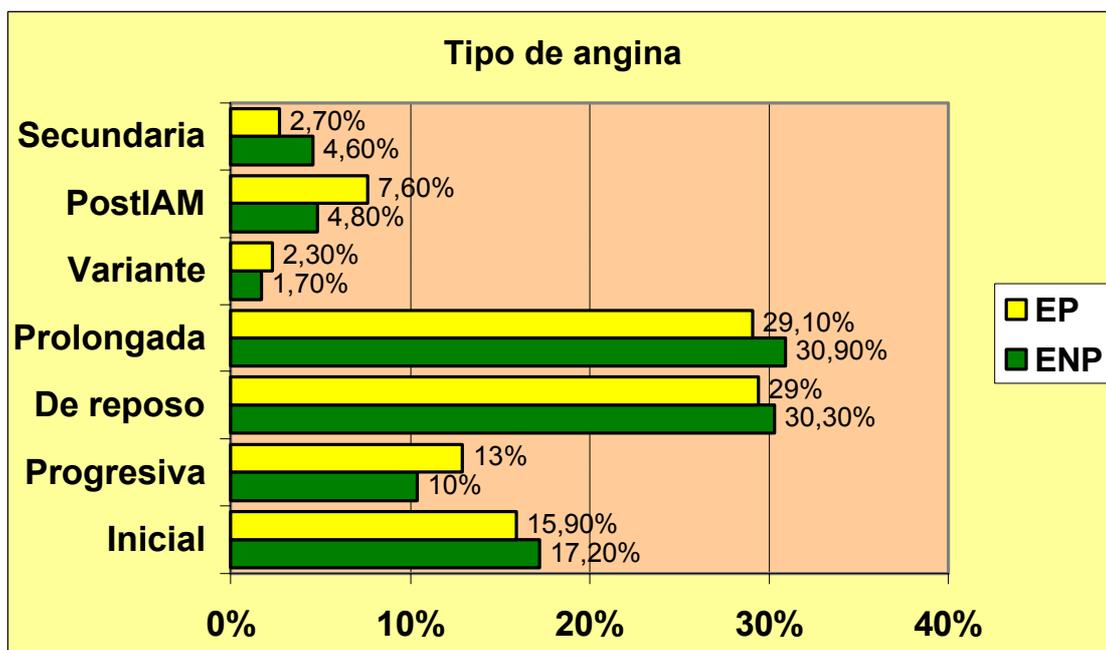
**Gráfico 51. Frecuencia de cada año de ingreso en relación con la estancia adecuada o prolongada**

Tipo angina:

TIPO DE ANGINA	ENP	EP	p	OR CRUDA 1	INTERVALO CONFIANZA
Inicial	442 (17,2%)	326 (15,9%)	0,0001		
Progresiva	268 (10,4%)	264 (12,9%)	0,007	1,356	1,089-1,690
De reposo	780 (30,3%)	602 (29,4%)	0,606	1,047	0,878-1,249
Prolongada	795 (30,9%)	596 (29,1%)	0,606	1,045	0,876-1,246
Variante	44 (1,7%)	48 (2,3%)	0,051	1,535	0,998-2,360
PostIAM	124 (4,8%)	155 (7,6%)	0,0001	1,702	1,297-2,235
Secundaria	11(4,6%)	56 (2,7%)	0,010	0,634	0,449-0,895

**Tabla 60. Estancia adecuada y prolongada en relación el tipo de angina.**

En la tabla 60 y en el gráfico 52 vemos como en todos los tipos de angina, excepto en la de reposo y prolongada, hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, teniendo una estancia más prolongada aquellos pacientes con angina progresiva y postIAM y menos prolongada aquellos con angina inicia y secundaria.



**Gráfico 52. Frecuencia de cada tipo de angina en relación con la estancia adecuada o prolongada.**

Diagnóstico previo isquémico:

ISQUEMIA PREVIA	ENP	EP
NO	2969 (41%)	2149 (37,3%)
SI	4277 (59%)	3607 (62,7%)
P	0,0001	
OR CRUDA	1,163	
INTERVALO CONFIANZA	1,085-1247	

**Tabla 61. Diagnóstico de isquemia previa según la estancia.**

El hecho de tener un diagnóstico de isquemia previa, se asocia a una estancia más prolongada (tabla 61, gráfico 53).

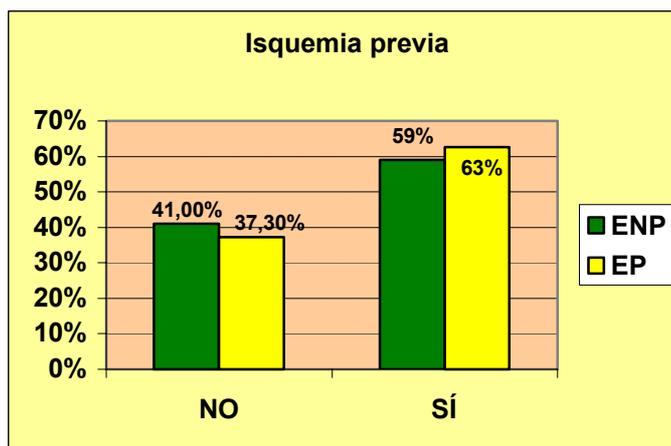


Gráfico 53. Frecuencia del diagnóstico de isquemia previa según la estancia prolongada o adecuada.

☐ Factores de riesgo cardiovasculares:

FACTORES RCV	ENP	EP	P (sig)	OR CRUDA	Intervalo confianza
Tabaco	1868 (25,5%)	1384 (13,5%)	0,007	0,8999	0,831-0,971
Exfumador	1942 (26,5%)	1581 (26,5%)	0,98		
HTA	3913 (53,43%)	3327 (55,8%)	0,11	1,091	1,020-1,167
Colesterol	3035 (41,4%)	2499 (41,9%)	0,57		
Diabetes	2004 (27,4%)	1775 (29,8%)	0,004	1,115	1,035-1,201
ACV	354 (4,8%)	348 (5,8%)	0,007	1,226	1,056-1,423
Historia familiar	626 (8,5%)	500 (8,4%)	0,75		

Tabla 62. Factores de riesgo cardiovasculares según la estancia.

Al determinar la estancia media y los factores de riesgo cardiovascular, encontramos que en los dos grupos hay diferencias estadísticamente significativas

en cuanto al tabaco, la diabetes y el ACV. El tabaco se asocia a una estancia apropiada, mientras que la diabetes y el ACV se asocian a una estancia más prolongada (tabla 62 y gráfico 54).

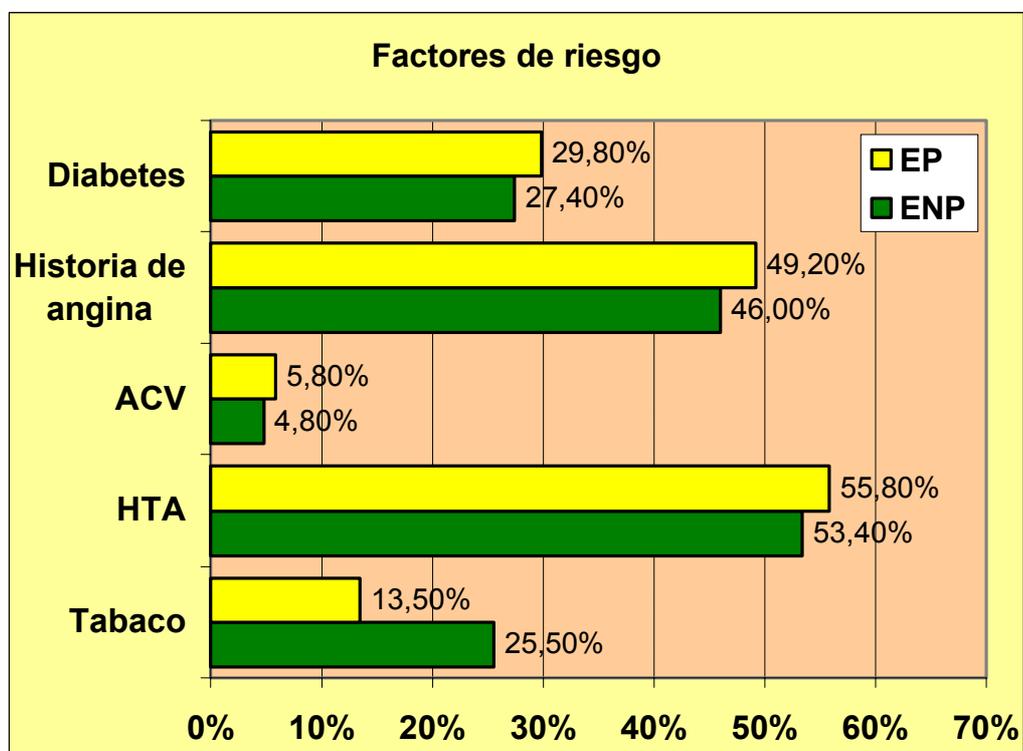


Gráfico 54. Frecuencia de los factores de riesgo significativos según la estancia prolongada o adecuada.

□ Técnicas diagnósticas previas:

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	ENP	EP	p
Ecocardiografía	2393(32,7%)	1952(32,7%)	0,92
Test de esfuerzo	1621(22,1%)	1302(21,8%)	0,69
Coronariografía	1917(26,2%)	1629(27,3%)	0,13
Isótopos	294(4%)	260(4,4%)	0,31

Tabla 63. Técnicas diagnósticas previas según la estancia.

De todas las técnicas diagnósticas previas, sólo la realización de injerto aortocoronario es estadísticamente significativa en los dos grupos (tabla 63 y gráfico 55).

❑ Técnicas terapéuticas:

TÉCNICAS TERAPÉUTICAS	ENP	EP	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
Angioplastia	365 (9,3%)	311 (10,2%)	0,21		
Angioplastia-stent	267 (6,8%)	225 (7,3%)	0,36		
Injerto aortocoronario	385 (5,3%)	401 (6,7%)	0,001	1,282	1,112-1,477
Cirugía vascular	34 (0,9%)	32 (1%)	0,43		

**Tabla 64. Técnicas realizadas y estancia.**

Respecto a las técnicas terapéuticas previas, al ingreso actual, ninguna de ellas presentó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos, como se observa en la tabla 64.

❑ Evolución:

- ◆ Tiempos de retraso: vemos en la tabla 65 los estadísticos de los retrasos en relación con los días de estancia.

VARIABLES	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>Días de estancia</b>					
Estancia adecuada	2,00	1	1-2	1,65	0,477
Estancia prolongada	4,00	360	3-363	5,29	10,78
<b>Retraso inicio síntomas- llegada hospital</b>					
Estancia adecuada	130	5568	0-5568	244,61	409,88
Estancia prolongada	135	5600	0-5600	268,08	459,47

	N	Media ± desviación típica	Error típico de la media
<b>Retraso inicio síntomas- llegada hospital</b>			
Estancia adecuada	5602	244,61 ± 268,08	5,47
Estancia prolongada	4350	268,08 ± 459,47	6,96

**Tabla 65. Estadísticos de los retrasos en relación con la estancia.**

♦ Killip:

Killip	p	OR CRUDA 1	INTERVALO CONFIANZA
1	0,0001		
2	0,0001	1,479	1,314-1,663
3	0,0001	2,063	1,742-2,444
4	0,0001	2,347	2,374-4,721

**Tabla 66. p y OR CRUDA según el estadio de Killip.**

Al analizar la gravedad de los pacientes con angor inestable y los días de estancia en UCI, la estancia fue menor o igual a dos días fundamentalmente en el grupo con un Killip 1 y 2. La estancia prolongada correspondió a los grupos con un Killip mayor (Killip 3 y 4). (Tabla 66)

- ♦ APACHE: observamos los estadísticos del nivel de APACHE en relación con la estancia media en la tabla 67.

VARIABLES	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>APACHE</b>					
Estancia adecuada	7,00	99	0-99	8,51	6,99
Estancia prolongada	8,00	98	1-99	9,17	8,18

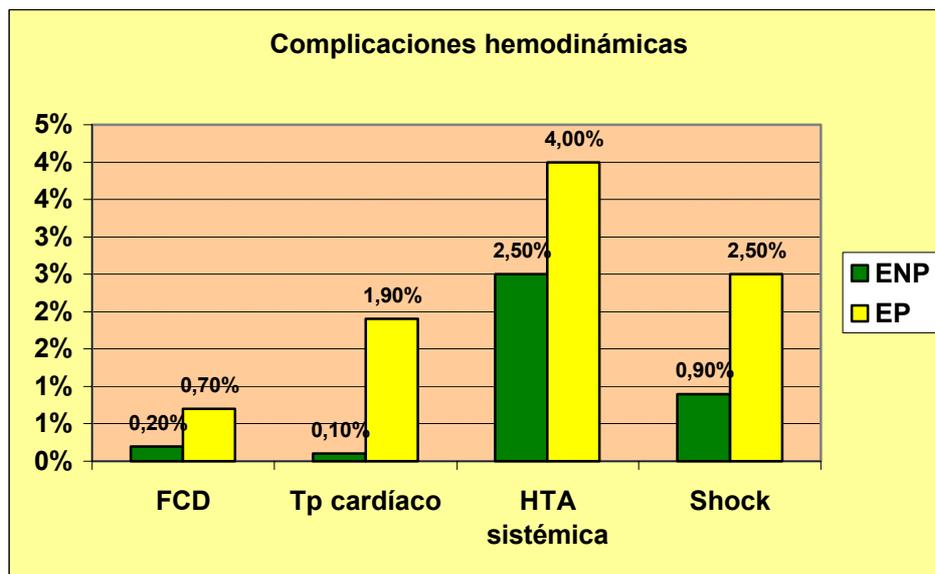
	N	Media ± desviación típica	Error típico de la media
<b>APACHE</b>			
Estancia adecuada	2212	8,51 ± 6,99	0,14
Estancia prolongada	1563	9,17 ± 8,18	0,20

**Tabla 67. Estadísticos del APACHE asociado a la estancia media.**

- Complicaciones:

COMPLICACIONES	ENP	EP	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS</b>					
Fracaso cardíaco derecho	13 (0,2%)	40 (0,7%)	0,0001	3,520	1,881-6,587
Taponamiento card	5 (0,1%)	2 (0%)	0,38		
HTA sistémica sev	185 (2,5%)	241 (4%)	0,0001	1,561	1,287-1,893
Shock cardiogénico	65 (0,9%)	150 (2,5%)	0,0001	3,216	2,417-4,279
<b>COMPLICACIONES ELÉCTRICAS</b>					
FV primaria	13 (0,3%)	43 (1,4%)	0,0001	4,164	2,243-7,732
TV sostenida	23 (0,3%)	43 (0,7%)	0,002	2,237	1,352-3,701
TV en salvas	31 (0,5%)	42 (1,3%)	0,032	1,660	1,044-2,640
Taquiarritmias SPV	298 (4,1%)	393 (6,6%)	0,0001	1,580	1,355-1,843
Bradiarritmia sev	130 (1,8%)	164 (2,8%)	0,000	1,512	1,200-1,904
BAVAG	50 (0,7%)	87 (1,5%)	0,0001	2,111	1,494-2,984
TCIV agudo	26 (0,4%)	45 (0,8%)	0,003	2,066	1,278-3,340
<b>COMPLICACIONES CLÍNICAS</b>					
Angina de difícil control	437 (6%)	1329 (22,3%)	0,0001	4,321	3,858-4,841
IAM	15 (0,2%)	39 (0,7%)	0,0001	3,126	1,729-5,653
Pericarditis	17 (0,2%)	23 (0,4%)	0,10		
Proceso Infeccioso	34 (0,5%)	124 (2,1%)	0,0001	4,215	2,880-6,170
Intolerancia psíquica	69 (0,9%)	104 (1,7%)	0,16		
<b>COMPLICACIONES MECÁNICAS</b>					
Insuficiencia mitral	5 (0,1%)	19 (0,3%)	0,002	4,566	1,713-12,174

**Tabla 68. Complicaciones en relación con la estancia adecuada o prolongada.**



**Gráfico 55. Frecuencia de las complicaciones hemodinámicas según el tipo de estancia.**

Estudiando las diferentes complicaciones (tabla 68), obtenemos los siguientes resultados: de las complicaciones hemodinámicas (gráfico 55), hubo diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos en aquellos que presentaron fracaso cardíaco derecho, HTA sistémica y shock. Los pacientes con shock cardiogénico se asociaron a una estancia más prolongada, así como los que presentaron HTA sistémica y fracaso cardíaco derecho.

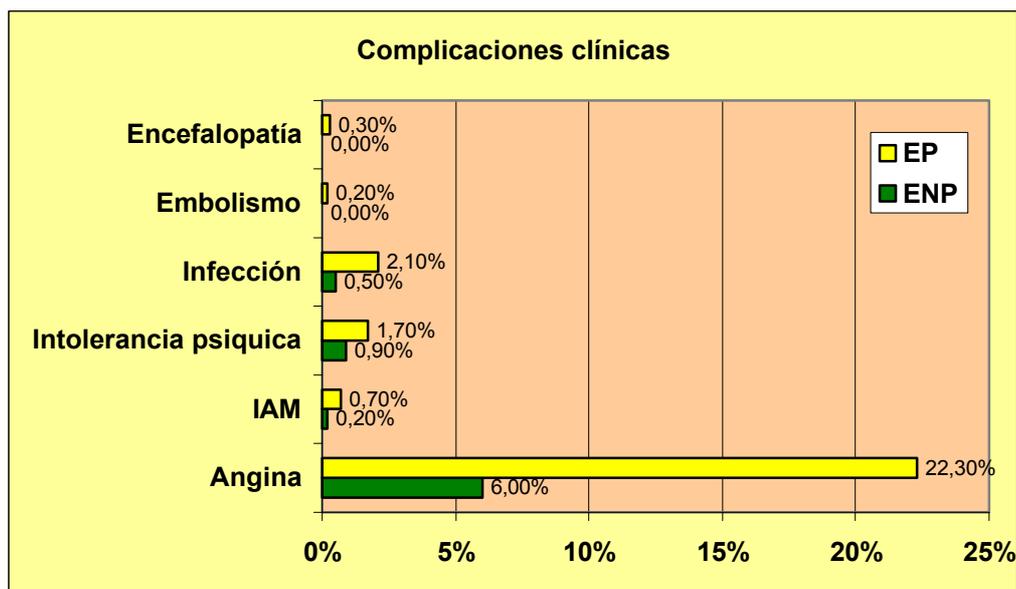


Gráfico 56. Frecuencia de las complicaciones clínicas según el tipo de estancia.

Respecto a las complicaciones clínicas (tabla 68 y gráfico 56), se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los dos grupos de estancia, los que presentaron angina de difícil control, IAM, y proceso infeccioso, no así los que presentaron pericarditis e intolerancia psíquica. La angina de difícil control, el IAM y el proceso infeccioso se asoció a una estancia más prolongada.

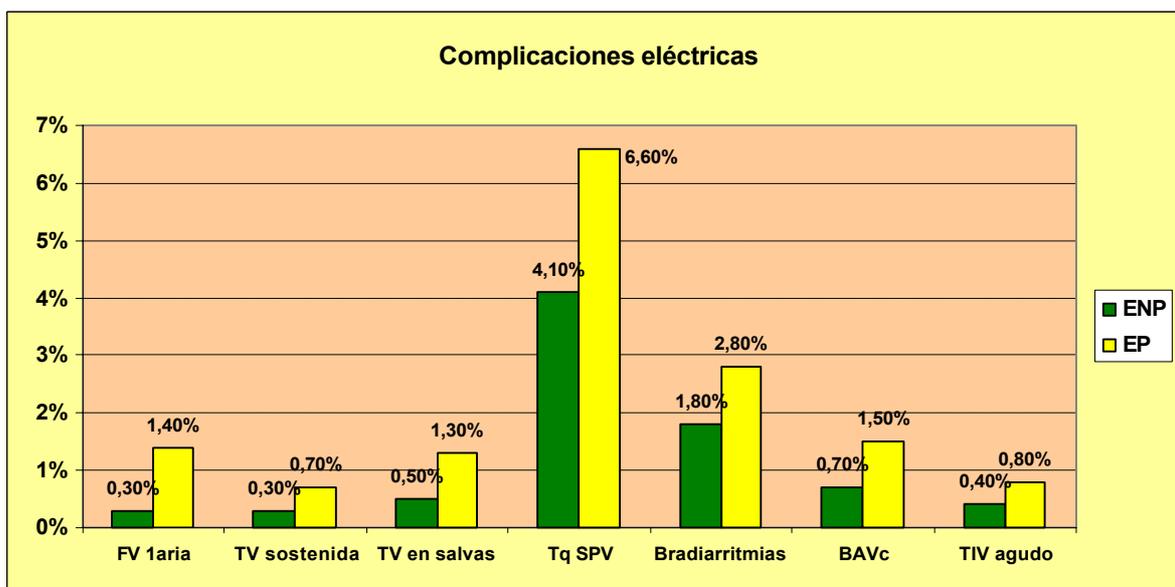


Gráfico 57. Complicaciones eléctricas según la estancia adecuada o prolongada.

Y analizando las complicaciones eléctricas (tabla 68 y gráfico 57), se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los que se complicaron con FV primaria, TV sostenida, TV en salvas, taquiarritmias supraventriculares, bradicardia severa, BAVAG y YCIV agudo. Todas ellas se asociaron a una estancia más prolongada.

☐ Sistema prehospitalario usado:

SISTEMA PREHOSPITALARIO	ENP	EP
Médico	627 (9,3%)	428 (8,1%)
CS (Centro de Salud)	1277 (18,8%)	923 (17,5%)
SEU (Servicio Especial de Urgencias)	237 (3,5%)	145 (2,8%)
Servicio 061	698 (10,3%)	585 (11,1%)
Otro sistema	103 (1,5%)	84 (1,6%)

Tabla 69. Sistema prehospitalario usado y estancia. p =0,05

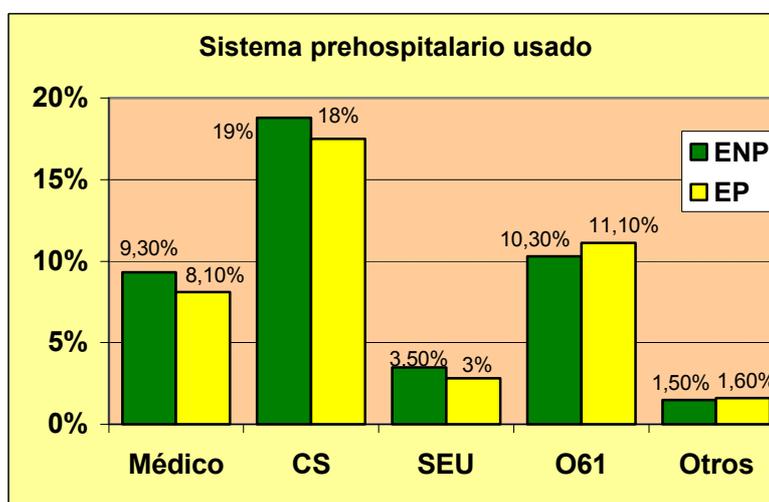


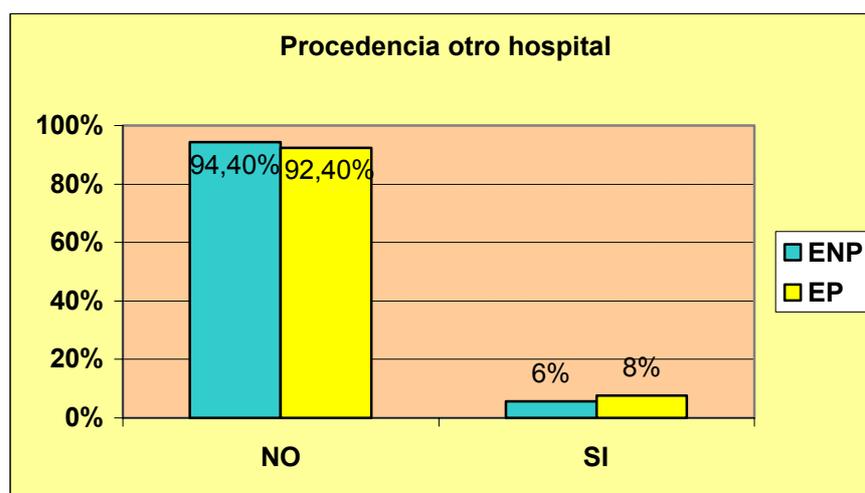
Gráfico 58. Frecuencia del sistema prehospitalario usado en relación con la estancia prolongada o adecuada.

En la tabla 69 y el gráfico 58 observamos que el usar como sistema prehospitalario el médico de cabecera, centro de salud, SEU y servicio 061 se asocia a una estancia más corta.

Procedencia de otro hospital:

PROCEDENCIA	ENP	EP
SI	419 (5,6%)	466 (7,6%)
NO	7076 (94,4%)	5648 (92,4%)
P (si procede de otro hospital)	0,0001	
OR CRUDA	1,330	
INTERVALO CONFIANZA	1,162-1,523	

**Tabla 70. Estancia adecuada y prolongada en relación con la procedencia de otro hospital.**



**Gráfico 59. Frecuencia de la procedencia de otro hospital (o no) según el tipo de estancia.**

La mayoría de los pacientes no proceden de otro hospital, los que sí proceden de otro hospital se asocian a una estancia más prolongada (tabla 70 y gráfico 59).

Procedencia:

PROCEDENCIA	p	OR CRUDA 1	INTERVALO CONFIANZA
Urgencias	0,0001		
Quirófano	0,619	0,896	0,582-1,380
Otros servicios hospitalarios	0,0001	1,457	1,321-1,608
Otro hospital	0,929	1,403	1,225-1,608
Otros	0,0001	1,022	0,633-1,649

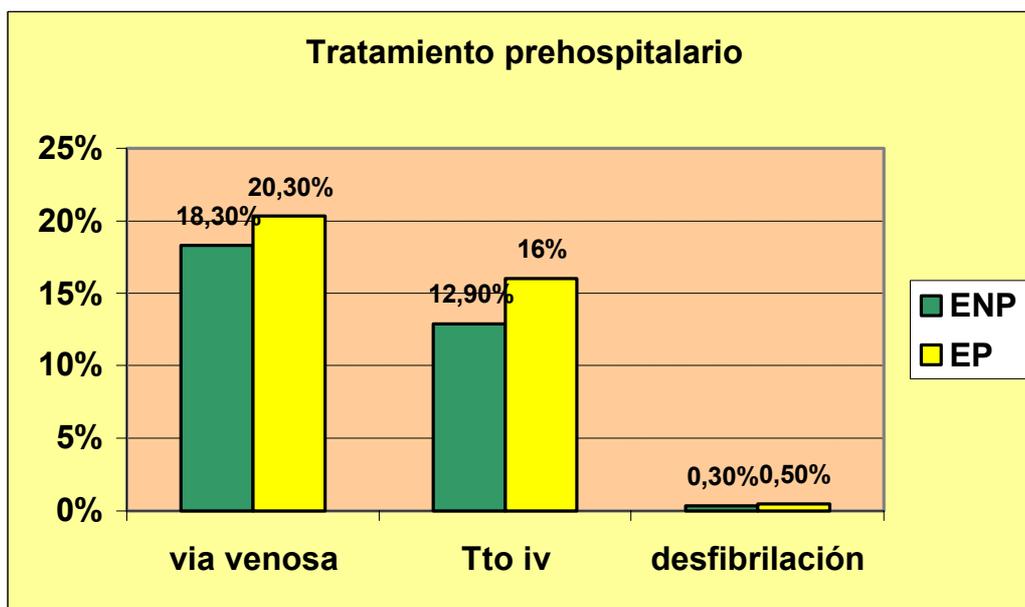
**Tabla 71. Procedencia de otro hospital.**

Según el lugar de procedencia, encontramos (tabla 71) que no hay diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos si el paciente procede de quirófano y de otro hospital.

Tratamiento prehospitalario usado:

TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO	ENP	EP	p
AAS	3937 (19,6%)	2818 (21,2%)	0,08
NTG sl	962 (47,2%)	756 (49%)	0,09
ECG	1548 (31,6%)	1167 (32,7%)	0,30
Vía venosa	897 (18,3%)	726 (20,3%)	0,02
Tto iv	633 (12,9%)	570 (16%)	0,00
Monitorización	637 (13%)	498 (13,9%)	0,21
Desfibrilación	13 (0,3%)	19 (0,5%)	0,04
Inyección im	33 (0,9%)	14 (0,6%)	0,10

**Tabla 72. Tratamiento prehospitalario según la estancia.**



**Gráfico 60. Frecuencia del tratamiento prehospitalario en relación con la estancia.**

Respecto al tratamiento prehospitalario usado, vemos en la tabla 72 y en el gráfico 60 que no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la estancia media, excepto en aquellos en que se empleó vía intravenosa, tratamiento intravenoso, y desfibrilación. Estos tratamientos se asociaron a una estancia más prolongada. En la tabla 73 vemos los estadísticos del score de atención prehospitalaria en relación con la estancia media.

VARIABLES	MEDIANA	RANGO	MÍNIMO-MÁXIMO	MEDIA	DT
<b>Score de atención prehospitalaria</b>					
Estancia adecuada	1,00	8	0-8	1,45	1,78
Estancia prolongada	1,00	7	0-7	1,56	1,85

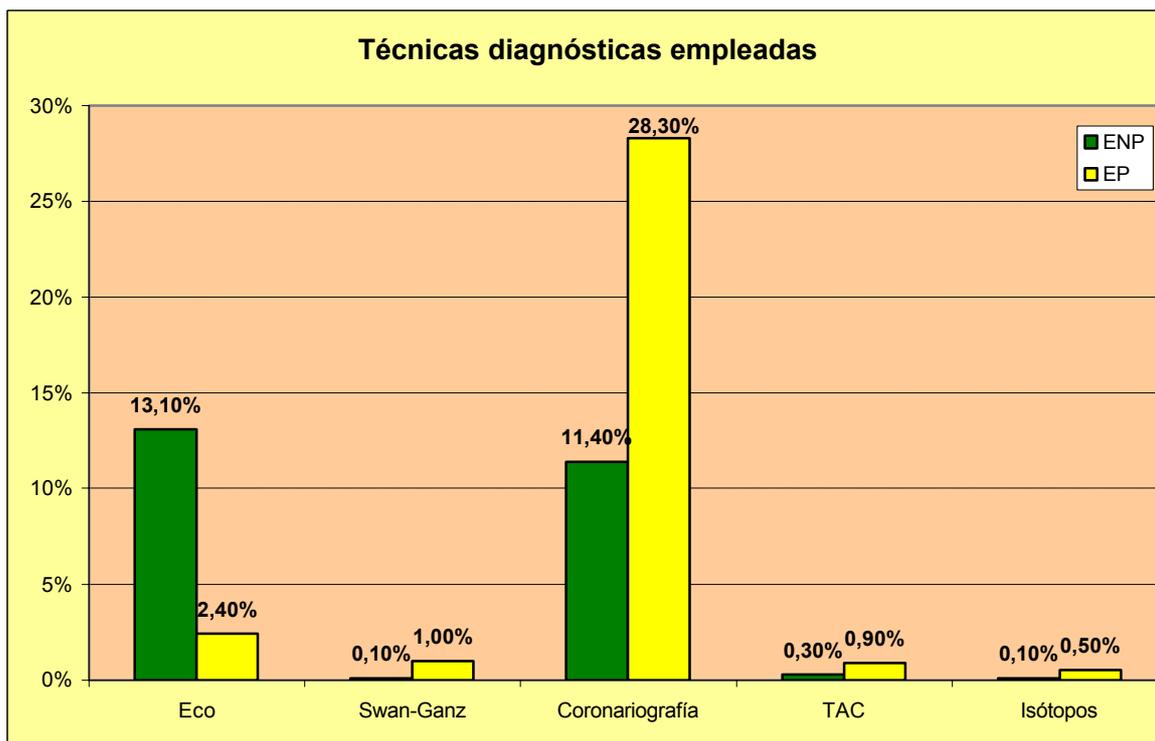
	N	Media ±desviación típica	Error típico de la media
<b>Score atención prehospitalaria</b>			
Estancia adecuada	4828	1,45 ± 1,78	0,02
Estancia prolongada	3530	1,56 ± 1,85	0,03

**Tabla 73. Estadísticos del score de atención prehospitalaria en relación con la estancia media.**

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	ENP	EP	p	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
<b>Ecocardiografía</b>	963 (13,1%)	1277 (21,4%)	0,0001	1,761	1,610-1,927
<b>Catéter Swan-Ganz</b>	7 (0,1%)	57 (1%)	0,0001	7,479	3,816-14,657
<b>Coronariografía</b>	837 (11,4%)	1687 (28,3%)	0,0001	3,043	2,782-3,328
<b>Isótopos</b>	7 (0,1%)	31 (0,5%)	0,0001	5,788	2,547-13152
<b>TAC</b>	24 (0,3%)	51 (0,9%)	0,0001	2,669	1,652-4,312

Técnicas diagnósticas empleadas:

**Tabla 74. Técnicas diagnósticas empleadas según la estancia.**



**Gráfico 61. Frecuencia de las técnicas diagnósticas según la estancia adecuada prolongada.**

Todas las técnicas empleadas se asociaron a una estancia más prolongada, presentando diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (tabla 74 y gráfico 61).

□ Técnicas terapéuticas empleadas:

<b>TÉCNICAS TERAPÉUTICAS</b>	<b>ENP</b>	<b>EP</b>	<b>P</b>	<b>OR CRUDA</b>	<b>INTERVALO CONFIANZA</b>
<b>RCP</b>	39 (0,5%)	73 (1,2%)	0,001	1,862	1,304-2,660
<b>VM</b>	46 (0,6%)	199 (3,3%)	0,0001	4,453	3,330-5,94
<b>Cardioversión</b>	38 (0,5%)	83 (1,4%)	0,0001	4,453	3,330-5,95
<b>MP temporal</b>	19 (0,3%)	61 (1%)	0,0001	3,476	2,150-5,623
<b>Balón contrapulsación</b>	9 (0,1%)	49 (0,8%)	0,0001	6,421	3,250-12,686
<b>Angioplastia-stent</b>	367 (5%)	810 (13,6%)	0,0001	3,019	2,661-3,425
<b>Injerto aortocoronario</b>	9 (1,2%)	79 (7,2%)	0,0001	11,017	5,697-21,306
<b>MP definitivo</b>	4 (0,1%)	37 (0,6%)	0,0001	9,683	3,803-24,652

**Tabla 75. Técnicas terapéuticas empleadas y estancias adecuada y prolongada.**

Analizando las técnicas terapéuticas empleadas (tabla 75 y gráfico 62) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas ellas, excepto en la angioplastia primaria, asociándose a una estancia más prolongada la realización de RCP, uso de VM, cardioversión, implantación de marcapasos provisional y definitivo, balón de contrapulsación intraaórtico, angioplastia con stent e injerto arto coronario.

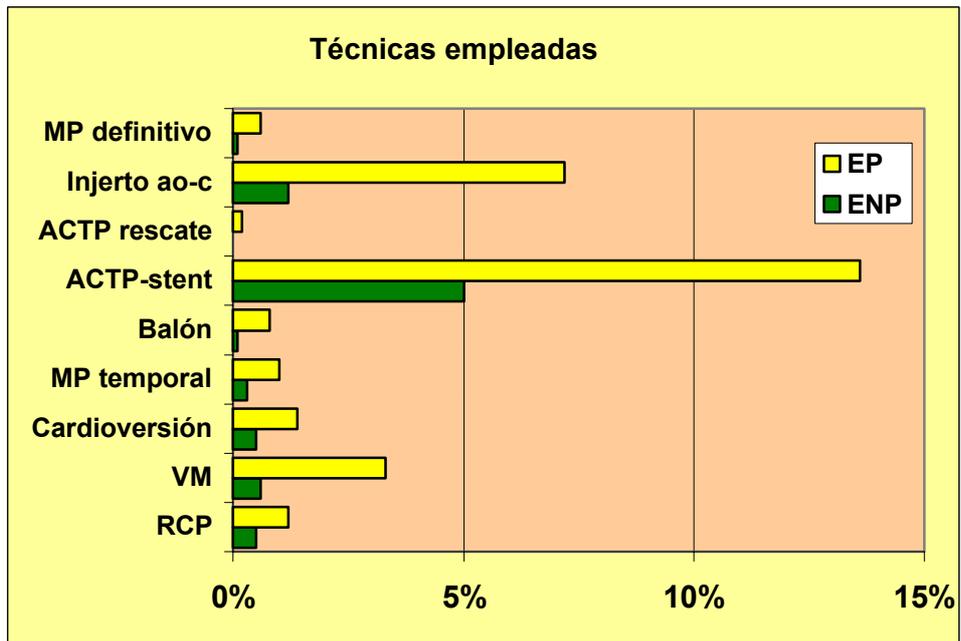
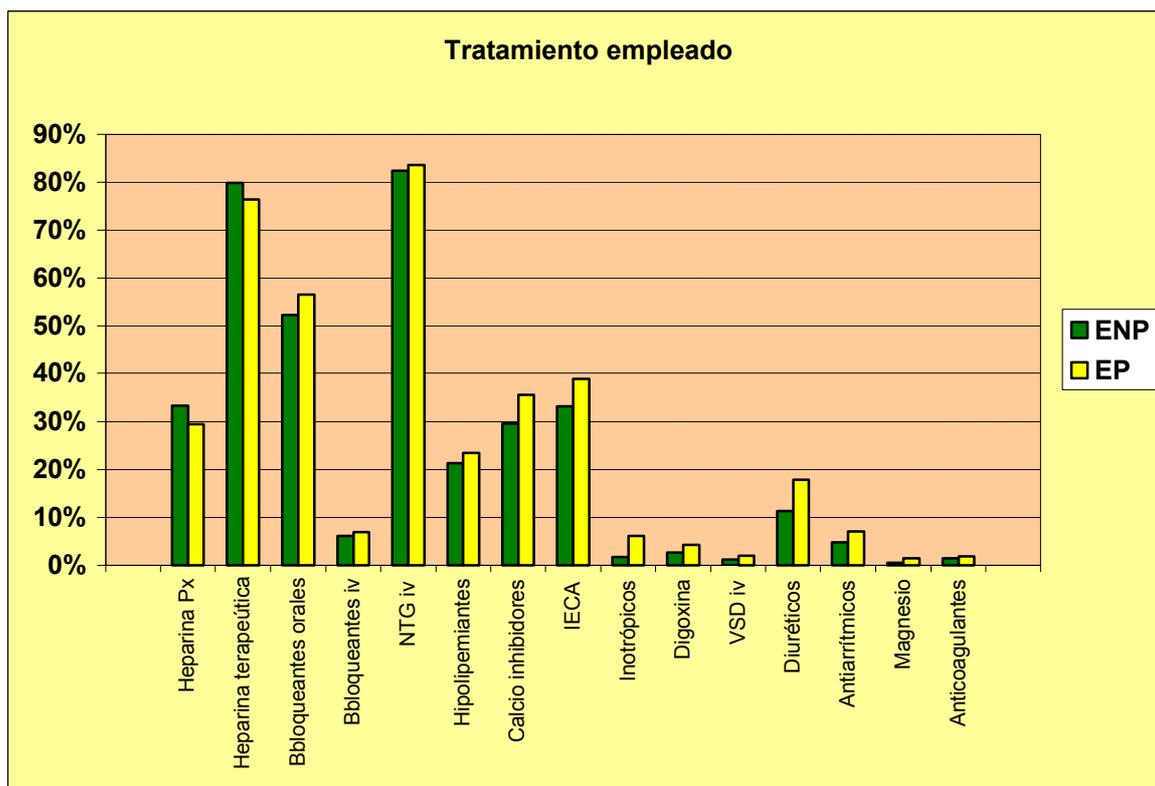


Gráfico 62. Frecuencia de las técnicas terapéuticas empleadas según la estancia prolongada o adecuada.

☐ Tratamientos utilizados:

TRATAMIENTOS UTILIZADOS	ENP	EP	P	OR CRUDA	INTERVALO CONFIANZA
Antiagregantes	7068 (96,5%)	5761 (96,6%)	0,62		
Heparina profiláctica	1313 (33,4%)	903 (29,5%)	0,0001	0,828	0,748-0,915
Heparina terapéutica	2751 (69,9%)	2340 (76,4%)	0,0001	1,472	1,324-1,637
β-bloqueantes iv	447 (6,1%)	416 (7%)	0,043	1,214	1,134-1,219
β-bloqueantes orales	3824 (52,2%)	3369 (56,5%)	0,00		
Nitroglicerina iv	6037(82,4%)	4981(83,6%)	0,08		
Nitratos	4437(60,6%)	3531(59,2%)	0,11		
Calcioinhibidores	2175(29,7%)	2114(35,5%)	0,0001	1,306	1,216-1,404
Inhibidores ECA	2431(33,2%)	2315(38,8%)	0,0001	1,286	1,199-1,379
Inotrópicos iv	133 (1,8%)	365 (6,1%)	0,0001	3,018	2,504-3,639
Digoxina	107 (2,7%)	140 (4,3%)	0,0001	1,645	1,282-2,112
Vasodilatadores iv	85 (1,2%)	21 (2%)	0,0001	1,726	1,313-2,269
Diuréticos	830 (11,3%)	1068 (17,9%)	0,0001	1,695	1,540-1,861
Antiarrítmicos	348 (4,8%)	424 (7,1%)	0,0001	1,533	1,328-1,769
Magnesio	18 (0,5%)	45 (1,5%)	0,0001	3,259	1,902-5,582
Anticoagulantes	113 (1,5%)	116 (1,9%)	0,07		
Hipolipemiantes	1158 (21,3%)	1401 (23,5%)	0,001	1,151	1,062-1,249
Rehabilitación cardiaca	17 (0,4%)	15 (0,5%)	0,72		
Anti IIb/IIIa	813 (44,6%)	1009 (55,4%)	0,0001		

Tabla 76. Tratamientos empleados en relación con la estancia.



**Gráfico 63. Frecuencia de los tratamientos empleados en relación con el tipo de estancia.**

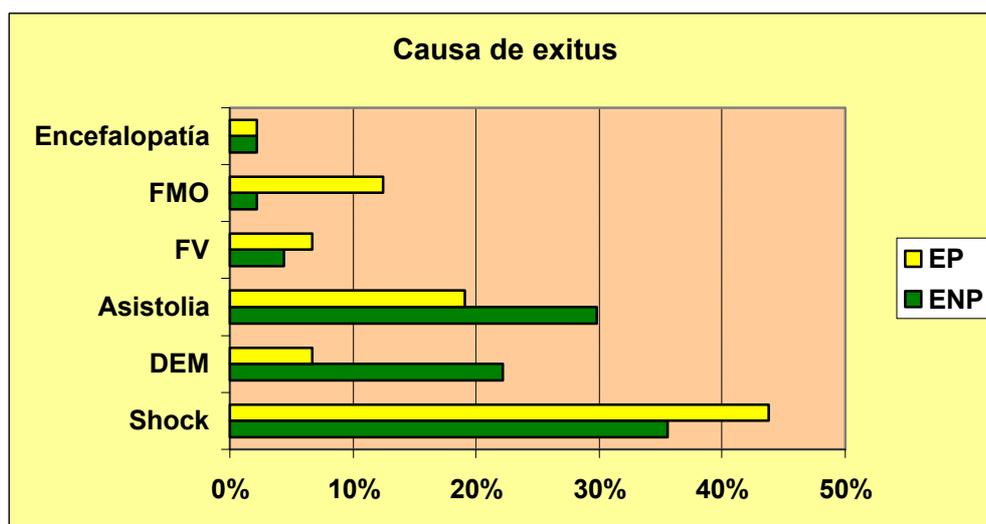
En la tabla 76 y en el gráfico 63 analizamos los tratamientos utilizados en los pacientes con angina inestable, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la heparina profiláctica y terapéutica, los betabloqueantes orales e intravenosos, los calcioinhibidores, IECA, inotrópicos intravenosos y vasodilatadores, la digoxina, los diuréticos, antiarrítmicos, hipolipemiantes e inhibidores de la Gp IIb/IIIa. Se asociaron a una estancia no prolongada: la heparina profiláctica y el resto de los mencionados a una estancia más prolongada.

☐ Causa de fallecimiento:

CAUSAS FALLECIMIENTO	ENP	EP
Shock	16(35,6%)	39(43,8%)
Disociación electromecánica	10(22,2%)	6(6,7%)
Asistolia	13(28,9%)	17(19,1%)
Fibrilación ventricular	2(4,4%)	6(6,7%)
Fallo multiorgánico/sepsis	1(2,2%)	11(12,4%)
Encefalopatía anóxica	1(2,2%)	2(2,2%)
Otras	2(4,4%)	8(9%)

**Tabla 77. Causas de fallecimiento en estancia adecuada y prolongada.**

La causa de fallecimiento más frecuente fue el shock, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las causas de fallecimiento y la estancia, asociándose con una estancia más prolongada el shock, la fibrilación ventricular y el fallo múltiple de órganos como causas de fallecimiento (tabla 77 y gráfico 64).



**Gráfico 64. Frecuencia de las causas de fallecimiento según la estancia prolongada o adecuada.**

**4.3.2. Resultados del análisis multivariante en relación con la estancia media**

Variables	B	E.T.	p	OR ajustadas	I.C. 95,0%	
					Inferior	Superior
Diabetes	0,872	0,204	0,000	2,392	1,605	3,565
KILLIP 1			0,000			
KILLIP 2	1,389	0,292	0,000	4,011	2,265	7,104
KILLIP 3	1,640	0,311	0,000	5,158	2,805	9,483
KILLIP 4	2,670	0,345	0,000	14,447	7,353	28,385
Shock cardiogénico	3,393	0,269	0,000	29,742	17,561	50,370
Taquicardia sinusal persistente	1,364	0,405	0,001	3,912	1,769	8,651
< 55 años			0,001			
55 – 64 años	0,110	0,488	0,822	1,116	0,429	2,906
65 – 74 años	1,122	0,406	0,006	3,071	1,386	6,806
75 – 84 años	0,904	0,419	0,031	2,470	1,086	5,617
> 84 años	1,740	0,561	0,002	5,696	1,899	17,087
Constante	-7,116	0,407	0,000	0,001		

**Tabla 78. Variables asociadas a la estancia prolongada.**

En la tabla 78 se expresan las OR ajustadas (obtenidas mediante regresión logística) de las variables más importantes asociadas a la estancia. Al realizar el estudio multivariante mediante regresión logística binaria, las variables que siguen permaneciendo asociadas a la estancia de los 14096 pacientes afectados de angina inestable, son la diabetes, el estadio de Killip, el shock cardiogénico, la taquicardia sinusal y la edad. Hubo 421

pérdidas, con una tasa de correcta clasificación del 99% y no se observaron interacciones entre las distintas variables en relación con la estancia.

Variables	B	E.T.	p	OR ajustadas	I.C. 95,0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
<b>TIMI</b>	0,227	0,034	0,000	1,255	1,173	1,342
<b>KILLIP 1</b>			0,005			
<b>KILLIP 2</b>	0,386	0,125	0,002	1,471	1,152	1,878
<b>KILLIP 3</b>	0,293	0,185	0,113	1,341	0,933	1,927
<b>KILLIP 4</b>	-0,461	0,484	0,341	0,630	0,244	1,628
<b>Ventilación mecánica</b>	1,651	0,408	0,000	5,214	2,344	11,598
<b>Procedencia de otro hospital</b>	-0,996	0,166	0,000	0,369	0,267	0,511
<b>Constante</b>	0,274	0,176	0,120	1,315		

**Tabla 79. Variables en la ecuación para la estancia prolongada en los pacientes con TIMI.**

Se determinó el TIMI score en 3524 pacientes. En la tabla 79, al realizar el análisis multivariante para establecer la relación de la mortalidad en estos pacientes, se observó que las variables asociadas a la estancia fueron el TIMI score, el estadio de Killip, la ventilación mecánica y la procedencia de otro hospital, con una tasa de correcta clasificación del 96,9%.



# **5. Discusión**

### 5.1. Características de los pacientes del estudio

El objetivo del proyecto ARIAM y el haber seleccionado dentro de dicho registro el subgrupo de aquellos pacientes diagnosticados de angina inestable es el siguiente: Durante el periodo de estudio (entre mayo del año 1996 y diciembre del año 2003) se recogieron un total de 57.978 pacientes de los cuales 14.096 presentaron angina inestable. Tal número de pacientes no se ha recogido previamente en ningún registro nacional y es sólo equiparable a otros registros europeos como el registro GRACE<sup>(172)</sup> que incluye en la actualidad más de 22.000 pacientes y el NRMI 4<sup>(180)</sup> que recoge más de un millón de pacientes. También el registro CPP<sup>(186)</sup> analiza unos 250.000 pacientes. No obstante estos registros recogen casos de IAM.

Pocos son los registros que recogen por independiente los pacientes diagnosticados de angina inestable, a destacar en España el estudio PEPA<sup>(29)</sup> (que recoge unos 4.115 pacientes), el estudio RESCATE<sup>(28,154,155)</sup> (que recoge 1.460 pacientes) y el estudio PANES (que selecciona unos 10.428 individuos). Pero hoy por hoy, el registro ARIAM es el registro más amplio sobre síndrome coronario agudo en España, siendo además uno de los más importantes a nivel mundial.

El registro ARIAM es un registro prolongado en el tiempo, de manera que ha experimentado cambios desde su origen en marzo de 1994, dirigidos a la mejora continua de la calidad asistencial del paciente atendido por síndrome coronario agudo en las UCIs españolas<sup>(26,175)</sup>. Una fase clave del registro fue el año 1996, en este año se aumentó de forma importante el número de hospitales que participaban en el estudio y por tanto la inclusión de pacientes en este registro.

En el estudio de la dimensión del problema de las distintas formas de presentación de la cardiopatía isquémica, la angina ha recibido escasa atención. Por esto el objetivo de nuestro estudio es analizar las variables relacionadas con angina inestable en concreto. Por todo lo anterior se deduce que estamos limitados a la hora de comparar nuestra población con la de otros registros que han tratado globalmente el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

### 5.1.1. Características epidemiológicas. Factores de riesgo cardiovascular y antecedentes coronarios

#### □ Edad y sexo:

Al analizar los resultados del estudio descriptivo de nuestra población encontramos que la edad predominante es en el grupo de pacientes entre 65 y 74 años, siendo la edad de las mujeres más elevada. Este resultado concuerda con los descritos en otros registros de síndrome coronario agudo (englobando AI e IAM) (163,152). También coincide con registros españoles que analizaron el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, como el registro PEPA, donde la edad media es de 65 años<sup>(29)</sup>. Este hallazgo va en acuerdo con el progresivo envejecimiento de la población mundial y en especial de la española.

En la distribución por género se observa que la proporción relativa es mayor en el sexo masculino respecto al femenino. Estos datos coinciden con el estudio PEPA<sup>(29)</sup>, sin embargo observamos en nuestro estudio que la mortalidad es mayor en las mujeres. Numerosos estudios han pretendido evaluar las diferencias entre ambos sexos que presentaban angina inestable. Así, en 1999 y con los datos del registro GUARANTEE se comparó el comportamiento de hombres y mujeres (2948 pacientes) de EEUU. Las diferencias que se encontraron fueron las siguientes: en las mujeres con mayor incidencia de hipertensión arterial, diabetes e historia familiar no se realizó un tratamiento adecuado a modo de prevención como se hizo en hombres con las mismas características; en los hombres se realizaron más coronariografías, angioplastias e injertos aortocoronarios, sin embargo se observó que el porcentaje de mujeres sin enfermedad arterial coronaria significativa tras coronariografía era mucho menor que en los hombres<sup>(196)</sup>. Los datos del registro GUARANTEE discrepan con otro registro realizado en 7152 pacientes también con el objetivo de determinar el comportamiento de ambos sexos con el diagnóstico de angina inestable: la edad era mayor en las mujeres que en los hombres, las cuales tenían con mayor frecuencia hipertensión arterial, eran menos fumadoras y había en ellas una menor utilización de técnicas previas; sin embargo estos autores encuentran que el número de procedimientos es prácticamente igual en ambos sexos, así como tienen una mortalidad similar<sup>(197)</sup>. Hay por otra parte multitud de estudios donde se detecta una mayor mortalidad entre las mujeres.

En la mayoría de los estudios de estimación de la prevalencia de angina realizados en diferentes poblaciones se observa que ésta es superior en mujeres que en varones<sup>(198,199,200)</sup>. Esta diferencia se observa en nueve de las 17 comunidades autónomas españolas según el estudio PANES. Aunque se sabe que el cuestionario de Rose es menos repetible<sup>(201)</sup> y preciso en mujeres<sup>(202)</sup>, este hecho no puede explicar por sí solo las diferencias observadas en los distintos estudios<sup>(201)</sup>. Algunos autores han sugerido que esta diferencia puede estar relacionada con diferentes formas de presentación de la cardiopatía isquémica entre sexos, de forma que el infarto de miocardio y la muerte súbita serían más frecuentes en varones y la angina de pecho de esfuerzo más frecuente en mujeres<sup>(203)</sup>. En nuestro estudio no se incluye la raza, sin embargo hay otros, como el registro GUARANTEE que sí establece diferencias raciales que deberían incluirse en el diagnóstico y los algoritmos de intervención<sup>(204)</sup>.

Las características de nuestra población de pacientes con AI coinciden con las series de otros estudios, predominando el sexo femenino y la edad entre 65 y 74 años.

En definitiva, las características de nuestra población de pacientes con angina inestable coinciden con las series de otros estudios, predominando el sexo masculino, no el femenino, las mujeres se mueren más, pero representan casi el 79% de los casos, femenino y entre la edad de 65 y 74 años.

#### ❑ Factores de riesgo:

En nuestro estudio observamos que los factores de riesgo de más relevancia son, en primer lugar la HTA (54,4%) seguido de la hipercolesterolemia (41,7%) y la diabetes (28,4%). Si lo comparamos con el estudio PANES<sup>(32)</sup>, en éste la frecuencia de HTA era menor (31%), el 24% dislipémicos y el 14,3% diabéticos, la frecuencia de los fumadores era similar (34,6%). Curiosamente la incidencia de los no fumadores es mayor a la de los fumadores, como ocurre en el estudio PEPA<sup>(29)</sup>. La incidencia de historia familiar es de un bajo porcentaje en ambos. Podemos concluir que la frecuencia de factores de riesgo de nuestra población se asemeja a otros estudios.

La ecuación de Framingham para la estimación del riesgo coronario, como ya señalamos en la introducción, clásicamente contempla los acontecimientos coronarios, mortales o no, incluyendo la angina y los IAMSEST detectados

electrocardiográficamente. Según la Cohorte de Framingham, los factores que contribuyen a la mortalidad, por orden de prevalencia, son la edad, seguido del colesterol y de la hipertensión arterial grado I. Comparando con la cohorte de Framingham, se observa que los acontecimientos coronarios y la prevalencia de los factores de riesgo difiere considerablemente de nuestra población. De esto se deduce que se debería trabajar en la elaboración de ecuaciones propias españolas<sup>(42)</sup>.

### 5.1.2. Curso clínico y complicaciones

#### □ Gravedad al ingreso:

##### ◆ Clasificación de Killip y Kimball:

En el registro ARIAM los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: presentaron Killip I un 85,4%, Killip II un 9%, Killip III un 4,4% y un Killip IV un 1,2%.

##### ◆ TIMI:

La escala TIMI (1999) se determinó en tan solo 3271 pacientes. Aceptado per se como escala de gravedad del SCASEST. El TIMI es predictor de la mortalidad en la angina inestable, como lo demuestra el registro PEPA. En nuestro registro, observamos una interacción con la edad, al aumentar la edad, aumenta el nivel de TIMI y por tanto aumenta la gravedad.

#### □ Complicaciones:

La complicación más frecuente en nuestro estudio es la angina de difícil control en un 12,8%, seguido de la taquicardia supraventricular en un 5,1% y de la hipertensión arterial sistémica severa en un 3,1%. Cabe mencionar aquí el registro DESCARTES (realizado por la sección de cardiopatía isquémica de la Sociedad Española de Cardiología para conocer el manejo terapéutico y pronóstico del SCA sin elevación del ST, sobre 2058 enfermos), los datos preliminares del DESCARTES indican que las complicaciones durante el ingreso fueron: mortalidad del 2,2%, infarto o reinfarto del 4,7%, angina recurrente del 20,1%. Estas cifras son ligeramente superiores a las obtenidas por el Euro Heart Survey<sup>(205)</sup>, también en SCASEST, en el que la mortalidad era del 2,4%, infarto o reinfarto del 1,4% y

angina recurrente del 13,5%. Estas diferencias ilustran claramente la necesidad de disponer de datos propios para conocer la realidad de nuestra práctica y proponer medidas que mejoren el tratamiento de nuestros enfermos. Los datos del Registro DESCARTES se han recogido en hospitales españoles que atienden a más de 5 pacientes /mes, después de una aleatorización según sus características asistenciales. Lo que está claro y es evidente es que la presencia de complicaciones isquémicas a corto y medio plazo en los pacientes de alto riesgo se va a ver influida por la disponibilidad de los hospitales de un servicio de hemodinámica.

### 5.1.3. Manejo

#### □ Técnicas diagnósticas empleadas:

En ausencia de patología previa, el ecocardiograma realizado fuera de los episodios de dolor suele ser normal. Durante el dolor puede mostrar signos de disfunción ventricular sistólica y diastólica y la existencia de insuficiencia mitral. En general, como en todos los pacientes con cardiopatía isquémica, resulta importante conocer la fracción de eyección, de ahí la importancia de la ecocardiografía. No obstante se realiza en muy pocos pacientes, lo cual es un déficit a resaltar en nuestras unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, y cuya mejora debería tenerse en cuenta con vistas a diagnósticos precoces que podrían mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

En el 18,8 % de nuestros pacientes se realizó coronariografía, porcentaje menor al del estudio PEPA con un 32%. El registro CRUSADE<sup>(114)</sup> analiza a 17926 pacientes en los que la incidencia de mortalidad intrahospitalaria fue del 2% en pacientes a los que se realizó estrategia invasiva en las primeras 48 horas, mientras que fue del 6,2% en pacientes en los que no se llevó a cabo dicha estrategia precoz. El ensayo FRISC II<sup>(90)</sup> también demuestra que la estrategia invasiva se asocia a baja incidencia de muerte e IAM, menor mortalidad al año y menor incidencia de reingresos por cardiopatía isquémica.

De todo esto deducimos que a pesar de los resultados del TACICS-TIMI 18<sup>(89)</sup>, del FRISC II<sup>(90)</sup> y del CRUSADE<sup>(114)</sup>, seguimos siendo poco agresivos en nuestros tratamientos. Dichos resultados siguen siendo utópicos para extrapolarlos a nuestro medio. Por eso insistimos en la imperiosidad de establecer subgrupos en

los que se debería realizar angioplastia en las primeras horas y sin ningún tipo de demora.

□ Técnicas terapéuticas utilizadas:

Ninguna variable diagnóstica y terapéutica se mantienen asociadas en cuanto al pronóstico.

La angioplastia con stent es similar a otros registros, no obstante sigue siendo baja, y la cirugía de revascularización es escasa en el ARIAM, en el PEPA es de un 4%, pero hemos de tener en cuenta que en este registro están incluidos los SCASEST, sin poder atribuir este porcentaje únicamente a la angina inestable<sup>(29)</sup>. Con los datos del registro TIMI III se analizó el manejo de la angina inestable en EEUU y Canadá, en ambos la coronariografía se realizó durante la hospitalización en torno a un 64% (mucho más frecuente que en nuestro registro)<sup>(206)</sup>.

En nuestro estudio como técnica de revascularización se realizó angioplastia al 8,7% e injerto arto coronario al 0,2%. Destaca una baja utilización de procedimientos invasivos. En los registros europeos EuroHeart<sup>(176)</sup> y el GRACE<sup>(172)</sup> se realizó angioplastia en el 25% y 21% respectivamente. La práctica de todas estas técnicas está infrutilizada en el anciano, a pesar de que la edad es un factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes. Los estudios FRISC II<sup>(90)</sup> y TACTICS TIMI 18<sup>(89)</sup> han demostrado que el beneficio clínico de las técnicas intervencionistas parece ser más importante en edades avanzadas. El PURSUIT<sup>(95)</sup> también demostró que el empleo de eptifibatide en edades avanzadas es mayor ya que en estos pacientes se realizan menos técnicas de revascularización. Todo esto nos debería hacernos replantear un manejo individualizado de la angina inestable en pacientes de edad avanzada<sup>(207)</sup>. Las razones más poderosas que limitan en la práctica clínica las indicaciones de exploraciones complementarias en pacientes ancianos son las que se relacionan con la presencia de una comorbilidad mayor, de una enfermedad coronaria más difusa, que condiciona los resultados de las eventuales terapéuticas revascularizadoras, y de un mayor riesgo en este tipo de intervenciones. En términos generales, una revascularización menos completa y eficaz y un mayor número de efectos adversos son más frecuentes, globalmente, tanto con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) como con cirugía de bypass en pacientes con edades superiores a los 70 años<sup>(208)</sup>. Destaca de forma sobresaliente la “frontera clínica” que se establece entre pacientes octogenarios y

aquellos que son menores. Mientras en los pacientes con edades comprendidas entre 70 y 79 años, con menor comorbilidad y menor biología, los resultados son parecidos a los de edades inferiores, en los mayores de 80 años sucede todo lo contrario, de manera que podríamos agrupar a los pacientes ancianos como “viejos jóvenes” a la hora de tomar decisiones terapéuticas agresivas, pero en ningún caso deberían excluirse los más viejos en la evaluación pronóstica mediante un test de isquemia, tras estabilizarse la angina de pecho inestable porque un buen número de ellos, con riesgo elevado, podrán todavía beneficiarse de actuaciones terapéuticas más agresivas<sup>(208)</sup>.

□ Tratamiento empleado:

Los tratamientos empleados coinciden con otras series, así los más utilizados fueron los antiagregantes, en proporción similar al PEPA, la heparina, betabloqueantes, nitratos y antagonistas del calcio. A diferencia del anterior, en nuestro estudio se emplearon IECAs en el 35,6%. En el estudio PANES sorprende que se trate con fármacos a una elevada proporción del alto porcentaje que declaran haber sido calificados de hiperlipémicos, superior a la proporción de hipertensos tratados. El control de hipertensión fue introducido antes el consenso de su necesidad y beneficio ha sido ampliamente reconocido y comentado, no obstante habría que confirmar estos datos empezando por precisar si se pedía hiperlipemia en abstracto o se interrogaba sobre la cifra de colesterol y cuál se tomó como elevada. De confirmarse lo anterior, habría que plantear dónde nos encontramos y cabría sospechar que el interés reciente por la hiperlipemia ha disminuido el control de la hipertensión, cuyos resultados preventivos sobre el conjunto de las enfermedades cardiovasculares empezando por la apoplejía y la insuficiencia cardíaca terminal, están más afianzados.

Tratamiento médico	ARIAM	PEPA
Antiagregantes	96,5%	93%
Heparina	37,9%	45%
Betabloqueantes vo	53,7%	42%
IECA	35,6%	20%
Tirofibán	38,6%	
Calcio antagonistas	32,1%	46%
Nitratos	59,3%	67%
Estatinas	22,1%	6%

**Tabla 80. Tabla comparativa del tratamiento empleado en diferentes registros.**

En el estudio PEPA se observó un uso apropiado de la aspirina, mayor que el observado en otros registros, especialmente en el Reino Unido, en los que se utilizó en un 87-89% de los casos<sup>(173,174)</sup>. En nuestro registro, la aspirina se empleó en el 96,5%. En el PEPA se hizo un bajo uso del tratamiento con bloqueantes beta (42%) y heparina (45%), cuya eficacia en estos pacientes se había demostrado muchos años antes. En nuestro estudio también es bajo el uso de beta bloqueantes (53,7%). En comparación, los betabloqueantes se utilizaron en el 74% de los pacientes del estudio GRACE<sup>(170)</sup> y la heparina en el 72% del registro PRAIS-UK<sup>(174)</sup>.

Comparando con el registro DESCARTES, coincidimos en el uso de AAS y heparina. Sin embargo, la utilización de clopidogrel es del 37% y de inhibidores de la GpIIb/IIIa es menor (del 12%); estos fármacos están infrautilizados en España con respecto a otros países, según indica el estudio NRM1 4.

□ Causas de fallecimiento:

Las causas de fallecimiento en nuestro estudio fueron: un 45% murieron en situación de shock cardiogénico, un 13,6% por disociación electromecánica, un 7,4% por fracaso múltiple de órganos, el 4,9% por fibrilación ventricular, el 1,9% por encefalopatía postanóxica y el 7,4% por causas no definidas. La mortalidad de los pacientes con angina inestable en el registro ARIAM es del 1,1%, en el registro PEPA es de un 2,6% durante la hospitalización y de un 4,6% a los tres meses, con una amplia variabilidad

interhospitalaria. Esto podría deberse a la diferencia de terapias entre los diferentes hospitales, así como el hecho de disponer en los mismos de servicios de hemodinámica o no. No hay que olvidar que el registro ARIAM queda limitado al hospital y concretamente a las unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, sin recogerse los casos de mortalidad una vez dados de alta los pacientes de estas unidades.

## **5.2. Factores pronósticos**

Los factores determinantes del pronóstico en el síndrome coronario agudo han sido analizados en múltiples estudios. No obstante, estos factores son fundamentalmente analizados considerando en su globalidad angina inestable e infarto agudo de miocardio, ya sea con o sin elevación del segmento ST. Aunque en la actualidad, en la angina inestable se dispone de un algoritmo terapéutico consensuado y liderado por la apertura de la arteria responsable del síndrome coronario agudo, en España esta opción terapéutica se convierte en opción utópica, al no ser posible ofertarla a la totalidad de estos pacientes, por eso nos ha resultado interesante detectar los factores pronósticos de los pacientes con angina inestable de nuestro medio para establecer grupos de alto riesgo al que ofrecerles el mayor arsenal terapéutico.

Así, vemos que como factores que aumentan la mortalidad tenemos la edad, en nuestro estudio hay un aumento de la mortalidad con el incremento de la edad, que es lineal, a partir de los 74 años., triplicándose el doble en los pacientes mayores de 84 años. Se ha visto que la edad media de los pacientes afectados de angina inestable es ligeramente variable, según los centros, pero se advierte un progresivo incremento en el número de pacientes de edad avanzada. En la mayoría de los ensayos clínicos los pacientes con edades superiores a 75 años son excluidos, también a la mayoría no se les evalúa desde el punto de vista pronóstico, y, por último, son claramente menores las pruebas no invasivas e invasivas empleadas para evaluar el perfil de riesgo de estos pacientes. En nuestro estudio, en el análisis multivariante la edad no es un factor significativo que se asocie al aumento de la mortalidad. Ocurre lo mismo, es decir, estamos excluyendo a pacientes mayores a la hora del ingreso porque su morbilidad es mayor, además de que como la mortalidad de la AI es baja, esto supone otro motivo por el que los pacientes mayores se excluyan pues pueden ser tratados en servicios de cardiología o medicina interna sin beneficiarse de estas ingresados de UCI/UC. No obstante la edad tampoco se comporta como variable confusota, aunque la edad es una variable que en otros trabajos interacciona con la

mortalidad, con la morbilidad y en especial con las estrategias invasivas, que se llevan a cabo en los jóvenes principalmente, que son justamente aquellos que tienen menor mortalidad.

Según los datos del registro GUARANTEE, y a diferencia de nuestro estudio, en el que el ser mujer se asocia a una mayor mortalidad, ellos demostraron que a pesar de que en las coronariografías de las mujeres había pocas lesiones arteriales significativas, no hubo diferencias en el sexo en cuanto al resultado de muerte, infarto o angina recurrente intrahospitalaria<sup>(196)</sup>. El hecho de que encontremos en nuestro estudio una mayor mortalidad en el sexo femenino podría deberse a que este grupo es infratratado e infradiagnosticado, las mujeres reciben menor tratamiento médico y se realizan en ellas menos intervenciones coronarias percutáneas (dato que coincide con el registro GUARANTEE), o simplemente podría deberse a que acuden con menor frecuencia a los servicios de urgencias. No obstante, a pesar de las diferencias obtenidas en el estudio univariante, en el multivariante la asociación resulta débil. Respecto al registro GUARANTEE, hay que considerar que no tiene en cuenta los factores socioeconómicos y el hecho de que se excluyen los casos en los que las mujeres rechazan tratamientos invasivos, no siendo analizado este grupo.

Respecto a los tipos de angina, es la angina postinfarto la que presenta una mayor mortalidad y por tanto un peor pronóstico, seguida de la angina prolongada y la de reposo; la angina inicial y la variante (con 0% de mortalidad) presenta buen pronóstico. En el caso concreto de la angina variante, el resultado es de nula mortalidad, no hay que olvidar que no es que ninguno de los pacientes fallezca, sino que es un tipo de angina no correctamente diagnosticada, entre otras causas, por la complejidad de los test necesarios para la confirmación de su diagnóstico. No obstante el tipo de angina no se muestra como variable independiente frente a la mortalidad, con lo cual podríamos deducir que en nuestra población no tiene sentido la estratificación del riesgo según el tipo de angina. Con la clasificación de Braunwald ocurre lo mismo. Por eso nuestro intento de, con un análisis exploratorio de la realidad, buscar subgrupos de alto riesgo sobre los que incidir en el tratamiento.

Respecto a los antecedentes, el hecho de tener un diagnóstico previo isquémico conllevó una mayor mortalidad. Hay autores (estudio SPRINT<sup>(177)</sup>), que encuentran otros resultados, y que preconizan el acondicionamiento cardíaco como modo de limitación de

la morbimortalidad, este hecho se puede deber a que quizá este fenómeno es mayor incluso en el IAM que en la AI, donde probablemente no da tiempo previo al acondicionamiento, aunque sí al aturdimiento o a la hibernación miocárdica. Es posible que nuestros pacientes con diagnóstico previo isquémico sean más ancianos, con mayor comorbilidad, con mayor disfunción ventricular izquierda y mayor isquemia miocárdica.

Los factores de riesgo cardiovasculares, los pacientes no fumadores, los diabéticos y los que tuvieron antecedentes de ACV previos se asociaron a una mayor mortalidad. El registro GRACE concluye también que los pacientes diabéticos se asocian a una peor evolución y mayor mortalidad respecto a los no diabéticos, demuestran además que una mejora en el tratamiento y en la prevención de las complicaciones en los pacientes diabéticos que desarrollan SCA conlleva asimismo una mejora en los resultados<sup>(209)</sup>. En el registro DESCARTES los pacientes diabéticos tienen un perfil clínico peor que los no diabéticos; su incidencia de complicaciones y mortalidad precoz y a los 6 meses es muy superior. La diabetes, pues, afecta a un porcentaje importante de los pacientes afectados de cardiopatía isquémica, su prevalencia se halla en una línea ascendente, de forma que se prevé que ésta se haya duplicado en el año 2005. Sabemos que esta enfermedad se asocia con una mayor morbimortalidad de la cardiopatía isquémica, constituyendo un factor de riesgo para eventos cardiovasculares de repetición tras un infarto agudo de miocardio y de mala evolución tras el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). La inflamación vascular, la disfunción endotelial asociada a la hiperglucemia e hiperinsulinemia, el pobre desarrollo de circulación colateral, la alteración en la fibrinólisis endógena promovida por la hiperinsulinemia y el aumento en la agregación plaquetar se han propuesto como factores promotores del desarrollo acelerado de la aterosclerosis y del incremento en las tasas de reestenosis tras el ICP en estos pacientes, lo cual indudablemente aumentará la mortalidad. En nuestro estudio la diabetes es una variable significativa, tanto en el univariante como en el multivariante, es el único factor de riesgo cardiovascular que se asocia de forma clara a un aumento de la mortalidad. En relación con el tabaco, se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo muy prevalente en España. Según la Encuesta Nacional de Salud de 1997 la prevalencia del consumo de cigarrillos fue del 36%<sup>(210)</sup>. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos<sup>(211)</sup>, allí se ha producido un descenso importante en el número de fumadores, lo que no ha ocurrido en España<sup>(212)</sup>. Es paradójico el resultado que encontramos en el tabaco, dato que no coincide con los resultados del estudio PANES<sup>(32)</sup>, donde uno de los factores predominantes de riesgo era el tabaco,

encontrando diferencias entre los fumadores de diferentes comunidades autónomas y entre sexos sin que se observaran estas diferencias en los no fumadores.

A mitad del siglo XX (1967), dos autores estadounidenses desarrollaron una simple escala pronóstica para el IAM basada únicamente en parámetros clínicos. A pesar de su simpleza y a pesar del tiempo transcurrido, la clasificación de Killip y Kimball continúa siendo, más de 30 años después de su introducción, una de las variables más sencillas, más simples y utilizadas, más útiles y a la vez continúa manteniendo un innegable valor pronóstico en el IAM. A pesar de que el pronóstico de los pacientes ha mejorado mucho desde entonces, la clasificación de la presencia de insuficiencia cardiaca y su sencilla graduación continúa siendo esencial en la categorización precoz del pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Hasta ahora nunca se había utilizado para la angina inestable, pero en nuestro estudio, y basándonos en la misma definición, lo utilizaremos como un método de valoración de la gravedad de la angina, podemos deducir que la estratificación del riesgo en angina inestable se podría hacer de acuerdo al Killip. El Killip se asocia a una mayor mortalidad, a mayor Killip se incrementa fuertemente la posibilidad de muerte, este incremento de mortalidad es lineal al incremento del Killip, o sea, como aumenta el grado de Killip se incrementa la posibilidad de muerte. Así vemos que es un potente predictor del resultado de estos pacientes, de manera que es la variable que más se asocia con la mortalidad a los 28 días en el IAM<sup>(193)</sup>. El estadio Killip elevado fue claramente una variable de mal pronóstico en nuestro estudio. Coincide con el resultado de otro estudio realizado con pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de los ensayos GUSTO IIB, PURSUIT, PARAGON A y PARAGON B, ellos proponen que la importancia pronóstica del examen físico para el fallo cardíaco de acuerdo con la clasificación de Killip en SCASEST no está bien establecida; y es lo que determinan en este estudio, concluyen que los pacientes con Killip III/IV (que agruparon en una misma categoría) tienen una mayor mortalidad a los 30 días. También concluyen que son predictores de mal pronóstico en los pacientes con SCASEST, la edad, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, por lo que deberían tenerse más en cuenta como factores que aumentan la morbimortalidad<sup>(213)</sup>. En nuestro estudio comprobamos que en el análisis multivariante, la clasificación de Killip y Kimball es una variable independiente que se asocia a la mortalidad, resultado equiparable a los del registro GRACE. En el registro GRACE además se demuestra que un tratamiento más agresivo en estos pacientes con insuficiencia cardiaca mejora claramente el pronóstico. Aquellos que desarrollaron insuficiencia cardiaca recibieron menos estatinas y betabloqueantes y se realizó menos

cateterismo y menos angioplastias<sup>(214)</sup>. Por todo lo anterior, podemos deducir que el killip podría servir para evaluar el pronóstico de la AI, siendo nuestro trabajo el primer estudio que ratifica esto, tanto para la angina inestable como para el SCASEST de forma global. No hay que olvidar que en una época de diagnósticos complicados, apoyados en biomarcadores, en imágenes y en complejos y largas pruebas complementarias, la simple exploración clínica tiene un fuerte valor pronóstico; es precisamente este uno de los objetivos de nuestro trabajo, buscar un método simple de estratificar a los pacientes con angina inestable, que sin duda podría ser la clasificación descrita por killip y kimball para el IAM, pero que sin ningún obice podríamos extrapolarla a la angina inestable.

La clasificación de APACHE II es una versión revisada de un sistema prototipo, APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*). Está basada en la hipótesis de que la severidad de la enfermedad aguda se puede medir cuantificando la afectación de múltiples variables fisiológicas) y así la subsecuente muerte hospitalaria. El APACHE tiene un valor importante en la clasificación de pacientes de UCI, sin embargo es poco conocida en los servicios de cardiología<sup>(191)</sup>. Se valora al ingreso en UCI, en las primeras 24 horas y al alta. Hay que enfatizar, sin embargo que el grado de APACHE II al primer día no predice perfectamente la frecuencia de mortalidad individual, sin embargo un bajo grado de APACHE II se puede relacionar con la probabilidad de una peor evolución. El grado de APACHE en nuestros pacientes es mayor en las primeras ocho horas del ingreso en las unidades, descendiendo progresivamente sobre las primeras 16 horas.

La escala de riesgo TIMI está demostrada como indicador predictor del pronóstico de los pacientes con angina inestable/IAMSEST. Incluso hay un estudio reciente que demuestra que en pacientes con SCASEST bajo cateterización cardiaca, la escala de riesgo TIMI se correlaciona con la extensión y severidad de la enfermedad de la arteria coronaria<sup>(215)</sup>. En nuestro estudio los pacientes con mayor mortalidad son aquellos con un TIMI 4, teniendo nula mortalidad los pacientes con TIMI 5 y TIMI 6; esto podría justificarse por el hecho de que para tener un valor de TIMI 5 o 6 estarían incluidos los pacientes a los que se realiza coronariografía, que en un alto porcentaje se desconoce o bien es infravalorada. Asimismo 7 puntos en la valoración de TIMI no es posible, porque estaríamos considerando el valor de las encimas cardiacas, parámetro que hemos excluido como criterio en nuestro estudio. En China se ha realizado también en el último año un estudio con el fin de valorar si la escala de riesgo TIMI nos permite evaluar la severidad y el pronóstico en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, pues bien, se concluye

que esta escala de riesgo no se podría utilizar para predecir la posibilidad de padecer un ataque cardíaco, pero sí para evaluar el tipo de enfermedad arterial coronaria y la severidad de la estenosis<sup>(216)</sup>. El TIMI se acepta como modelo de estratificación universal en el SCASEST, ha demostrado estratificar y pronosticar, no obstante, además del descrito en China, son muchos los grupos que han encontrado en él debilidades; a pesar de los cual es hoy por hoy el mejor existente, en nuestra población sólo se ha determinado en un subgrupo de pacientes de 3000, probablemente porque es relativamente reciente, y desde que se implanta una recomendación en una guía hasta su adhesión, existe irremediamente un retraso temporal. El estudio univariante demuestra asociación con la mortalidad, mientras que el multivariante demuestra asociación, aunque con interacción con la edad. En definitiva, el TIMI score es representativo de la gravedad de los pacientes, y a pesar de que no ha sido validado en la población española, podría ser útil para ayudar a la estratificación del SCA, aunque no descarta otras variables pronósticas como el Killip, la diabetes o las arritmias, entre otras.

Entre las complicaciones, el hecho de presentar arritmias se asoció a un aumento de la mortalidad, principalmente la fibrilación ventricular seguida de taquicardia ventricular. Ya hay estudios en los que se demostró esta asociación, con la base de datos del GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A y PARAGON B (recordar que fueron pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST), se analizó la mortalidad a los seis meses y a los treinta días, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular se asociaron a un aumento de la mortalidad. Como predictores independientes para desarrollar fibrilación ventricular y taquicardia ventricular encontraron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el infarto agudo de miocardio y los cambios electrocardiográficos en el segmento ST; la hipertensión arterial primaria se halló como predictor independiente tan solo para la fibrilación ventricular<sup>(217)</sup>. Algunos autores han demostrado que la complejidad de las arritmias aumentó la probabilidad de dolor torácico en pacientes con angina variante, principalmente la presencia de arritmias ventriculares<sup>(218)</sup>. Las taquicardias malignas tienen una mortalidad aumentada, son predictores de mayor mortalidad, como vemos en el análisis multivariantes de nuestro estudio. Por tanto el subgrupo de AI con arritmias como TV o FN serían aquellos con mayor mortalidad, subgrupo sobre el que habría que incidir a la hora de una terapia más agresiva. Quizá antes de esperar a que el paciente presentara una de estas arritmias, tendríamos que abordarlo de una forma más agresiva, pues dichas arritmias pueden ser una complicación del síndrome coronario agudo o por sí solas ser una

manifestación de la isquemia aguda. Volvemos a insistir, sea como sea, en la necesidad de una estrategia invasiva en estos pacientes con angina inestable.

Un grupo polaco afirma, tras el seguimiento de 79 pacientes en un año, que es muy poco frecuente que una angina inestable no se complique en un año, la mortalidad evaluada por ellos fue del 2,5%, teniendo en cuenta que el uso de procedimientos de revascularización fue elevado, determinaron tres factores que se asociaban a riesgo elevado de complicaciones tardías y cuya presencia en estos pacientes los debería de seleccionar como grupo de alto riesgo y subsidiario de realización de angiografía y procedimientos de revascularización, estos fueron el tipo de angina, la diabetes y niveles de CK-MB elevados<sup>(219)</sup>.

Entres las técnicas terapéuticas empleadas los pacientes en los que se realizó RCP, se utilizó VM, MP temporal o definitivo, cardioversión, balón de contrapulsación intraaórtico, e injerto aortocoronario se asociaron a una mayor mortalidad. La realización de angioplastia no resultó significativa para la mortalidad, dato que coincide con los resultados del estudio RESCATE<sup>(28)</sup>, en el cual ni los pacientes con angina inestable ni los diagnosticados de IAM en los que no se realizó angioplastia ni cirugía de revascularización tuvieron peor pronóstico que aquellos en los que sí se utilizaron ambos procedimientos. En un estudio realizado durante 4 años en Santander en pacientes octogenarios con angina inestable, se demostró que aquellos en los que se realizaba angioplastia tenían una mayor supervivencia<sup>(220)</sup>. Es paradójico, pero los resultados nos indican que los apcietnes con mayor mortalidad son precisamente los que tienen más gastos, más días de estancia en UCI, más ventilación mecánica, más marcapasos, y sin embargo son en los que no se realizan intervenciones cononarias percutáneas. En nuestro estudio, la ICP no se asocia a modificación de la mortalidad, lo cual es totalmente comprensible y explicable por la escasez de estas técnicas que realizamos. Tenemos, pues, la obligación de incrementar esta estrategia terapéutica recomendada por las guías terapéuticas<sup>(5,6)</sup> y en las que se ha demostrado su claro beneficio.

Respecto a los tratamientos, fueron precisamente aquellos pacientes en los que más tratamiento médico se empleó, aquellos que se asociaron a una mayor mortalidad, probablemente porque eran los que peor pronóstico y mayor morbilidad justo aquellos en los que su gravedad obligó a emplear un tratamiento antiisquémico más potente.

En el estudio multivariante, las variables que permanecieron asociadas a la mortalidad son el estadio de Killip y Kimball, el shock cardiogénico, la reanimación cardiopulmonar, la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular. La estrategia invasiva (ICP precoz) debe por tanto ir encaminada a la consideración de estas variables.

En definitiva, en diversos registros, ya mencionados como el CRUSADE<sup>(114)</sup> y en las guías terapéuticas estadounidense y europea<sup>(221)</sup>, se aconseja una estrategia invasiva precoz, demostrándose en la vida real ésta como actuación eficaz, sin embargo esto llega a resultar utópico, por lo tanto hay que adaptar a nuestro medio las guías terapéuticas y buscar subgrupos de alto riesgo sobre los que actuar. En nuestra población de pacientes con AI, es sobre esta subpoblación de altísimo riesgo, precisamente la que se debería de seleccionar y esforzarnos con ellos por una intervención coronaria percutánea precoz.

### 5.3. Estancia media

La estancia media, como ya hemos dicho, de los pacientes diagnosticados de angina inestable y en las unidades de cuidados intensivos o coronarios es un factor que no ha sido adecuadamente estudiado y que indudablemente tiene sus repercusiones tanto a nivel asistencial como a nivel pronóstico y económico, sin embargo no se conocen bien los factores pronósticos de la estancia media, de ahí nuestro propósito.

Dada la importancia de la estancia en las unidades coronarias para la gestión de los recursos, sería importante intentar identificar a los grupos de pacientes de angina inestable que podrían tener un alta precoz. Si en el futuro se solicita a los médicos que participen en la gestión de sus servicios de forma eficaz, sería interesante describir un subgrupo de alto riesgo, por la mortalidad, número de complicaciones, recursos diagnósticos o terapéuticos que precisan y porque además, ese conjunto de pacientes tienen una estancia en UCI o estancia intrahospitalaria, inicialmente más prolongada<sup>(222)</sup>.

Los determinantes más importantes de la estancia y a la vez no modificables son la gravedad del paciente, la comorbilidad así como el grupo diagnóstico al que pertenece dicho paciente<sup>(223)</sup>.

En nuestro caso hemos analizado los pacientes que tienen una estancia más prolongada y por tanto las variables que se asocian a esta estancia media, entre ellos los

pacientes entre los 65 y 74 años, los pacientes de más de 85 años no se ingresan prácticamente en las unidades de cuidados intensivos en nuestro medio.

La angina postinfarto y la angina progresiva, aquellas que tuvieron una mayor mortalidad se asociaron a una estancia más prolongada, probablemente porque al tratarse de grupos de angina complicados conllevan una mayor estancia y más días de tratamiento, es decir, se emplean mayores recursos en los que están más graves, también hay que tener en cuenta que los pacientes que esperan en las UCI/UC para ser tratados con ICP son precisamente los que están más graves, dando prioridad a la realización de esta técnica a los que están menos graves o ingresados en plantas. Indudablemente el hecho de no realizar una ICP de forma precoz puede empeorar el pronóstico de estos pacientes y su morbimortalidad intrahospitalaria, por lo cual estos pacientes tienen una estancia más prolongada.

El hecho de haber usado como sistema prehospitalario el médico de cabecera, centro de salud, SEU y servicio 061 se asocia, sin embargo a una estancia más corta. La causa de esto podría basarse en que al ser atendidos estos pacientes de forma precoz, su evolución y pronóstico puede ser mejor y por tanto serían dados de alta a planta en menos días.

Según el registro TIMI III la estancia media intrahospitalaria en los pacientes con angina inestable fue de 8,2 días en EEUU y de 12,1 días en Canadá, no determinando los días que los pacientes permanecieron en las unidades coronarias. Pero lo cierto es que hoy por hoy no hay ningún registro que se haya dedicado a estudiar la estancia media. En nuestro estudio podemos deducir que está en torno a dos días, no obstante es clave el hecho de realizar una ICP precoz, como ya hemos comentado, pues esto podría acortar la estancia en las unidades de cuidados intensivos o unidades coronarias, con lo que disminuiría el coste sanitario, la estancia intrahospitalaria y la morbilidad asociada.

El tener un diagnóstico de isquemia previa se asocia a una estancia más prolongada. Los pacientes con mayor mortalidad global, la diabetes y ACV se asocian a una estancia más prolongada. De esta manera podríamos seleccionar un subgrupo de alto riesgo sobre el que habría que actuar con ICP precoz, disminuyendo así las estancias y costes hospitalarios.

El Killip elevado también se asoció a prolongar la estancia media, y los pacientes que no presentan insuficiencia cardiaca no se benefician, por tanto de permanecer en la UCI más de dos días. En el registro GRACE el desarrollo de insuficiencia cardiaca se asocia a una estancia más prolongada y a un aumento en la frecuencia de readmisión<sup>(214)</sup>

Entre las complicaciones, los que presentaron fracaso cardíaco derecho, HTA sistémica y shock se asociaron a una estancia más prolongada, así como los que presentaron angina de difícil control, IAM y proceso infeccioso; la presencia de complicaciones eléctricas también se asoció a estancia media más prolongada. La ICP precoz es una forma de disminuir estas complicaciones, contribuyendo así a reducir la estancia media.

El empleo de técnicas diagnósticas se asoció a una estancia más prolongada, así como el empleo de técnicas terapéuticas como RCP, VM, cardioversión, implantación de marcapasos provisional y definitivo, balón de contrapulsación intraaórtico, angioplastia con stent e injerto aortocoronario. El ensayo GUSTO IIb realizó un análisis comparando la evolución hasta alta hospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST, según se hubieran tratado en hospitales intervencionistas (con capacidad para realizar procedimientos coronarios: no invasivos, angiografía o cirugía) o no intervencionistas. Se dedujo que en cualquiera de los dos tipos de síndromes coronarios agudos había menos complicaciones con lo cual la estancia resultó menor en los pacientes ingresados en hospitales intervencionistas<sup>(224)</sup>.

De los tratamientos empleados, se asociaron a una estancia prolongada el empleo de heparina terapéutica, los betabloqueantes orales e intravenosos, los calcioinhibidores, IECA, inotrópicos intravenosos y vasodilatadores, digoxina, diuréticos, antiarrítmicos, hipolipemiantes e inhibidores de la Gp IIb/IIIa.

La realización de un injerto aortocoronario previo prolongó la estancia media. Al tratarse de pacientes en los que hay un tratamiento quirúrgico, lógicamente su estancia media es mayor.

Indudablemente la estancia media en UCI es fundamental para una gestión adecuada de los recursos, como también lo sería el reingreso en estas unidades de pacientes dados de alta a sala de cardiología. Durante 16 meses se realizó un estudio en Australia con el fin de determinar la causa y la frecuencia de los reingresos no programados en la unidad

coronaria una vez que se habían dado de alta a una sala de cardiología pero sin haber salido del hospital. De 1776 pacientes, el 44% reingresaron, la mayoría de ellos por nuevo episodio de isquemia miocárdica, 6 de los reingresados habían suspendido el tratamiento en perfusión continua de heparina, y en 4 de estos 6 se había suspendido en planta el tratamiento con aspirina, 11 de los reingresados no recibieron tratamiento antiplaquetario después de haber salido de la unidad coronaria, y se comprobó también que los días de estancia en el reingreso fueron mayores que en el primer ingreso<sup>(225)</sup>. De todo esto se podría deducir que un alto porcentaje de los reingresos pueden evitarse con el tratamiento y un más adecuado seguimiento del paciente una vez que se ha dado de alta de la unidad coronaria.

Cabe mencionar aquí un análisis realizado en USA con 465 pacientes con el fin de determinar si un modelo de predicción del riesgo en pacientes con angina inestable nos serviría como predictor paralelo de la utilización de recursos. Se establecieron cuatro grupos de riesgo según las complicaciones cardiacas y se evaluó la duración de la estancia hospitalaria así como los costes estimados de hospitalización basado en los GDR en los diferentes grupos. Finalmente se concluyó que el coste hospitalario y por tanto la estancia hospitalaria se veía incrementado en el grupo de mayor riesgo en los que se utilizarían más procedimientos de revascularización, siendo también este grupo el que más recibió heparina como tratamiento, betabloqueantes y calcio antagonistas. Destacó que la angioplastia coronaria se realizó prácticamente por igual en los cuatro grupos<sup>(226)</sup>. Extrapolando este estudio al nuestro, podríamos establecer también una estratificación de grupos de riesgo en los que la estancia media estaría aumentada.

En el estudio multivariante, las variables que permanecieron asociadas a la estancia prolongada son la diabetes, el estadio de Killip, el shock cardiogénico, la taquicardia sinusal y la edad. La estrategia invasiva (ICP precoz) debe por tanto ir encaminada a la consideración de estas variables.

*El estudio que hemos presentado ha pretendido hacer un análisis exploratorio de la realidad, hemos establecido grupos de riesgo con todas aquellas variables que se asocian a un peor pronóstico y por tanto a una mayor mortalidad, es decir grupos de pacientes que se beneficiarían de una ICP precoz. Con la estancia media hemos establecido otros subgrupos que se asocian a una estancia prolongada. Es precisamente sobre estos pacientes sobre los que hay que insistir en realizar una intervención coronaria*

*percutánea precoz, algo bastante diferente a lo que en realidad se hace, limitando esta técnica a aquellos que tienen menos riesgo y a los que tienen una menor estancia. Son justamente el grupo contrario, los que tienen mayor riesgo y los que tienen mayor estancia prolongada, en los que se demora la ICP, conllevando un mayor agravamiento. Esto implica que debemos dedicar más esfuerzo terapéutico a aquellos que están más graves. Con ello disminuiríamos la estancia en las UCI/UC y por tanto la estancia hospitalaria, y mejoraríamos el pronóstico de estos pacientes, con ello habría una mejor utilización de los recursos hospitalarios y por tanto un menor coste hospitalario. Se trata, pues de optimizar los recursos.*

*Sería interesante, aunque establezcamos grupos de pacientes intraUCI/UC, plantear la colaboración con los demás servicios, como el de cardiología para ser de esta manera más activos en la realización de las técnicas de intervención coronaria percutánea, pues no deja de ser paradójico que esté más que demostrado su beneficio en las guías terapéuticas y sin embargo estos pacientes pasen varios días esperando la realización de la técnica (mientras se está realizando de forma precoz a aquellos con mejor pronóstico).*

*Como aportación, nuestro estudio es el primero que analiza la estancia media, pues, como ya hemos dicho, hoy por hoy, no hay un registro de pacientes con angina inestable en los que se haya explorado esta variable a pesar de la trascendencia tanto clínica como económica que conlleva.*

*Por último, decir que sería interesante plantear un estudio prospectivo sobre nuestro registro con el fin de buscar una estancia media ideal, pues aquí nos hemos limitado a hacer un análisis exploratorio y a buscar subgrupos que se podrían beneficiar de una estancia más prolongada o intentar disminuir la estancia con un mayor esfuerzo terapéutico, pero no podemos deducir de ello la estancia ideal de nuestros pacientes con angina inestable.*

## **5.4. Limitaciones y ventajas del estudio**

### **5.4.1. Limitaciones**

El registro ARIAM es un estudio observacional, de manera que no se puede establecer una relación causa-efecto como en un ensayo clínico aleatorizado. No obstante

se asume que los resultados obtenidos se aproximan bastante a la realidad, dado el número de casos recogidos y analizados y las numerosas variables analizadas, y principalmente porque narran la práctica clínica habitual.

No es un registro poblacional, de manera que hay pacientes que se han perdido, por ejemplo, aquellos con síndrome coronario agudo pero que no han llegado al hospital.

No es un registro continuo –aunque su representación es amplia tanto en la distribución geográfica y el número de hospitales participantes– no todos los hospitales han participado en todos los periodos de registro, y no siempre se han incluido exhaustivamente a todos los pacientes con síndrome coronario agudo. Un registro debe tener *validez externa*, la validez externa de un estudio epidemiológico o de un registro se basa en la posibilidad de extrapolar los datos a la población general, lo que garantiza esto es la representatividad de la muestra. Otra de los inconvenientes de nuestro estudio es que muchos pacientes con angina inestable no ingresan en UCI, con lo cual son muchos los casos intrahospitalarios que se pierden en este registro.

El registro ARIAM fue diseñado en un principio para analizar el retraso en el tratamiento trombolítico, por eso las variables recogidas están enfocadas a este punto concreto. Faltan variables que están definidas débilmente o nulamente, además de que ha habido pérdidas importantes en cuanto a factores de riesgo, evolución, técnicas y tratamientos recibidos.

Hay que destacar que desde el año 1996 ha habido una evolución en la cardiopatía isquémica en lo que se refiere a recomendaciones terapéuticas, variabilidad en el manejo en los diferentes hospitales y en las definiciones a lo largo de los años<sup>(6)</sup>. La llegada de las troponinas supuso una revolución, se comenzó a hablar de síndrome coronario agudo en lugar de cardiopatía isquémica, incluyendo entonces como nueva variable en el registro ARIAM el valor de la troponina I. En nuestro estudio hemos eliminado todos aquellos pacientes con valor de troponina I elevado, con el fin de delimitar aquellos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, pues en definitiva el concepto de angina inestable no se ha modificado, que es lo que nos interesa. Hay pacientes con valores de CPK en rango de la normalidad, pero al no haberse medido en ellos el valor de la troponina, ésta podría ser positiva, lo cual modificaría el diagnóstico. No obstante hay que decir que no queda eliminado el sesgo de inclusión pues se han perdido pacientes debido a estos cambios evolutivos en los conceptos.

La evolución y seguimiento del pacientes queda limitada al tiempo de estancia en UCI/UCC, ya que no se hace seguimiento en el tiempo a todo el episodio hospitalario y una vez que se ha dado de alta, ya en domicilio. Con esto hay pérdidas importantes en el número de complicaciones, técnicas posteriores empleadas y tratamientos fuera de la UCI así como de mortalidad intrahospitalaria. En la última versión del ARIAM es posible evitar este sesgo, se ha contemplado incluir estas variables, no obstante falta aún una concienciación por parte de los facultativos para realizar un seguimiento posterior de los pacientes una vez que han salido de la UCI.

Hemos pretendido hacer un estudio exploratorio de nuestra realidad, no intentando en absoluto realizar un estudio predictivo que intente explicar una realidad pronóstica.

#### **5.4.2. Ventajas**

El registro ARIAM, a diferencia de los ensayos clínicos no presenta los sesgos de inclusión que limitan el espectro de un estudio, al no existir criterios de exclusión. Esto nos va a permitir sacar conclusiones más fiables, pues no se modifican las condiciones que se producen en el manejo diario de nuestros pacientes.

Los resultados obtenidos se aproximan en un alto grado a la realidad actual y a la labor diaria en nuestro ámbito sanitario, aportando una amplia información sobre la epidemiología del síndrome coronario agudo en nuestro país.

Recoge, a diferencia de otros registros, variables como la estancia media intra UCI, encontrándonos con una muestra suficiente como para realizar un estudio estadístico. En la literatura médica son escasos los trabajos realizados con estancia media en angina inestable tratándose de un punto clave en cuanto a costes hospitalarios se refiere.

Como ya hemos mencionado, no existe, hoy por hoy, salvo el registro americano NRMI y el CPP, un registro tan amplio en el mundo en cuanto a número de pacientes se refiere, variables recogidas y años de seguimiento. El número total de pacientes incluidos es también elevado en comparación con otros registros de nuestro entorno.

### 5.5. Aplicabilidad clínica

La cardiopatía isquémica es una de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad en la población general, quedando demostrado que de una rápida actuación depende el pronóstico vital y funcional del paciente.

Los pacientes con angina inestable de alto riesgo tienen un peor pronóstico, lo que puede influir tanto en la mortalidad, los recursos que precisan y la estancia media hospitalaria. Por tanto la utilidad de este estudio podría suponer:

- Conocer las características de la población de angina inestable que ingresan en nuestras UCI/UCC.
- Determinar cuales son factores predictores de mal pronóstico en la angina inestable.
- Identificar un subgrupo de alto riesgo en la angina inestable, con el fin de actuar sobre dicho grupo e intentar limitar su mortalidad, morbilidad y estancia media.
- Actuación preventiva primaria y secundaria, para corregir estas variables.
- Evaluar la estancia media de estos pacientes en las UCI y UCC, detectando probablemente estancia fútil y días vacíos. Esto probablemente se trate de una utopía sin dejar de ser algo que hay que hacer.
- Conocer, como hemos dicho a nuestra población para intentar mejorar la eficacia y eficiencia de los recursos disponibles para el abordaje del angor inestable.

# **6. Conclusiones**

La población de pacientes estudiada, es decir, pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos o unidad coronaria con el diagnóstico de angina inestable, presentan características similares a la de otros registros. La angina inestable es más frecuente sobre pacientes varones, de edad avanzada, con algún factor de riesgo cardiovascular. Respecto al manejo terapéutico de los pacientes con angina inestable, sigue siendo un bajo porcentaje en nuestro medio al que se le realiza coronariografía y angioplastia, lo cual debería hacer que nos replanteáramos si el manejo terapéutico es adecuado conforme a lo que las guías nos indican.

Los factores que se asocian a una mayor morbimortalidad son: la edad, el diagnóstico de isquemia previa, los antecedentes de ser no fumador, diabético o antecedentes de accidente cerebrovascular. Los estadios elevados de la clasificación de Killip se asocian a una mayor mortalidad así como los niveles elevados de la escala de riesgo TIMI. La presencia de arritmias, principalmente fibrilación y taquicardia ventricular se asocia también a una elevada mortalidad.

Los factores que se asocian a una mayor estancia media son: la diabetes, el estadio de Killip y Kimball, el shock cardiogénico como complicación, así como la taquicardia sinusal y la edad.

## **7. Bibliografía**

- 1 Martínez de Aragón MV, Llacer A. Mortalidad en España 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 2000;8:253-64
- 2 Instituto Nacional de Estadística. Morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón por sexo. España 1977-1993 (cited 1999 Feb 1). Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/tabla1i.html>.
- 3 Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp Cardiol 2002;55:337-46
- 4 Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. En Braunwald E, editor. Heart Disease. A textbood of Cardiovascular Medicine. Philadelphia:WB Sanders Co.1992;11:1200-1291
- 5 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-2002. Circulation 2002; 1893-1900
- 6 Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, Mc Fadden E et al. The Task Force on the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart 2002;23:1809-1840
- 7 Braunwald E. Unstable angina: an ethiologic approach to management. Circulation 1998;98:2219-2222
- 8 Sary H, Chandler A, Dinsmore R et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-1374
- 9 Davies M. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation 1996;94:2013-2020
- 10 Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lespérance J. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. Circulation 1995;92:2404-2410
- 11 Prediman Kshah. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. Cardiol Clinic 2003;21:303-314
- 12 The total ischaemic burden European Trial (TIBET). Effect of Atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic angina. Eur Heart J 1996;17:104

- 13 RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medicamental therapy for angina; the second Randomised Intervention treatment of angina trial. *Lancet* 1997; 350:461
- 14 Carlos Bertolosi. Enfermedad Coronaria. *Cardiología* 2000;53:2043-2155
- 15 Fernández Palomeque C, Bardaji Mayor JL, Concha Ruiz M, Cordo Moller JC, Cosin Aguilar I, Magriña Ballara J et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:967-996
- 16 López Bescos L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55 (6):631-42
- 17 Vázquez-Rey, Kaski JC. Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:181-192
- 18 Bother HE, Sonne HS, Sorensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am J Cardiol* 1996;15:182-186
- 19 Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Petch MC, Schofield PM. Clinical presentation and functional prognosis in syndrome X. *Br Heart J* 1993;70:346-351
- 20 Guillermo Heberden. Encontrado en: [hsc.virginia.edu/hsc-library/historical/classics/Heberden.html](http://hsc.virginia.edu/hsc-library/historical/classics/Heberden.html)
- 21 Heberden W. Some accounts of a disorders of the breast. *Med Trans Coll Physicians (London)* 1772;2:59-62 (Encontrado en [www.replondon.ac.uk/library](http://www.replondon.ac.uk/library))
- 22 Parry. Collections from the unpublished writings. 2 vol. London Underwoods 1825. En *A Medical Bibliographt : Garrison and Morton* 1970
- 23 Khan IA, Meltha NJ. Inicial historical descriptions of the angina pectoris. *J Emer Med* 2002;22:295-298
- 24 Sternbach G. Willian Heberden and Myron Prinzmetal: angina petoris. *J Emer Med* 1991;9:81-83
- 25 Angina de Prinzmetal. Encontrado en [www.manuaisdecardiología.med.br/dec/Prinzmetal.htm-4k](http://www.manuaisdecardiología.med.br/dec/Prinzmetal.htm-4k)
- 26 Gurfinkel E y Dos Santos A. Hacia la redefinición del diagnóstico de angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1159-1163

- 27 Azpitarte Almagro J, Cabadés A, O'Callaghan A, López Merino V, De los Reyes López M, San José Garagarza, JM. Angina de pecho. Concepto y clasificación. *Rev Esp Cardiol* 1995;48:373-382
- 28 Lupon J, Valle V, Marrugat J, Elosua R, Seres L, Pavesi M, et al. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1947-53
- 29 Boch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento SR. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:346-353
- 30 Balaguer Vintró. Comentario editorial. Prevalencia de angina y factores de riesgo coronario. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1000-1004
- 31 Rose GA, Blackburn H, Gillyn RF, Prineas RJ. Métodos de encuesta sobre enfermedades cardiovasculares (2ª ed) Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1982
- 32 López-Bescos L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1045-56
- 33 Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362
- 34 Rodríguez A. Cardiología. William Bernar Kannel: director del Framingham Heart Study- 49 años detrás del corazón. Un suplemento de *El Mundo*. 1997;nº 247
- 35 Pasternak R. Síndromes coronarios agudos: un enfoque global de la modificación de los factores de riesgo. En: *Grandes temas de la Cardiología (31st ACC New York Cardiovascular Symposium)*. Barcelona: editorial Uriach 2002; 53-62
- 36 Whelton PK, He J, Appel LI, Cutler IA, Havas S, Kotchen TA et al. Primary Prevention of Hypertension clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-1888
- 37 Cleeman JI, Lenfant C. The National Cholesterol Education Program. Progress and Prospects. *JAMA* 1998;288:2099-2104
- 38 Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Adachi H, Lanti M. Cardiovascular risk factors as determinants of 25 year all cause mortality in the seven countries study. *Eur J Epidemiol*;2001:337-46
- 39 Menotti A, Lanti M. Coronary risk factors predictings early and late coronary death. *Heart* 2003;89:19-24

- 40 Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Menotti A, Dontas A, Skoumas J et al. Forty years (1961-2001) of all-cause and coronary heart disease mortality and its determinants: the Corfu cohort from the seven countries study. *Int J Cardiol* 2003;90:73-79
- 41 Abadal LT, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2002;54:1146-1154
- 42 Marrugat J, Solanas P, D'agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-261
- 43 Hense HW. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2001;327:1238-39
- 44 Law MR, Wald NJ, Thompson SJ. By How much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk in ischemic heart disease. *Br Med J* 1993;308:367-372
- 45 Hjermann J, Velve-Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: a report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981;2:1303-1310
- 46 Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-737
- 47 Puorala K, Backer G, Graham I, Poole Wilson P, Wood K. On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331
- 48 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315
- 49 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al, for the MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-18
- 50 The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
- 51 Gotto AM. Risk factor modification: rationale for management of dyslipidemia. *Am J Med* 1998;104:65-85

- 52 Wilhelmsen L, Pyorala K, Wedel H, Cook T, Pedersen T, Kjekshus J. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J* 2001;22:1119-1127
- 53 Pedersen TR. Coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study experience. *Am J Cardiol* 1998;82:53-56
- 54 Van ES RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE and Thrombosis (ASPECT 2). Research. Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (The ASPECT 2 Study). *The Lancet* 2002;360:109-113
- 55 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med* 2004;350:1495-1504
- 56 Collins R, Peto R, McMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838
- 57 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92
- 58 Morris JN, Heady J, Faffle P, Roberts C et al. Coronary Heart Disease and physical activity at work. *Lancet* 1993;2:1053-1057
- 59 Paffenbarger RS, Hale WE. Work activity and coronary Heart mortality. *N Eng J Med* 1975;292:545-550.
- 60 Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depresión following myocardial infarction: Impact on six month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25
- 61 El patrón de conducta tipo A o patrón de conducta de riesgo coronario. Encontrado en [www.sames.org.ar/Personalidad%20Tipo%20A.htm](http://www.sames.org.ar/Personalidad%20Tipo%20A.htm)
- 62 Kawachi I, Sparrow D, Spiro A, Vokonas P, Weiss ST. A prospective Study of Anger and Coronary Heart Disease. *Circulation* 1996;94:2090-2094
- 63 Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-1476

- 
- 64 Stamler J, Vaccaro O, Wentworth D. Diabetes, others risks factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444
- 65 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary Heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
- 66 Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA et al. Pathogenesis of atherosclerotic lesion: implications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1156-1167
- 67 Iris JM, Villasis-Keever MA. Angiographic findings and outcome in diabetic patients with myocardial infarction. The GUSTO I experience. *J Am Coll Cardiol*;1998:1699-1701
- 68 Rober M. Califf. La diabetes y el cardiólogo: un llamamiento a la acción. En: *Grandes temas de la Cardiología (31st ACC New York Cardiovascular Symposium)*. Barcelona: editorial Uriach, 2002; 61-69
- 69 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
- 70 Reaven GM. Síndrome X: 6 years later. *J Intern Med* 1994; 736 (suppl):13-22
- 71 Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994;37:948-952
- 72 Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996;39:570-574
- 73 Rodríguez L. Tabaco y trombosis: datos para una asociación. *Med Clin (Barc)*1991;97:302-311
- 74 Waters K, Lespérance J, Gladstone P et al, for the CCAIT Study Group. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. *Circulation* 1996;94:614-621
- 75 Pallarés Carratalá VJ, Diago Torrent JL, Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A, Capdevilla Carbonell C, Andrés Lalaguna L. Factores socioeconómicos. En: Bayés de Luna. *Cardiopatía isquémica*. Madrid: editorial IDEPSA, 2000:69-91
- 76 Rodríguez L. Tabaco y Trombosis: datos para una asociación. *Med Clin* 1991;97:302-311
- 77 Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in The American Cancer Society CPS-II Cohor. *Circulation* 1996;94:622-628
- 78 Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL et al, en nombre del grupo de investigación del Estudio PREVESE. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:406-415

- 79 Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Reina Toral M, Torres Ruiz JM, Alvarez Bueno M, Gómez Jiménez FJ y Grupo Ariam. Paradoxical Effect of Smoking in the Spanish Population with Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina. *CHEST* 2004;125:831-840
- 80 Mele E.F. Tabaquismo y síndromes coronarios agudos. ¿Cuál es la paradoja?. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:3-5
- 81 Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-414
- 82 Christian W Hamm, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-122
- 83 Campeau L. Letter to the editor. *Circulation* 1976;54:522-523
- 84 Hamm CW, Bertrand M y Braunwald. Acute coronary síndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358:1533-1538
- 85 Antman. Presente y futuro del tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:115-120
- 86 Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S et al. Comparación de la heparina de bajo peso molecular con la heparina no fraccionada en pacientes con angina instable. *N Eng J Med* 1997;337:447-452
- 87 Gharbi M, Baradett N, Lahidheb DH, Smiri Z, Fehri W, Azzouzi F et al. Role of low-molecular-weight heparin in acute coronary syndromes. *Tunis Med* 2002;80:725-732
- 88 The GUSTO IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924
- 89 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Eng J Med* 2001;344:1879-1987
- 90 Wallentin L, Lagerqvist B, Usted S. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16
- 91 The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-2044

- 
- 92 The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-1453
- 93 Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers FR, Grines CL, Cohen FJ et al. Comparison of two platelet IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 2001;344:1888-1894
- 94 Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, Mac Auley CM, Wilcox RG, Simoons ML et al. Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:492-498
- 95 The PURSUIT Trial investigators. Inhibition of platelet Glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:436-443
- 96 Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM, Hochman JS, Guerci AD, Ohman EM et al. Management of patients with acute coronary syndromes in the United States by platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Circulation* 2000;102:1093-1100
- 97 Lauer MA, Houghtaling PL, Peterson JG, Granger CB, Bhatt DL, Sapp SK et al. Attenuation of rebound ischemia after discontinuation of heparin therapy by glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2001;104:2772-2777
- 98 Marso SP, Deepak LB, Roe MT, Houghtaling PL, Albinas M, Kleiman NS et al. Enhanced efficacy of eptifibatida administration in patients with acute coronary syndrome requiring in hospital coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000;102:2952-2958
- 99 Labinaz M, Kilaru R,, Pieper K, Marso SP, Kitt MM, Simmoons ML et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass grafting. Results from the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. *Circulation* 2002;105:322-327
- 100 Mark DB, Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM, Nelson CL, Tsiatis AA et al. Cost effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:366-371
- 101 Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. *Circulation* 1996;94:2083-2089

- 102 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-2420
- 103 The clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:492-502
- 104 Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M et al. Early and late effects of Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;107:966-972
- 105 Investigadores del estudio The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs an Symptoms. Inhibición del receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa con tirofibán en la angina inestable y el infarto agudo de miocardio sin onda Q. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497
- 106 Théroux P, Alexander j, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study. *Circulation* 2000;102:2466-2472
- 107 Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A ang GUSTO Iib Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71
- 108 Mujerjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J* 2002;144:995-1002
- 109 Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C et al. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria reducen la mortalidad en pacientes diabéticos con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Circulation* 2001;104:2767-2771
- 110 Simpfendorfer C, Kottke-Marchant K, Lowrie M, Anders RJ, Burns DM, Miller DP et al. First chronic platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. A randomised, placebo-

- controlled pilot study of xemilofiban in unstable angina with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1997;96:76-81
- 111 Théroux P, Kouz S, Knudtson MK, Diodati JG, Marquis JF, Nasmith J et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. *Circulation* 1996;94:899-905
- 112 Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, Henry TD, Tischler MD, Mueller HS et al. Randomized Trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrafiban, in patients after an acute coronary syndrome. Results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 1998;97:340-349
- 113 The SYMPHONY investigators. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:337-345
- 114 Van't Hof A., T de Vries S, Dambrink Jan-Henk, Miedema Kor, Suryapranata H, Hoorntje J et al. Comparación de dos estrategias invasivas en pacientes con síndromes cororarios agudos sin elevación del segmento ST: resultados del estudio piloto ELISA (Early or Late Intervention in Unstable Angina). *Eur Heart J* 2003;24:1401-1405
- 114' Deepak I Bhatt, Matthew T Rose, Eric D Peterson, Yun Li, Anita Y. Chen, Robert A Harrington et al. Utilization of Early Invasive Management Strategies for High-Risk Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Result from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292:2096-2104.
- 115 Mulcahy R, Awadhi A, Butleor M, Tobin G, Jonson H, Contoy R. Natural history of unstable angina. *Am Heart J* 1985;109:753-758
- 116 Castaner A, Roig E, Serra A, De Flores T, Magriño J, Azqueta M et al. Risk stratification and prognosis of patients with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990;11:868-875
- 117 Bosch X, Theroux P, Pelletier GB, Sanz G, Roy D, Waters D. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med* 1991;91:493-501
- 118 Betriu A, Califf RM, Bosch X, Guerci A, Stebbins AL, Barbagelata NA et al. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:94-102
- 119 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* 2000;248:835-842

- 120 Marschener IC, Colquhoun D, Simes J, Glasziou P, Harris Phillip, Singh BB et al. Long-Term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. *J Am Coll of Cardiol* 2001;38:56-63
- 121 Jovar Marco J, Claraco Vega LM, Franco Sorolla JM, Marron Tundidor R, Parrilla-Herranz P. Estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo. *Emergencias* 2002;14:575-580
- 122 López de Sa E, López Sendón JL, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Medicine* 2002;81:434-42
- 123 Bazzino O, Díaz R, Tager C, Paviotti C, Mele E, Trivi M et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999;137:322-31
- 124 Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM et al. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:91-101
- 125 Cho L, Bhatt DL, Marso SP, Brennan D, Holmes DR Jr, Callif RM et al. An invasive strategy is associated with decreased mortality in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: GUSTO IIb trial. *Am J Med* 2003;114(2):106-111
- 126 Moriñigo JI, Sánchez PL, Martín F, Pabón P, Arribas A, Nieto F et al. Valor pronóstico tardío de la troponina I en los pacientes ingresados en una unidad coronaria por angina inestable. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:29-34
- 127 Sionis A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Anguera I, Sitges M, Diez-Aja S et al. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1573-1582
- 128 Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-1410
- 129 Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Omán EM et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *JAMA* 2000;283:347-353
- 130 Sanchis J, Bodi V, Navarro A, Yacer A, Blasco M, Mainar L et al. Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:921-917

- 131 Permanyer G, Brotons C, Moral I, Ribera A, Calvo F, Campreciós M et al. Pacientes con síndrome coronario agudo: abordaje terapéutico y pronóstico al año en un hospital terciario. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:954-964
- 132 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-2353
- 133 Lloyd-Jones DM, Camargo CA, Lapuerta P, Giugliano RP, O'Dor CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:1182-1186
- 134 Serés L, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Lupón J et al. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in angina instable. *Am J Cardiol* 1999;84:963-939
- 135 Fernández Portales J, Pérez Reyes F, García Robles J, Jiménez Candil J, Pérez David E, Rey Blas JR et al. Estratificación de riesgo en pacientes con dolor torácico sin ascenso persistente del segmento ST basado en variables clínicas, ECG y bioquímicas. ¿Cuánto tiempo debemos esperar? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:338-345
- 136 Tonkin AM. Evaluación de ensayos clínicos a gran escala y su aplicación en la práctica habitual. En *Lecturas selectas en cardiología. Education in Heart. BMJ* 2003;16:211-222
- 137 Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, Meyer P, Ramírez-Morgan LM, Parrillo JE. Clinical predictors easily obtained at presentation predict resource utilization in unstable angina. *Am Heart J*. 1998;136:365-367
- 138 Serrano Córcoles MC, Ruiz Bailén M. Escalas de gravedad en las Unidades de Cuidados Intensivos. ¿Instrumentos de utilidad clínica o de gestión? *Med Clin (Barc)* 2000;114:174-176
- 139 Bermejo García J, López de Sá E, López Sendón JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1564-1572
- 140 Gutierrez Morlote J, Lobato García, de la Torre Hernández JM, San José Garagarza JM. Alta precoz en el infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:292-296
- 141 Wolfe MW, Roubin GS, Schweiger M, Isner JM, Ferguson JJ, Cannon AD et al. Length of hospital stay and complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical and procedures predictors. Heparin Registry Investigators. *Circulation* 1995;92:311-319

- 142 Zambrana García JL, Delgado Fernández M, Cruz Caparrós G, Martín Escalante MD, Díez García F, Ruiz Bailén M. Factores predictivos de estancias no adecuadas en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 2001;117:90-92
- 143 Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:48-57
- 144 The National Institutes of Health. Clinical Trials. Last updated España 2002. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct/info/resources>
- 145 Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals, Trust, 1972
- 146 Barranco Ruiz F, Mercado Martínez J. Grupo ARIAM. Registro de enfermos cardíacos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 1999;23:313-318
- 147 García-Castillo Riesgo L. Epidemiología del Síndrome Coronario Agudo en los servicios de urgencias. Proyecto EVICURE. *Emergencias* 2002;14:69-74
- 148 Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J et al. Estudio RICVAL. El infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1.124 pacientes en los primeros 12 meses de registro (diciembre de 1993-noviembre de 1994). *Rev Esp Cardiol* 1997;50:383-396
- 149 Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López Bescos L, Pereferrer D, de los Reyes M et al. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El Estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:393-404
- 150 Cabadés A, López-Béscos L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:767-775
- 151 De Velasco JA, Cosin J, López-Sedón JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL et al. Prevención secundaria en pacientes postinfarto agudo de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:406-415
- 152 De Velasco JA, Cosin J, López-Sedón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:801-809
- 153 Freire E, Muñiz J, Castro A. Grupo de trabajo del estudio RIGA. Análisis del uso adecuado de los bloqueadores beta en el postinfarto. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1277-1282
- 154 Seres L, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masia R, Lupon J et al. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six

- months later in unstable angina pectoris. RESCATE Study Group. Resources Used in Acute Coronary Syndromes and Delays in Treatment. *Am J Cardiol* 2000;15:963-969
- 155 Marrugat J, Sanz G, Masia R, Valle V, Molina L, Cardona M et al. Six month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1187-1192
- 156 Betriu Amadeo, Miranda F. El registro RICSÍ (Registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias) y el manejo del infarto de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1029-1030
- 157 Arós F, Loma Osorio A, Bosch X, González Aracil J, López Bescos L, Marrugat J et al. Manejo del infarto de miocardio en España (1995-1999). Datos del registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (RISCI) de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1033-1040
- 158 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel, Arveiler D, Kajakangas AM, Pajak A et al. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612
- 159 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality:10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-1557
- 160 Sala J, Marrugat J, Masía R, Porta M. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-86 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16:779-784
- 161 Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masía R and the REGICOR investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994;47:111-119
- 162 Gil M, Marrugat J, Sala J, Masía R, Elosua R, Albert X et al. Relationship of therapeutic improvements and 28 day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study. *Circulation* 1999;99:1767-1773
- 163 Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995;: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999;52:123-133

- 164 Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:443-452
- 165 Kaski JC, Cruz Fernández JM, Fernández Bergés D, García Moll X, Martín Jadraque L, Mostaza J et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-395
- 166 Heras M. El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:335-337
- 167 Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Ruiz Bailén M, Colmenero Ruiz M, García Delgado M y Grupo ARIAM et al. La asistencia prehospitalaria en los síndromes coronarios agudos. Experiencia del grupo ARIAM. *Aten Primaria* 2001;27:478-83
- 168 Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez García JJ, Ferríz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara y Grupo del Proyecto ARIAM. Concepto, desarrollo y objetivos. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999;23:271-2
- 169 Arboleda Sánchez JA, Siendones Castillo R, Prieto de Paula JF, Zayas Ganfornina JB, Fernández Jurado Y, Molina Ruano R y Grupo ARIAM. Atención médica al síndrome coronario agudo en el ámbito prehospitalario. *Med Intensiva* 1999;23:306-312
- 170 Fox KAA. An Introduction to the Global Registry of Acute Coronary Events: GRACE. *Eur Heart J* 2000;2:21-34
- 171 The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: A multinational registry of patients hospitalised with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-199
- 172 Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practise and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-1189
- 173 Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggion A and Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000;21:1440-1449
- 174 Collinson J, Flather MD, Fox KAA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial

- infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-1457
- 175 Yusuf S, Marcus F, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *The Lancet* 1998;352:507-514
- 176 Hasdai D, Behar S, Vallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-1201
- 177 Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, Agmon J, Friedman Y, Barzilai J et al. The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalised patients. *Am Heart J* 1992;123:1481-1486
- 178 Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:2103-2114
- 179 Rogers WJ, Cango JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA et al. Temporal trends in the treatment of over 1,5 million patients with myocardial infarction in the U.S. from 1990 through 1999. The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-2063
- 180 Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol*:42:45-53
- 181 Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulamaa K et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001;30:35-40
- 182 Cambou Jp, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N. Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in France: the PREVENIR Survey. Copenhagen: The Lancet Conference, 1999;p75
- 183 Marqués-Vidal P, Cambou JP, Ferreres J, Thomas D, Grenier O, Cantet C et al. Distribution and prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez des patients coronariens: étude Prévenir. *Arch Mal Coeur* 2001;94:673-680

- 184 EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II. *Lancet* 2001; 357:995-1001
- 185 EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-572
- 186 Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, Kresowik TF, Gold JA, Krumholz M et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;279:1351-1357
- 187 Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA, for the National Cooperative Cardiovascular Project. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction. *JAMA* 1998;280:623-629
- 188 ARIAM-96. Porque el tiempo es vida. Manual del programa ARIAM. Versión 2.0. Septiembre 1996
- 189 Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison RM, Chandra N, Rogers WJ for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1996;124:283-91.
- 190 Boucher JM, Racine N, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, et al, on behalf of the Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ* 2001;164:1285-90
- 191 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care* 1985;13:818-29
- 192 Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Colmenero Ruiz M, Barranco Ruiz M, Pola Gallego de Guzmán MD, Jiménez Quintana MM y Grupo ARIAM. Análisis de los retrasos en el tratamiento del síndrome coronario agudo. *Med Intensiva* 1999;23:280-287
- 193 Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464
- 194 Sánchez Cantalejo, Ramírez E. Repercusión logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública (Serie monografías nº 26), Granada 2000
- 195 International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47

- 
- 196 Scirica, Benjamín M, Moliterno D, David J, Every, Anderson et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris. (The GUARANTEE registry). *The Am J of Cardiol* 1999;84:1145-1150
- 197 Catherine Kim, Carol H Schaaf, Charles Maynard, Nathan R Every. Unstable angina in the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry (MITI): short and long term outcomes in men and women. *Am Heart J* 2001;141:73-77
- 198 Lacroix AZ, Guraalnik JM, Curb DJ, Wallace RB, Ostfeld AM, Henedens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990;81:437-446
- 199 Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-1179
- 200 Krogh V, Trevisan M, Panico S, Farinero E, Manzini M, Menotti A et al. Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. *Epidemiology* 1991;2:26-32
- 201 Harris Rb, Weissfeld LA. Gender differences in the reliability of reporting symptoms of angina pectoris. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1071-1078
- 202 Garber CE, Carleton RA, Sèller GV. Comparison of Rose questionnaire angina to exercise thallium scintigraphy: different findings in males and females. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:715-720
- 203 Lerner DJ, Kannel WB. Pattern of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart* 1986; 111:383-390
- 204 Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, Anderson HV, Aguirre FV, Granger CB et al. Racial differences in the management of unstable angina: results from the multicenter GUARANTEE registry. *Am Heart J* 1999;138:1065-1072
- 205 Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Dauchin N, Gitt AK, Boersma E et al. A prospective survey of the characteristics treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europa and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome (Euro Heart Survey ACS) *Eur Heart J* 2002;23:1190-1201.
- 206 Anderson, H Vernon, Gibson, Robert S, Stone, Peter, Cannon et al. Management of unstable angina pectoris and non-Q-Wave acute myocardial infarction in the United States and Canada (The TIMI III Registry). *The Am J of Cardiology* 1997;79:1441-1446
- 207 Himbert D. Unstable angina in the elderly. *Ann Cardiol Angeiol* 2001;50(7-8):397-403

- 208 Martín Luengo C. Angina inestable en el anciano: ¿están justificadas las diferencias en las estrategias diagnósticas y terapéuticas?. El concepto del “viejo joven” y el “viejo viejo”. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:899-902
- 209 Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1457-1463
- 210 Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999
- 211 Rogers WJ, Bowlby Lj, Chandra NC, Frenck WJ, Gore JM, Lambrew CT et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994;90:2103-2114
- 212 González Enriquez J, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc)* 1997;109:577-582
- 213 Jhot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181
- 214 Steg PG, Dabbour OH, Feldman LJ, Cohen Solal A, Aumont MC, López Sendón J et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109(4):440-442
- 215 García S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93(7):813-816
- 216 Zheng XY, Meng XK, Li WG, Yang J, Wei G, Fang R. Clinical study on value of severity of patient with coronary artery disease evaluated with the thrombosis in myocardial infarction risk score. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2004;16<sup>(4)</sup>:239-241
- 217 Sana M Al-Khabit, Christopher B Granger, Yao Huang, Kerry L Lee, Robert M Califf, Maarten L Simoons et al. Sustained ventricular Arrhythmias among patients with non ST-segment elevation. *Circulation* 2002;106:309-312
- 218 Biagnini A, Emdin C, Michelassi C, Mazzei G, Carpeggiani C, Testa R et al. The contribution of ventricular tachyarrhythmias to the genesis of cardiac pain during transient myocardial ischaemia in patients with variant angina. *Eur Heart J* 1998;9:484-488

- 
- 219 Jaroslaw Drozdz, Lukasz Chrzanowski, Jaroslaw D. Kasprzak, Michal Plewka, Michal Ciesielczyk, Malgorzata Kurpesa et al. Prognostic factors in unstable angina. *Kardiologia Polska* 2001;54:17-27
- 220 De la Torre Hernández JM, Fernández-Valls M, Royuela N, Gómez González I, Enríquez S et al. Angina inestable en el paciente octogenario: ¿es factible y eficaz el abordaje invasivo?. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:679-684
- 221 Sigmund Silber Chairperson, Per Albertsson, Francisco F. Aviles, Paolo G Cjamici, Antonio Colombo, Christian Hamm et al. Guideliness for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Herat J* 2005;26:804-847.
- 222 Serrano Córcoles MC, Ruiz Bailén M. Escalas de gravedad en las Unidades de Cuidados Intensivos. ¿Instrumentos de utilidad clínica o de gestión? *Med Clin (Barc)*2000;114:174-176
- 223 Ruiz Bailén M, Serrano Córcoles MC, Aguayo de Hoyos E, Díaz Castellanos MA, Ramos Cuadra JA, Zambrana García JL. Determinantes de la ocupación en las UCIs de los hospitales comarcales. Propuesta de racionalización. *Todo Hospital* 2001;174:99-106
- 224 Khadour FH, Fu Y, Chang WC, Ma X, Mark D, Cranger CB et al. Impact of on-site cardiac intervencional facilities on management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2003;19(3):257-283
- 225 Stewart, Simon BA, Grad Dip, Voss D. A study of un planned readmissions to a coronary care study. *The J Am of Cardiol* 1997;26:196-203
- 226 Calvin JE, Klein LW, Vanderberg BJ, Preyer P, Ramirez-Morgen LM, Parrillo JE et al. Clinicals predictors easily obtained at presentation predict resource utilization in unstable angina. *Am Heart J* 1998;136(3):373-381



# **8. Anexo: Investigadores y hospitales del proyecto ARIAM**

HOSPITAL	INVESTIGADORES
<b>Andalucía.</b>	
<b>Hospital Torrecárdenas, Almería.</b>	JF. Martínez Coronel, F. Barredo, S. Martínez Escobar
<b>Empresa Publica Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.</b>	M. Ruiz Bailén, JA. Ramos Cuadra, A. Cárdenas Cruz, J. Fierro Rosón.
<b>Hospital de la Inmaculada, Huercal-Overa, Almería.</b>	FJ. Rodríguez Pérez, FJ. Delgado Vilchez, J. Córdoba Escames, A. Ruiz Valverde
<b>Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz.</b>	P. Cobos Castellanos, J. Rodríguez Medina
<b>Hospital Puerta del Mar, Cádiz.</b>	A. Sánchez Rodríguez, A. Gordillo
<b>Hospital Naval San Carlos, Cádiz.</b>	JL. García Moreno, F. Herrera Morillas
<b>Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.</b>	J. Arias Garrido, A. Rodríguez Zarallo, L. Vallejo Sánchez
<b>Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz.</b>	JC. Rodríguez Yánez, J. Gil Cebrian
<b>Hospital de la Cruz Roja, Ceuta.</b>	ML. Centeno
<b>Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.</b>	C. de la Fuente Martos, R. Toro Sánchez, P. Lara Aguayo
<b>Hospital de la Cruz Roja, Córdoba.</b>	A. Guerrero Arjona
<b>Hospital Reina Sofía, Córdoba.</b>	F. Dios Torronteras, N. Martin Montes
<b>Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba.</b>	E. Lopera Lopera, F. Contreras Molina, JM. Molina Cantero
<b>Hospital Comarcal de Baza, Baza, Granada.</b>	JL. Bellot Iglesias, MI. Rodríguez Higuera, P. Ramos Fernández
<b>Hospital Clínico, Granada.</b>	F. Barranco Ruiz, S. Shiaffino Cano, JM. Torres Ruiz
<b>Hospital Virgen de las Nieves, Granada.</b>	E. Aguayo de Hoyos, A. Reina Toral, M. Colmenero Ruiz, MM. Jiménez Quintana

HOSPITAL	INVESTIGADORES
Hospital Santa Ana, Motril, Granada.	JM. Mercado Martínez, I. Macias Guarasa
Hospital Alto Guadalquivir, Andujar, Jaén.	MA. Fernández Sacristán, E. del Campo Molina, A. Bayona Gómez
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén.	Ll. Rucabado Aguilar, JL. Muñoz Muñoz, E. Castillo Lorente
Hospital Princesa de España, Jaén.	A. Carrillo
Hospital de San Agustín, Linares, Jaén.	A. de Molina Ortega, JA. Camacho Pulido, A. Montijano Vizcaíno, B. Jurado Lara, JM. Jimenez Sánchez
Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén.	A. Bartolomé Sanz, MM. Sánchez Zorrilla
Hospital Comarcal, Antequera, Málaga.	A. Varela López, G. Quesada García, M. Zaheri Beryanaki, A. Vázquez Vicente
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JA. Ferriz Martín, T. García Paredes, JC. Escudero Valera, M. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	MV. de la Torre Prados, A. Soler García, J. Merino Vega, C. Reina Artacho, I. Fernández García, A. García Alcántara, L. Ruiz del Fresno.
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.	JA. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto de Paula, Y. Fernández Jurado
Hospital de la Serranía, Ronda, Málaga.	Jl. Mateo Sánchez, JM. García Álvarez, A. Pouillet Brea
Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga.	A. García García, F. Castillo Guerrero
Hospital Comarcal, Melilla.	F. Ríos
Hospital Nuestra Señora de la Meced, Osuna, Sevilla.	B. Maza, R. Enamorado
Hospital Vigil de Quiñones, Sevilla.	J. Fajardo López-Cuervo

<b>HOSPITAL</b>	<b>INVESTIGADORES</b>
<b>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.</b>	J. Maraví Petri, A. García Lombardo, J. Jiménez Jiménez
<b>Clínica Santa Isabel, Sevilla</b>	J. Fajardo López-Cuervo, FJ. Saldaña González
<b>Aragón.</b>	
<b>Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.</b>	E. Civeira, I. Gutiérrez Cia, J. González Cortijo
<b>Hospital Royo Vilanova, Zaragoza.</b>	G. Olivar Duplá
<b>Asturias.</b>	
<b>Hospital de San Agustín, Avilés, Asturias.</b>	JM. Vega
<b>Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias.</b>	JA. Lapuerta, M. González
<b>Hospital Valle del Nalón, Sama de Langreo, Asturias.</b>	J. Megido
<b>Baleares.</b>	
<b>Hospital Verge del Toro, Mahó, Illes Balears.</b>	R. Fernández-Cid Bouza, MA. González López
<b>Hospital de Ibiza, Ibiza, Illes Balears.</b>	E. Bartual Lobato, E. Escudero Cuadrillero, P. Medina
<b>Canarias.</b>	
<b>Hospital General de Fuerteventura, Las Palmas, Canarias.</b>	C. de la Rubia de Gracia, F. Cabeza Cabeza, P. Ventura Ventura, L. Fajardo Feo
<b>Castilla-León.</b>	
<b>Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos.</b>	P. Cancelo Suarez
<b>Hospital General Yagüe, Burgos.</b>	A. Montón Rodríguez, M. Arroyo García, A. Zabalegui Pérez

HOSPITAL	INVESTIGADORES
Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos.	J. Armentia Fructuoso
Hospital del Bierzo, Ponferrada, León.	Z. Ferreras Paez, C. Ruiz Pardo, F. Cañizares Castellanos, Ch. Martínez Jiménez, B. Álvarez Martínez, JJ. Sandoval Garzón
Hospital Río Carrión, Palencia.	JB. López Messa, C. Berrocal de la Fuente, LC. de San Luis González
Hospital General de Segovia, Segovia.	JJ. Cortina Gómez, P. Ancillo García, MA. Taberna Izquierdo
Hospital General de Soria, Soria.	P. Medina Santaolalla
Hospital Río Hortega, Valladolid.	JJ. Sanz Hernán, A. Muriel Bombín
Hospital Virgen de la Concha, Zamora.	A. Caballero Zirena
<b>Cataluña.</b>	
Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona.	F. Baigorri González, A. Ochagavia Calvo
Hospital de Barcelona, Barcelona.	J. Costa Terradas, S. Pons Massanes
Hospital Calella y Blanes, Calella, Barcelona.	C. Sala
Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona.	P. Velasco, S. Armengol
Hospital Creu Roja, L'Hospitalet, Barcelona.	A. López Pérez, L. Oussedick Mas, J. Berrade Zubiri, A. Rovira i Plarromani
Centre Hospitalari-U. Coronaria Manresa, Manresa, Barcelona.	JM. Alcoberro Pedrola, P. Laguardia Serrano
Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona.	X. Balanzo Fernández, J. Gil Valera
Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	J. Amador Amerigo, M. Valdés Puig

<b>HOSPITAL</b>	<b>INVESTIGADORES</b>
<b>Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona.</b>	J. Nava
<b>Hospital General de Catalunya, Sant Cugat, Barcelona.</b>	RM. Díez Boladeras, A. León Regidor
<b>Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.</b>	M. Piqué Gilart, B. Balsera Garrido, S. Rodríguez Ruiz
<b>Hospital Santa María, Lleida.</b>	J. Falip Cuñat
<b>Hospital La Aliança, Lleida.</b>	C. Barberá Realp
<b>Hospital Sant Joan, Reus, Tarragona</b>	I. Vallverdú
<b>Hospital Joan XXIII, Tarragona.</b>	S. Alonso, J. Mariné, J. Rello
<b>Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona.</b>	R. Claramonte Porcar, I. Forcadell Ferré, G. Masdeu Eixarch
<b>Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, Tarragona.</b>	Y. del Castillo Durán, P. Espinosa Valencia, P. Jubert Montaperto
<b>Galicia.</b>	
<b>Hospital Juan Canalejo, A Coruña.</b>	S. Calvo Barros, P. Jiménez Gómez, JM. Gulias López
<b>Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña.</b>	J. González Tutor, CJ. Fernández González (hasta 2000)
<b>Hospital Xeral-Calde, Lugo.</b>	AM. Ferreiro González, ML. Martínez Rodríguez
<b>Hospital Cristal Piñor, Ourense.</b>	A. Díaz Lamas, R. Rodríguez Álvarez-Granados
<b>Hospital Nosa Señora Nai, Ourense</b>	E. Rodríguez García, MJ. de la Torre Fernández
<b>Hospital de Montecelo, Pontevedra.</b>	C. Míguez Baños, A. País Almozara
<b>Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra.</b>	D. Vila Fernández

HOSPITAL	INVESTIGADORES
Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra.	J. Fandiño Pena (hasta 2000), S. López Astray (desde 2002)
<b>Madrid Centro</b>	
Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.	A. Canabal
Hospital General de Cuenca, Cuenca.	L. Navarro, JC. Pérez
Hospital General de Guadalajara, Guadalajara.	C. Armendariz
Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.	E. de la Fuente
Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid.	S. Temprano Vázquez
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.	F. del Nogal Saez, J.Rebollo Ternero, J. López Martín
Clínica ICE, Madrid.	T. Grau
Clínica Moncloa, Madrid.	JJ. Oñoro Cañavera, V. Gómez Tello, JL. Moreno Hurtrez
Hospital de la Princesa, Madrid.	E. Cereijo
Hospital del Aire, Madrid.	JD. García
Hospital La Paz, Madrid.	P. López Lorente
Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid.	JL. Soria
Hospital Universitario San Carlos, Madrid.	J. Miquel
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Madrid.	A. García de la Gandara, S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital de Móstoles, Mostoles, Madrid.	FJ. Goizueta

<b>HOSPITAL</b>	<b>INVESTIGADORES</b>
<b>Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.</b>	M. Quintana, A. Simón Martín, J. González Rodríguez, P. López
<b>Hospital Nuestra Señora del Rosario, Toledo.</b>	S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
<b>Hospital Virgen de la Salud, Toledo.</b>	M. Rodríguez, L. Marina Martínez
<b>Murcia.</b>	
<b>Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia.</b>	J.A. Melgarejo, FJ. Gil
<b>Hospital Fundación, Cieza, Murcia.</b>	P. Piñera
<b>Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia.</b>	S. Nicolás Franco, J. Rodríguez
<b>Hospital La Arrixaca, Murcia.</b>	A. Sánchez, G. Torres, FA. Jaime
<b>Hospital General Universitario, Murcia.</b>	F. Felices Abad, C. Palazón Sánchez, EL. Palazón Sánchez, JC. Pardo Talavera, E. Mira Sánchez, C. Sánchez Álvarez, J. Segura Cuenca
<b>Hospital Morales Meseguer, Murcia.</b>	A. Carrillo Alcaraz, P. Jara
<b>Navarra.</b>	
<b>Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra.</b>	F. Sos
<b>Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra.</b>	A. Manrique
<b>País Vasco.</b>	
<b>Hospital Santiago Apostol, Vitoria-Gasteiz.</b>	JA. Urturi Matos
<b>Hospital de Galdakao, Vizcaya.</b>	G. Hernando

HOSPITAL	INVESTIGADORES
<b>Rioja.</b>	
<b>Hospital San Millán, Logroño, La Rioja.</b>	FJ. Ochoa
<b>Valencia.</b>	
<b>Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante.</b>	F. Guardiola Navarro, A. Roche (hasta 1998)
<b>Clínica Benidorm, Benidorm, Alicante.</b>	L. Gómez, A. Pérez
<b>Clínica Vistahermosa, Alicante.</b>	M. Pérez Avilés, F. Ballenilla Antón, R. Nogueira Collado
<b>Hospital General Universitario, Alicante.</b>	J. Cánovas Robles, C. García-Romeu García (hasta 06.2001), M. Díaz Barranco (desde 03.2002), C. Ruiperez Cebrian (desde 03.2002)
<b>Sanatorio Perpetuo Socorro, Alicante</b>	F. Coves Orts, T. Arce Arias
<b>Hospital Marina Alta, Denia, Alicante.</b>	C. Ortega Andrés (desde 2001), J. Cardona Peretó, P. Marzal Sorolla
<b>Hospital Universitario de Elche, Elche, Alicante.</b>	J. Latour Pérez (desde 01.2001), FJ. Coves Orts (desde 01.2001), A. Mota López, JA. Martín (1996-1997)
<b>Hospital Comarcal de Elda, Elda, Alicante.</b>	JA. Rodríguez, JA. Martín, E. de Miguel Balsa
<b>Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante.</b>	MD. Martínez, D. Olivares Toledo
<b>Hospital Universitario de San Juan, San Juan, Alicante.</b>	G. Pérez Planelles
<b>Hoapital San Jaime, Torrevieja, Alicante.</b>	A. Alcalá López, JL. Espinosa Berenguer, E. Herrero Gutiérrez
<b>Hospital Comarcal de Villajoyosa-Benidorm, Villajoyosa, Alicante.</b>	F. Criado Rodríguez (hasta 2000), JM. Carrasco Barea (hasta 2000)

<b>HOSPITAL</b>	<b>INVESTIGADORES</b>
<b>Hospital General de Castellón, Castellón.</b>	J. Madero, A. Ferrandiz, A. Belenguer Muncharaz
<b>Hospital de la Rivera, Alcira, Valencia.</b>	C. Antón Tomás
<b>Hospital Francesc Borja, Gandia, Valencia.</b>	J. Miñana Lorente
<b>Hospital Comarcal de Sagunto, Valencia.</b>	R. Calvo Embuena
<b>Hospital 9 de Octubre, Valencia.</b>	M. Simó
<b>Hospital Clínico Universitario, Valencia.</b>	R. Oltra Chorda (Hasta 2000)
<b>Hospital General Arnau de Vilanova, Valencia.</b>	M. García Sanz, M. Francés Sempere
<b>Hospital General Dr. Peset, Valencia.</b>	Ll. Miralles Serrano
<b>Hospital Militar, Valencia.</b>	M. Rico Sola, M. Roig Dasi
<b>Hospital Universitario La Fe, Valencia.</b>	R. Clemente García, J. Cuñat de la Hoz, MP. Fuset Cabanes
<b>Hospital Lluís Alcanys, Xàtiva, Valencia.</b>	JL. Martín Ruiz, V. Borillo Moles, S. Ferrandis Borrás
<b>SECRETARÍA DEL PROYECTO ARIAM</b>	
<b>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.</b>	JM. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García, E. Torrado González, J. Benítez Parejo
<b>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.</b>	A. García Alcántara

