

ARTÍCULO ORIGINAL

## Pronóstico y manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad polivascular

Ignacio Ferreira-González<sup>a,b</sup>, Gaietà Permanyer Miralda<sup>a,b</sup>, Magda Heras<sup>c</sup>, Aida Ribera<sup>a,b</sup>, Josep R. Marsal<sup>a,b</sup>, Purificación Cascant<sup>a,b</sup>, Fernando Arós<sup>d</sup>, Héctor Bueno<sup>e</sup>, Pedro L. Sánchez<sup>e</sup>, José Cuñat<sup>f</sup>, Emilia Civeira<sup>g</sup>, Jaume Marrugat<sup>h</sup> e investigadores del estudio MASCARA\*

<sup>a</sup>Área del Cor. Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>f</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínic. Valencia. España.

<sup>g</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínic. Zaragoza. España.

<sup>h</sup>Instituto Municipal de Investigación Médica. IMIM. Hospital del Mar. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** Valorar el pronóstico y los patrones de manejo de pacientes con síndrome coronario agudo y arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular o ambos (enfermedad polivascular) en condiciones de práctica clínica real.

**Métodos.** Se utilizaron los datos del registro MASCARA de síndrome coronario agudo entre 2004 y 2005. Se estratificó a los pacientes según presentaran arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, ambas o ninguna. Se analizaron el manejo intrahospitalario, el tratamiento al alta y los resultados clínicos a 6 meses.

**Resultados.** De 6.745 pacientes, 597 (8,85%) tenían arteriopatía periférica; 392 (5,8%), enfermedad cerebrovascular; 131 (1,94%), ambas y 5.625 (83,4%), ninguna. Los pacientes con enfermedad polivascular tenían enfermedad coronaria más extensa, pero recibieron menos tratamientos habitualmente recomendados (por ejemplo, recibieron aspirina al alta el 75% de los pacientes con arteriopatía periférica y el 84% de los libres de ella). La mortalidad hospitalaria y a 6 meses fue más alta en pacientes con arteriopatía periférica (el 9,1 y el 24,5%, respectivamente), enfermedad cerebrovascular (el 9,2 y el 22,4%) y especialmente con ambas (el 16 y el 29,8%) que en los libres de estas afecciones (el 4,8 y el 10,8%) ( $p < 0,001$ ). Tanto la arteriopatía periférica y la enfermedad cerebrovascular como su combinación se asociaron

independientemente a la mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses: *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%) a 6 meses, 1,45 (1,1-2,02) en enfermedad cerebrovascular, 1,88 (1,45-2,4) en arteriopatía periférica y 1,88 (1,17-3) en la combinación de ambas.

**Conclusiones.** Los pacientes con síndrome coronario agudo y arteriopatía concomitante tienen enfermedad coronaria más extensa y peores resultados clínicos intrahospitalarios y a los 6 meses, pero habitualmente reciben menos tratamientos regularmente recomendados.

**Palabras clave:** Arteriopatía periférica. Enfermedad cerebrovascular. Síndrome coronario agudo. Enfermedad polivascular. Pronóstico.

### Prognosis and Management of Patients With Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease

**Introduction and objectives.** To assess prognosis and patterns of care in patients with acute coronary syndrome and peripheral arterial disease (PAD), cerebrovascular disease or both (i.e., polyvascular disease) in everyday clinical practice.

**Methods.** We used data from the MASCARA acute coronary syndrome registry for 2004 and 2005. Patients were stratified according to the presence of PAD, cerebrovascular disease, neither, or both. In-hospital management, treatment at discharge and outcomes at 6 months were recorded.

**Results.** Of 6745 patients, 597 (8.85%) had PAD, 392 (5.8%) had cerebrovascular disease, 131 (1.94%) had both and 5625 (83.4%) had neither. Patients with polyvascular disease had more extensive coronary disease, but less often received regularly recommended treatment (e.g., 75% with PAD received aspirin at discharge versus 84% of those without). In-hospital and 6-month mortality were significantly higher ( $P < .001$ ) in patients with PAD (9.1% and 24.5%, respectively) or cerebrovascular disease (9.2% and 22.4%, respectively) or, especially, both (16.0% and 29.8%, respectively) than in those free

\*Al final del artículo se relacionan los investigadores y hospitales participantes en el estudio MASCARA.

Este estudio ha sido financiado mediante becas del Fondo de Investigación Sanitaria (PI04/1408), la Red de Investigación Cardiovascular del Instituto Carlos III (RECAVA) y una aportación no condicionada de Bristol-Myers-Squibb.

Correspondencia: Dr. G. Permanyer-Miralda. Unidad de Epidemiología. Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España. Correspondencia: [gpermany@gmail.com](mailto:gpermany@gmail.com)

Recibido el 20 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación el 20 de mayo de 2009.

from these conditions (4.8% and 10.8%, respectively). Cerebrovascular disease, PAD and their combination were all independently associated with in-hospital and 6-month mortality: for cerebrovascular disease, the odds ratio (OR) for mortality at 6 months was 1.45 (95% confidence interval [CI], 1.10–2.02); for PAD, it was 1.88 (95% CI, 1.45–2.40); and for both combined, 1.88 (95% CI, 1.17–3.00).

**Conclusions.** Patients with acute coronary syndrome and concomitant arterial disease had more extensive coronary artery disease and poorer outcomes, both in-hospital and at 6 months, but frequently did not receive regularly recommended treatment.

**Key words:** *Peripheral arterial disease. Cerebrovascular disease. Acute coronary syndrome. Polyvascular disease. Prognosis.*

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

## ABREVIATURAS

AP: arteriopatía periférica.  
ECV: enfermedad cerebrovascular.  
EP: enfermedad polivascular (afección de múltiples lechos vasculares).  
SCA: síndrome coronario agudo.

## INTRODUCCIÓN

La arteriopatía periférica (AP) y la enfermedad cerebrovascular (ECV) se han identificado repetidamente como marcadores de un riesgo cardiovascular más elevado en distintos tipos de poblaciones, tales como población general, personas con riesgo de enfermedades cardiovasculares, pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares<sup>1</sup> o con índice tobillo-brazo reducido<sup>2</sup>.

En varios estudios se ha demostrado que la cardiopatía coronaria con afección de otros lechos vasculares (denominada en la literatura anglosajona enfermedad polivascular [EP]) tiene un peor pronóstico a corto y medio plazo. No obstante, la mayoría de dichos estudios son subanálisis de ensayos clínicos<sup>3-7</sup> o se llevaron a cabo en poblaciones seleccionadas sometidas a cateterismo cardíaco<sup>8-11</sup>, cirugía de revascularización<sup>12</sup> o ambos<sup>13</sup>. En el caso concreto de los pacientes no seleccionados ingresados por síndrome coronario agudo (SCA), 2 estudios han confirmado el peor pronóstico de la presencia de AP con respecto a los resultados clínicos intrahospitalarios<sup>14</sup> y a los 6 meses<sup>15</sup>. Además, dichos estudios, como dato adicional, indicaron que alguno de los tratamientos basados en la evidencia recomendados en el SCA pueden estar insuficientemente utilizados en este tipo de pacientes. Que sepamos, sólo uno de esos estudios ha analizado

el valor pronóstico de la AP y la ECV concomitantes en pacientes no seleccionados ingresados por SCA<sup>15</sup>. Además, la definición de ECV en dicho estudio se limitaba a pacientes con antecedentes de isquemia cerebral transitoria o ictus<sup>15</sup>. El papel exacto tanto de la AP como de la ECV, o ambas, en pacientes con SCA no está aún suficientemente bien definido, ni tampoco lo está el uso de recursos terapéuticos en esos pacientes en la vida real.

En el presente estudio prospectivo de cohortes, hemos analizado el perfil clínico, el valor pronóstico independiente, intrahospitalario y a 6 meses, de la AP, la ECV o ambas, así como los patrones de su manejo, en una población de pacientes con SCA en condiciones de práctica clínica real. Al ser los pacientes integrantes de un registro de SCA de ámbito nacional, sus resultados son relevantes para su aplicación en nuestro país y, por lo tanto, de especial interés, al ser ésta un área del sur de Europa con una tasa de mortalidad cardiovascular claramente menor que otros entornos.

## MÉTODOS

Se ha publicado en un artículo previo la descripción completa del registro MASCARA (Manejo del síndrome coronario agudo: registro actualizado)<sup>16,17</sup>. En síntesis, éste fue un registro prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en los 32 hospitales españoles que satisficieron los requisitos de cumplimiento y que habían sido inicialmente seleccionados de forma aleatoria.

### Población del estudio

Se incluyó a los pacientes si el diagnóstico de SCA había sido confirmado según cualquiera de los criterios siguientes: *a)* marcadores de daño miocárdico por encima del límite superior de normalidad de cada laboratorio; *b)* desplazamiento del segmento ST  $\geq 1$  mm; *c)* prueba de esfuerzo durante el ingreso indicativa de isquemia miocárdica, y *d)* enfermedad coronaria conocida. Los únicos criterios de exclusión fueron: *a)* enfermedad no cardíaca con supervivencia esperada menor de 1 año; *b)* isquemia no debida a causas cardíacas, y *c)* imposibilidad de seguimiento. Se insistió a los centros participantes sobre la necesidad de incluir a pacientes consecutivos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los centros participantes.

En cada centro, el médico responsable del estudio, o un coordinador, identificaba a los pacientes elegibles según criterios de inclusión y exclusión, solicitaba su consentimiento informado y los clasificaba en SCA con elevación de ST, sin elevación de ST y SCA indeterminado según criterios del electrocardiograma (ECG) al ingreso. Posteriormente,

investigadores externos específicamente entrenados registraron en hojas estandarizadas las variables demográficas y clínicas, los tratamientos y resultados intrahospitalarios.

Para el estudio actual, se identificó a los pacientes con datos de AP, ECV o ambas. Se consideró que el paciente presentaba AP cuando en la historia clínica se registraban los antecedentes de claudicación intermitente, cirugía o angioplastia arterial periférica o amputación debida a arteriopatía. Se aceptó que había ECV cuando se registraban antecedentes de ictus o isquemia cerebral transitoria, o cualquier estudio de imagen indicativo de estenosis carotídea o vertebrobasilar. No se consideró afectos de ECV a los pacientes con antecedentes de ictus o isquemia cerebral transitoria, pero portadores de prótesis valvular o afectos de fibrilación auricular, a menos que un estudio de imagen previo hubiera demostrado estenosis significativa en los territorios mencionados. Las variables de resultado del estudio fueron la muerte, el ictus y la hemorragia mayor hospitalarios y la muerte a los 6 meses. Todos estos acontecimientos y características se identificaron por medio de las variables predefinidas en el protocolo del estudio MASCARA<sup>16,17</sup>.

## Seguimiento

Se siguió a los pacientes mediante entrevista telefónica a 1 y 6 meses después del alta para conocer su estado vital. Todas las llamadas telefónicas eran centralizadas y llevadas a cabo por entrevistadores entrenados.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media y desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según corresponda, y los datos categóricos se presentan en forma de porcentajes.

Se compararon las variables basales, procedimientos, tratamientos y resultados clínicos entre los pacientes sin ningún tipo de arteriopatía (AP, ECV o ambas) y el grupo afecto de cualquiera de éstas. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de la  $\chi^2$ , y las continuas, mediante la prueba de la *t* de Student. Igualmente, se efectuaron comparaciones dentro del grupo de pacientes con AP, ECV o ambas mediante la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y ANOVA para las variables continuas.

La asociación independiente entre la AP, la ECV o ambas con los resultados clínicos se exploró mediante modelos multivariantes de regresión logística no condicional. Se seleccionaron las variables potencialmente predictivas según su plausibilidad clínica y su asociación con el resultado clínico en el

análisis univariable (se seleccionaron todas las variables con  $p < 0,2$ ). En primer lugar, establecimos, de forma escalonada, los factores que se asociaban con el resultado. Luego, los modelos resultantes se controlaron según una lista estandarizada de factores. Las variables escogidas fueron edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (hábito tabáquico, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia), comorbilidades (insuficiencia renal, infarto previo, intervencionismo percutáneo previo, cirugía coronaria previa, antecedentes de insuficiencia cardíaca), características al ingreso (tipo de SCA, marcadores de necrosis positivos, grado Killip, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica), tratamiento farmacológico en las primeras 48 h (aspirina, heparina de bajo peso molecular, tienopiridinas, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, bloqueadores beta), manejo intrahospitalario (intervencionismo percutáneo, cirugía coronaria) y prescripción terapéutica al alta (aspirina, tienopiridinas, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA], estatinas, diuréticos). Se analizaron las interacciones de primer orden entre covariables.

Se valoró la supervivencia acumulada mediante el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las curvas de supervivencia se hicieron mediante la prueba de rangos logarítmicos. Todos los valores de *p* referidos son bilaterales y se consideró el valor de  $p < 0,05$  como el límite de significación.

## RESULTADOS

En total, en el registro MASCARA se incluyó a 7.251 pacientes. De éstos, y debido a datos incompletos, 506 (7%) no fueron incluidos en el presente estudio, que se refiere, por lo tanto, a 6.745 pacientes. De éstos, 597 (8,8%) tenían AP, 392 (5,8%) tenían ECV, 131 (1,94%) estaban afectos de ambas y 5.625 (83,4%) no presentaban ninguna. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes y las medicaciones previas en los 4 subgrupos de pacientes. Los pacientes con EP eran mayores, predominantemente varones, y más a menudo tenían antecedentes de infarto de miocardio, tratamiento con antiagregantes plaquetarios e intervenciones de injerto aortocoronario. El SCA sin elevación del segmento ST o indeterminado era más frecuente en los pacientes con EP, tal como aparece en la tabla 2. A pesar de presentar una mayor proporción de grados III y IV de Killip, con marcadores de daño miocárdico positivos y con elevación de la creatinina sérica en las primeras 48 h del ingreso, los pacientes con EP recibieron inicialmente aspirina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y bloqueadores beta en menor proporción, y fueron sometidos a coronariografía con menor frecuencia.

**TABLA 1. Características basales según la presencia de arteriopatía periférica (AP), enfermedad cerebrovascular (ECV) o ambas**

	Sin AP ni ECV (n = 5.625)	AP (n = 597)	ECV (n = 392)	Ambas (n = 131)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Edad (años), media ± DE	66,9 ± 13	70,3 ± 10	73,5 ± 10	72,5 ± 8,8	< 0,001	< 0,001
> 75 (%)	31	53,3	36,7	39,7	< 0,001	< 0,001
Mujeres (%)	29,4	14,2	32,9	15,3	< 0,001	< 0,001
Factores de riesgo cardiovascular (%)						
Hábito tabáquico previo	35,9	61,1	44,4	59,9	< 0,001	< 0,001
Hábito tabáquico actual	28,3	21,6	15,8	20,6	< 0,001	0,07
Diabetes	28,1	49,4	42,6	51,9	< 0,001	0,06
Hipertensión	58,3	71,9	76,3	69,5	< 0,001	0,18
Hipercolesterolemia	46,4	57	50,5	53,4	< 0,001	0,13
Antecedentes cardíacos (%)						
Angina	19,8	21,4	23	22,1	0,08	0,85
Infarto de miocardio	20,5	40,2	28,6	39,7	0,001	0,001
Insuficiencia cardíaca	4,9	7,2	7,1	10,7	< 0,001	0,36
Intervencionismo percutáneo	11,4	21	16,6	13,7	< 0,001	0,07
Cirugía coronaria	4,9	12,1	5,9	16	< 0,001	0,001
Tratamiento farmacológico previo (%)						
Aspirina	27,4	46,4	44,4	47,3	< 0,001	0,77
Clopidogrel	7,9	19,6	24,5	32,8	0,001	0,003
Bloqueadores beta	22	31,2	28,6	22,1	< 0,001	0,11
Antagonistas del calcio	5,4	8,7	8,9	9,9	< 0,001	0,9
Nitratos	18,4	35,8	25,8	41,2	< 0,001	< 0,001
Estatinas	26,2	39,2	36,5	38,9	< 0,001	0,68
IECA	21	34,4	30	31,3	< 0,001	0,33

DE: desviación estándar; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

<sup>a</sup>Valor de p para las comparaciones entre pacientes sin AP ni ECV y pacientes con cualquiera de ellas.<sup>b</sup>Valor de p para comparaciones entre pacientes con AP, ECV o ambas.**TABLA 2. Datos de las primeras 48 h del ingreso**

	Sin AP ni ECV (n = 5.625)	AP (n = 597)	ECV (n = 392)	Ambas (n = 131)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Tipo de SCA (%)					< 0,001	0,4
SCACEST	41,5	24,6	29,6	23,7		
SCASEST	53,4	67,3	63,8	67,9		
Indeterminado	5,1	8	6,6	8,4		
Riesgo basal (%)						
Grado Killip					< 0,001	0,35
I	78,8	66,6	70,3	60,9		
II	14,3	20,3	17,1	22,7		
III-IV	7	13,1	12,6	16,4		
Elevación de marcadores	77,8	74	80,5	86,6	0,9	0,03
Creatinina > 1,4 mg/dl	11,5	31	20,5	37,2	< 0,001	< 0,001
Desnivel de ST en el primer ECG	75,9	70,6	72,9	75	0,009	0,55
PAS inicial (media ± DE)	143,3 ± 30,3	146,5 ± 32	142,2 ± 33	143,3 ± 30,3	0,15	0,13
FC inicial (media ± DE)	78,5 ± 20,7	83,1 ± 22,1	80,1 ± 20,6	87,8 ± 22,6	< 0,001	0,03
Tratamiento (%)						
Aspirina	88,9	87,6	82,1	82,4	< 0,001	0,04
Heparina de bajo peso molecular	80,5	80,2	75	81,7	0,13	0,09
Clopidogrel	40,6	36,2	43,1	51,1	0,88	0,03
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	25,4	21,9	15,3	11,5	< 0,001	0,003
Bloqueadores beta	57,2	56,1	52,8	41,2	0,013	0,008
Coronariografía (primeras 24 h)	19,5	12,6	16,1	9,9	< 0,001	0,13
Arritmias (%)						
Fibrilación ventricular	1,6	2	3,1	3,1	0,035	0,54
BAV	2	2	1,6	4,7	0,4	0,3
Mortalidad a las 48 h (%)	1,4	2,2	3,8	3,1	< 0,001	0,31

AP: arteriopatía periférica; BAV: bloqueo auriculoventricular; DE: desviación estándar; ECV: enfermedad cerebrovascular; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

<sup>a</sup>Valor de p para las comparaciones entre pacientes sin AP ni ECV y pacientes con cualquiera de ellas.<sup>b</sup>Valor de p para comparaciones entre pacientes con AP, ECV o ambas.



TABLA 3. Datos durante el ingreso

	Sin AP ni ECV (n = 5.625)	AP (n = 597)	ECV (n = 392)	Ambas (n = 131)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Días totales de ingreso, mediana [intervalo intercuartílico]	8 [5-12]	9 [6-14]	8 [6-12]	9 [6-15,5]		
Procedimientos diagnósticos o terapéuticos (%)						
Ecocardiograma	77,4	73,7	72,7	76,3	0,006	0,72
Fracción de eyección < 40% (n = 5.480)	21,1	34	26,5	30,8	< 0,001	0,09
Prueba de esfuerzo	27,9	19,6	18,9	16,8	< 0,001	0,76
Coronariografía	64,8	62,2	59,2	51	0,002	0,08
Enfermedad de 1 vaso	41,5	27,5	28,9	27,9	< 0,001	0,87
Enfermedad de 2 vasos	26,2	30,7	32,3	29,4	0,008	0,5
Enfermedad de 3 vasos	15,9	24	23,3	19,1	< 0,001	0,3
Enfermedad de tronco común	5,3	12,4	9,9	14,5	< 0,001	< 0,001
Otras (injertos u lesiones de otras arterias coronarias)	0,4	0,8	0,4	0	0,67	0,5
Estenosis coronarias no significativas	8,3	4,3	5,2	2,9	0,001	0,58
Desconocido	2,4	0,3	0	6,2		
Intervencionismo percutáneo	42,6	34	38,8	30,5	< 0,001	0,14
Cirugía coronaria	5,1	8,1	4,7	9,5	0,008	0,062
Acontecimientos durante el ingreso (%)						
Ictus	1,1	1,5	2,6	3,1	0,006	0,36
Hemorragia mayor	2,2	3,9	3,3	4,6	0,002	0,79
Muerte	4,8	9,1	9,2	16	< 0,001	0,045

<sup>a</sup>Valor de p para las comparaciones entre pacientes sin arteriopatía periférica (AP) ni enfermedad cerebrovascular (ECV) y pacientes con cualquiera de ellas.

<sup>b</sup>Valor de p para comparaciones entre pacientes con AP, ECV o ambas.

TABLA 4. Fármacos prescritos al alta

	Sin AP ni ECV (n = 5.625)	AP (n = 597)	ECV (n = 392)	Ambas (n = 131)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Aspirina	84,1	75,4	77,3	51	< 0,001	0,34
Tienopiridinas	56,1	51,3	58,7	48,1	0,1	0,03
Bloqueadores beta	71,3	58,1	51	53,4	< 0,001	0,3
IECA	50,9	47,6	51	42	0,09	0,18
ARA-II	6	6,2	7,4	9,2	0,2	0,45
Estatinas	71,6	63,3	65,6	64,9	< 0,001	0,76
Diuréticos	18,3	26,2	25	29,5	< 0,001	0,65
Anticoagulantes orales	7,4	9	8,7	10,7	0,058	0,78

AP: arteriopatía periférica; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECV: enfermedad cerebrovascular; IECA: antagonistas de la enzima de conversión de angiotensina.

<sup>a</sup>Valor de p para las comparaciones entre pacientes sin AP ni ECV y pacientes con cualquiera de ellas.

<sup>b</sup>Valor de p para comparaciones entre pacientes con AP, ECV o ambas.

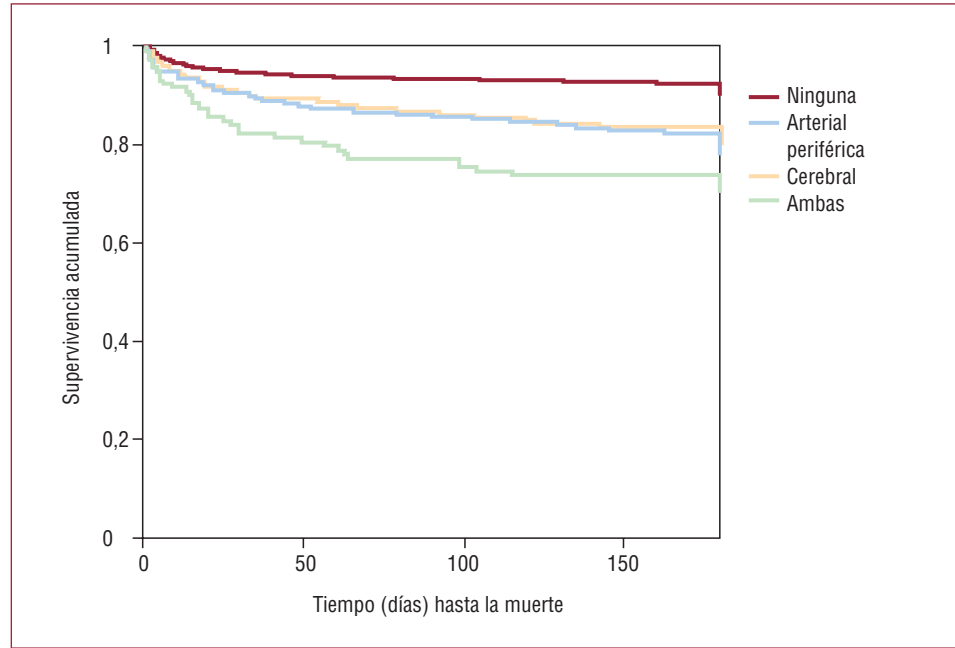
Asimismo, su mortalidad hospitalaria precoz fue mayor.

Durante el ingreso, se realizó con menor frecuencia ecocardiograma, prueba de esfuerzo y coronariografía a los pacientes con EP (tabla 3). Entre los pacientes a quienes se realizó coronariografía (aproximadamente el 60%), la enfermedad coronaria era más extensa en los afectados de EP, que mostraban mayores tasas de enfermedad de 3 vasos y tronco común. También se realizó intervencionismo percutáneo durante el ingreso más raramente a los pacientes con AP y ECV que a los libres de esas enfermedades, pero la tasa más baja de uso de intervencionismo percutáneo fue en los pacientes con AP y ECV concomitantes. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue casi el doble en pacientes con AP o ECV (el 9,1 y el 9,2%, respectivamente) que en los que estaban libres de ellas (4,8%), pero

en el grupo con AP y ECV concomitantes la mortalidad fue casi 4 veces mayor (16%). Las tasas intrahospitalarias de ictus isquémico y hemorragia grave también fueron significativamente más elevadas en pacientes con EP.

Al alta se prescribió claramente con menor frecuencia aspirina, bloqueadores beta y estatinas a los pacientes con EP que al resto (tabla 4); entre los primeros, los afectados de las dos arteriopatías concomitantes fueron tratados con tienopiridinas con una significativamente menor frecuencia que los pacientes con una sola arteriopatía no coronaria. Por el contrario, los pacientes con EP recibieron diuréticos y anticoagulantes orales en mayor proporción.

En la figura 1 se presenta la supervivencia a 6 meses, con una clara estratificación entre los pacientes libres de arteriopatía asociada y los afectados de AP, ECV o ambas.



**Fig. 1.** Supervivencia desde el episodio índice según la presencia de enfermedad arterial y su localización.

**TABLA 5. Predictores de mortalidad hospitalaria según los indicadores basales de riesgo y el tratamiento inicial\***

	OR (IC del 95%)	p
Arteriopatía no coronaria		0,006
Cerebrovascular	1,25 (0,85-1,9)	0,3
Periférica	1,52 (1,04-2,2)	0,03
Ambas	2,8 (1,5-5,1)	0,003
Edad	1,053 (1,039-1,067)	< 0,001
SCACEST	2,31 (1,73-3,0)	< 0,001
Primera creatinina > 1,4 mg/dl	2,5 (1,9-3,31)	< 0,001
Killip II	2,48 (1,8-3,38)	< 0,001
Killip III/IV	7,2 (5,25-9,9)	< 0,001
Primera presión arterial sistólica	0,986 (0,982-0,99)	< 0,001
Primera frecuencia cardíaca	1,008 (1,003-1,014)	< 0,001
Angina de reposo	1,57 (1,17-2,12)	0,003
Marcadores elevados	1,59 (1,39-2,45)	0,033
Bloqueadores beta (primeras 24 h)	0,69 (0,53-0,9)	0,007
Tienopiridinas (primeras 24 h)	0,74 (0,57-0,98)	0,033
HBPM (primeras 24 h)	0,74 (0,55-0,99)	0,043
Sexo femenino	1,20 (0,90-1,59)	0,21
Diabetes mellitus	1,29 (0,99-1,67)	0,054
Hipertensión	0,94 (0,71-1,24)	0,65
Aspirina (al ingreso)	0,86 (0,60-1,22)	0,39
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (primeras 24 h)	1,11 (0,81-1,52)	0,52

HBPM: heparina de bajo peso molecular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

\*Modelo ajustado por sexo, diabetes, hipertensión, administración de aspirina al ingreso y administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en las primeras 24 h.

En general, la arteriopatía no coronaria se asoció de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses (tablas 5 y 6). Esto fue así especialmente en la AP y en el grupo con ambas enfermedades.

Cuando sólo se analizó a los 6.358 pacientes que sobrevivieron a la hospitalización, la AP y la ECV seguían siendo predictores independientes de

mortalidad a los 6 meses (*odds ratio* [OR] = 1,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,19-2,6, y OR = 1,95; IC del 95%, 1,41-2,69, respectivamente), pero en el grupo con AP y ECV concomitantes la diferencia ya no era significativa, aunque el número de esos pacientes que sobrevivieron a la hospitalización fue escaso.

**TABLA 6. Predictores de mortalidad a los 6 meses según los indicadores basales de riesgo y el tratamiento inicial\***

	OR (IC del 95%)	p
Arteriopatía no coronaria		0,006
Cerebrovascular	1,45 (1,1-2,04)	0,011
Periférica	1,88 (1,45-2,4)	< 0,001
Ambas	1,88 (1,17-3)	0,009
Edad	1,064 (1,054-1,074)	< 0,001
Diabetes	1,45 (1,2-1,74)	< 0,001
Antecedentes de IAM	1,23 (1,011-1,5)	0,038
SCACEST	1,35 (1,1-1,6)	0,003
Primera creatinina > 1,4 mg/dl	2,9 (2,37-3,5)	< 0,001
Killip II	1,68 (1,36-2,1)	< 0,001
Killip III/IV	4,1 (3,25-5,28)	< 0,001
Primera presión arterial sistólica	0,990 (0,988-0,993)	< 0,001
Primera frecuencia cardíaca	1,009 (1,005-1,013)	< 0,001
Marcadores elevados	1,28 (1-1,63)	0,048
Bloqueadores beta (primeras 24 h)	0,8 (0,67-0,95)	0,014
Aspirina (primeras 24 h)	0,71 (0,55-0,9)	0,006
Sexo femenino	1,13 (0,92-1,37)	0,24
Hipertensión	0,91 (0,75-1,1)	0,34
Tienopiridinas (al ingreso)	0,86 (0,72-1,04)	0,12
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (primeras 24 h)	0,95 (0,76-1,19)	0,68
HBPM (primeras 24 h)	0,93 (0,75-1,16)	0,53

HBPM: heparina de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

\*Modelo ajustado por sexo, hipertensión, administración de tienopiridinas al ingreso, administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante las primeras 24 h y administración de HBPM durante las primeras 24 h.

## DISCUSIÓN

El presente estudio ilustra que los pacientes con SCA y EP que se observan en la práctica clínica tienen, en general, una enfermedad coronaria más extensa y severa y peores resultados clínicos a los 6 meses. Además, en el contexto particular en el que fueron recogidos los pacientes de este estudio, las intervenciones terapéuticas que se recomiendan como efectivas en las guías de práctica clínica se usaron menos exhaustivamente en ellos que en los pacientes con SCA y sin enfermedad arterial extra-coronaria concomitante.

Se reconoce cada vez más el significado clínico de la EP en pacientes con aterosclerosis. En primer lugar, se ha observado que la EP está presente en una proporción sustancial de pacientes de diversas poblaciones, ya sean comunitarias<sup>1</sup>, de pacientes remitidos para atención hospitalaria<sup>2</sup>, de análisis de ensayos clínicos acumulados<sup>7</sup> o de pacientes con SCA<sup>15</sup>. La frecuencia de enfermedad arterial no coronaria en esas poblaciones ha variado entre el 8,1%<sup>7</sup> y el 43%<sup>15</sup>. En nuestro estudio, esta frecuencia de EP fue de alrededor del 17%, menor que la del estudio de Mukherjee et al<sup>15</sup>, correspondiente a pacientes con SCA. Esta diferencia podría explicarse por la distinta prevalencia de perfiles de enfermedad aterosclerosa en ambos estudios. En todos estos estudios la frecuencia de EP es sustancial.

En segundo lugar, la EP ha sido predictiva de acontecimientos cardiovasculares en todas esas poblaciones. En el registro REACH se observó, en pacientes ambulatorios aparentemente estables, un riesgo aditivo de acontecimientos cardiovasculares mayores a 1 año que variaba del 5,3% en los pacientes con sólo factores de riesgo al 26,3% en los pacientes con tres afecciones arteriales y aumentaba de forma casi lineal<sup>1</sup>. En un estudio reciente<sup>15</sup>, la EP en pacientes con SCA se asociaba a peor resultado clínico. Nuestro estudio muestra que, en los pacientes con SCA, la presencia de EP se asocia de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses; este hallazgo es particularmente consistente para el caso de la AP<sup>18</sup>. Esta asociación fue especialmente constante por lo que respecta a la mortalidad hospitalaria en los pacientes con ambos tipos de arteriopatía. Incluso si se excluía del análisis a los pacientes que fallecieron durante el episodio índice, la AP y la ECV seguían siendo predictores independientes de mortalidad, aunque esto no se cumplía en los pacientes con ambas arteriopatías, muy probablemente debido al escaso número de pacientes en este subgrupo y porque su elevada mortalidad se concentra en el periodo inicial. En los pacientes sólo afectados de AP y ECV, el riesgo independiente de mortalidad hospitalaria o a los 6 meses era tan elevado como el de la diabetes o los marcadores de necrosis positivos. El

impacto pronóstico de la AP y la ECV, así como su relevancia para la toma de decisiones clínicas en pacientes con SCA, probablemente aún no se valora de forma adecuada en los medios clínicos.

En este sentido, resulta interesante advertir que la AP no se incluye en las variables de instrumentos que evalúan el riesgo en pacientes con SCA, como las puntuaciones GRACE, TIMI o PURSUIT<sup>19</sup>. Probablemente, ni la AP ni la ECV se incluyeron en esas puntuaciones porque se vio que aumentaban de forma sólo marginal la capacidad discriminativa del instrumento. Es un hecho bien establecido que la comorbilidad, en su conjunto, como se ha comprobado, por ejemplo, en trabajos que ajustan sus resultados según el índice de Charlson<sup>20</sup>, representa un importante factor pronóstico desfavorable. En cualquier caso, el mensaje clínico de nuestros hallazgos es claro: a igualdad de otros factores pronósticos, se debe considerar a los pacientes con SCA y AP o ECV concomitantes, y especialmente en presencia de ambas, clínicamente de peor pronóstico y su manejo debe tener en cuenta esta consideración.

El peor pronóstico de estos pacientes puede explicarse en parte porque su enfermedad coronaria es más extensa y severa que la de los pacientes sin arteriopatía no coronaria asociada y porque el tratamiento que reciben suele ser menos que óptimo. Nuestros pacientes con EP tenían más a menudo enfermedad multivazo y de tronco común, hallazgo todavía no analizado en profundidad. Todos estos hallazgos llevan al concepto de que, más que presentando localizaciones no coronarias de la aterosclerosis como si se tratara de enfermedades asociadas, es preferible considerar a los pacientes vasculares como afectos de un proceso único cuya extensión tiene una clara influencia en el pronóstico. La idea de que la aterosclerosis debe considerarse en la práctica como una enfermedad integral más que como una suma de enfermedades independientes ya quedó bien resaltada en el registro REACH, en el que se vio que el riesgo general no dependía de la localización inicial de la enfermedad arterial, sino de su extensión<sup>1</sup>.

A la vista del hallazgo de mayor severidad y peor pronóstico en los pacientes con SCA y EP, puede resultar sorprendente que, de hecho, estos pacientes recibieran un tratamiento menos intensivo. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, los bloqueadores beta, la coronariografía precoz y otros tratamientos basados en evidencia fueron menos frecuentes, tanto durante la hospitalización como al alta. Sin embargo, en el estudio de Mukherjee se vio que en los pacientes con AP los tratamientos basados en evidencia conllevaban mejores resultados clínicos; era mejor el pronóstico cuanto mayor era el número de intervenciones realizadas. Además,

en las guías de práctica clínica se recomienda claramente tratar más enérgicamente a los pacientes de mayor riesgo.

Por lo tanto, cabe preguntarse por qué, en una muestra no seleccionada de hospitales de todo el país, se trata menos a los pacientes con EP. Esto se ha observado también en registros recientes de diferentes áreas geográficas, en que los pacientes de bajo riesgo con SCA sin elevación del segmento ST tenían mayor probabilidad de recibir tratamiento intervencionista precoz<sup>21,22</sup>. También era menos frecuente la estrategia intervencionista precoz en los pacientes con EP en el estudio de Mukherjee et al<sup>15</sup>. Las razones de este hecho son especulativas y, probablemente, complejas. A menudo, el riesgo más elevado se asocia a mayor vulnerabilidad. La reticencia a tratar de manera invasiva a los pacientes de mayor riesgo puede deberse a una valoración juiciosa de su fragilidad, nada fácil de medir de manera objetiva. Por otra parte, abstenerse de fármacos en esos pacientes puede representar un mayor temor de efectos indeseables o la frecuente existencia de contraindicaciones objetivas. Por ejemplo, aunque el tratamiento precoz con bloqueadores beta reduce la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses, a menudo deja de administrarse en pacientes con AP debido al riesgo de reducir el flujo arterial a las extremidades inferiores. No puede dejar de sospecharse que, en algunos casos, la causa está en una actitud cultural fatalista o excesivamente prudente. En cualquier caso, este tipo de hallazgo merece una atención más profunda.

Las limitaciones de este estudio, como las de cualquier registro, guardan relación con la posibilidad de observación sesgada, minimizada al estar seleccionados inicialmente al azar los centros participantes y habiéndose supervisado su inclusión consecutiva. Es poco probable que el número de pacientes excluidos por datos incompletos introdujera un sesgo importante ya que, en otro estudio de la cohorte MASCARA, comprobamos que las características básicas de los pacientes con datos incompletos eran comparables con las de aquellos con información completa<sup>22</sup>. Asimismo, aunque analizamos la relación entre el uso de tratamientos y los resultados clínicos ajustándola según diferentes características demográficas y clínicas potencialmente confusoras, sigue siendo posible la confusión residual por otros factores y por indicación terapéutica. Además, el diagnóstico de enfermedad arterial no fue, probablemente, muy sensible, dada la escasa sensibilidad de los métodos clínicos usuales para su diagnóstico, y menos aún al tratarse de un estudio retrospectivo. Pero debe tenerse en cuenta que, al igual que en otros estudios<sup>1</sup> que registraban sólo arteriopatías sintomáticas, el significado y el riesgo de la EP resultarían en nuestro caso infravalorados.



Por lo tanto, nuestros hallazgos indican el grave significado pronóstico de la enfermedad arterial concomitante en pacientes con SCA y resaltan la necesidad de su consideración.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con SCA y EP que se observan en la práctica clínica habitual tienen una enfermedad coronaria más extensa y severa y peores resultados clínicos a los 6 meses. A pesar de ello, las intervenciones terapéuticas que se recomiendan como efectivas en las guías de práctica clínica se suelen usar menos exhaustivamente en ellos. La enfermedad «polivascular» debería considerarse como un proceso unitario cuya extensión tiene una clara influencia en el pronóstico.

## Investigadores del Estudio MASCARA

Dr. Radován y Dra. Maulén (H. de Campdevanól; Girona). Dr. Ortiz de Murúa, Dr. Marcos y Dr. Arribas (H. Virgen de la Concha; Zamora). Dr. Laperal y Dr. Casado (H. de Calatayud; Zaragoza). Dr. Bisbe (H. Sant Jaume de Olot; Girona). Dr. Bartomeu, Dra. Carrillo y Asunción Mateu (H. Universitario Sant Joan d'Alacant). Dr. Gutiérrez y Dr. Benítez (H. Virgen del Puerto; Plasencia). Dr. De Miguel, Dra. Martínez y Dra. Soriano (H. de Terrassa). Dr. Arias e Isabel Gómez (H. de Montecelo; Pontevedra). Dr. Ortega y Dr. Molina (H. Sta María del Rossell; Cartagena). Dr. Herreros y Dr. Azcárate (Clínica Universitaria de Navarra). Dr. Worner, Dr. Piqué y Purificación Cascant (H. Arnau de Vilanova; Lérida). Dr. Salvador y Dr. Aguar (Clínica Dr. Pesset; Valencia). Dr. Arós y Dr. Sanz (H. de Txagorritxu; Vitoria). Dr. Velasco y Dra. Belchi (H. Gral. Universitario de Valencia). Dr. Pagola y M. Amparo Pérez (H. Ciudad de Jaén). Dr. Sogorb y Dra. Oliver (H. Gral. Universitario de Alicante). Teresa Martorell, Dr. Bórqued y Dr. Verbal (H. Clínic i Provincial; Barcelona). Dr. Esplugues, Dr. Ribas y Cristina Carvajal (Ciudad Sanitaria de Bellvitge; Barcelona). Dr. Martín y Dr. Pabón (H. Universitario de Salamanca). Dr. Froufe, Dra. León y Dr. Montes (H. de Cruces; Bilbao). Dr. Poveda, Dra. Ruiz y Marta Calvo (H. Universitario Marqués de Valdecilla; Santander). Dr. Alcalde, Dr. Alguersuari, Dr. Otaegui y Purificación Cascant (H. Vall d'Hebron; Barcelona). Dr. Juan, Dra. Barrio y Dr. Estévez (H. Universitario Gregorio Marañón; Madrid). Dr. Moreno y Dra. Martín (H. San Cecilio; Granada). Dr. Fernández Avilés y Dr. Sánchez (H. Clínico Universitario de Valladolid). Dr. Bruguera, Dra. Soriano y Dr. Recasens (H. del Mar; Barcelona). Dr. Abizanda y Dra. Micó (H. Gral. de Castellón). Dra. Huelmos (Fundación hospital de Alcorcón; Madrid). Dr. Ortigosa y Dr. Silva (Clínica Puerta de Hierro; Madrid). Dr. Bardají, Dra. Serrano y Purificación Cascant (H. Joan XXIII; Tarragona). Dr. Sala, Isabel Ramió y Ruth Martí (H. Josep Trueta; Girona). Dr. Montón (H. Gral. Yagüe; Burgos). Dr. Casares y Dr. Blanco (H. S. Agustín de Avilés). Dr. Calvo Iglesias y Dr. O. Díaz (H. Meixoeiro; Vigo). Dr. Munilla y

Dr. A. Marquina (C.H. San Millán-S. Pedro; La Rioja). Dr. F. Noriega y Dra. M. Vázquez (Policlínico de Vigo). Dr. Valdepeñas y Dra. Montero (H. de Alarcos; Ciudad Real). Dr. Torres, Dr. Lesmes y Dra. Melguizo (C.H. Ntra. Sra. de Valme; Sevilla). Dr. Aguirre y Dra. M. Lluís (H. de Basurto; Vizcaya). Dr. Llamas, Dra. Iriondo y Dr. Arrate (H. Ntra. Sra. Aránzazu; Guipúzcoa). Dr. De Teresa, Dr. Jiménez y Dr. A.I. Pérez (C.H. Virgen Victoria; Málaga). Dr. R. Padial y Dr. Corrochano (H. Virgen de la Salud; Toledo). Dr. Merchán (C.U. Infanta Cristina; Badajoz). Dr. Monzón, Dr. Sánchez y Dr. Chabbar (H. Miguel Servet; Zaragoza). Dr. Calvo, Dr. Cruz, Dr. González (H. Virgen Macarena; Sevilla). Dr. Amador, Dra. Durán y Dra. Rodríguez (C.H. Reina Sofía; Córdoba). Dr. Hernando y Dr. Macaya (C.U. San Carlos; Madrid). Dra. Cabezón y Dra. Hernández (C.H. Virgen del Rocío; Sevilla). Dr. Lecuona y Dra. Morillas (H. Galdakao; Vizcaya). Dr. Romero (Fundación Jiménez Díaz).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
2. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861-7.
3. Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA, Burek K, Trudel J, Roubin G, et al. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol*. 1998;81:375-81.
4. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation*. 1999;100:171-7.
5. Cotter C, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, et al. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*. 2003;145:622-7.
6. Chiu JH, Topol EJ, Whitlow PL, Hsu AP, Tuzcu EM, Franco I, et al. Peripheral vascular disease and one-year mortality following percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2003;92:582-3.
7. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhubl SR, Lincoff AM, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1567-72.
8. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1113-8.
9. Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD, Lasic Z, Mintz GS, Negoita M, et al. Prognostic significance of cerebrovascular and peripheral arterial disease in patients having percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2004;93:1536-9.

10. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Eagle KA, Grossman PM, Giri K, et al. Long-term prognostic implication of extracardiac vascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;92:964-6.
11. Makowsky MJ, McAlister FA, Galbraith PD, Southern DA, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy. *Am Heart J.* 2008;155:348-55.
12. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1091-5.
13. O'Rourke DJ, Quinton HB, Piper W, Hernández F, Morton J, Hettleman B, et al. Survival in patients with peripheral vascular disease after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:466-70.
14. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006;151:1123-8.
15. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol.* 2007;100:1-6.
16. Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I, Marrugat J, Bueno-Zamora H. Bases conceptuales y metodológicas del estudio MASCARA: el reto de la efectividad. *Med Clin (Barc).* 2005;125:580-4.
17. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.
18. López DS, López-Sendón J, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). *Medicine (Baltimore).* 2002;81:434-42.
19. De Araujo GP, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* 2005;26:865-72.
20. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llácer A, Bodí V, et al. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:842-9.
21. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA.* 2004;292:2096-104.
22. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Cunat J, Civeira E, Arós F, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am Heart J.* 2008;156:946-53.