

## Editorial

# Abordaje invasivo en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. ¿Un enfoque *be quick or be dead*?



## Invasive management in acute non-ST-segment elevation coronary syndromes: *be quick or be dead*?

Marcelo Sanmartín Fernández\* y María Abellás Sequeiros

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 2 de agosto de 2019

«*See, what's ruling all our lives  
See, who's pulling the strings [...]*»

*Be Quick or Be Dead. Iron Maiden, 1992*

Con el reconocimiento de la placa aterosclerótica inestable como el sustrato fisiopatológico más importante de los síndromes coronarios agudos desde hace ya más de 3 décadas<sup>1</sup>, se ha intentado buscar la mejor forma de reducir el riesgo de oclusión aguda coronaria y el infarto de miocardio. La práctica habitual en la mayoría de los centros ha pasado a incluir hospitalización, reposo, medicación antitrombótica en combinación y máxima terapia antiisquémica. Desde entonces, el conocimiento sobre la fisiopatología y las herramientas disponibles han evolucionado notablemente. Por un lado, se reconoce que un número sustancial de pacientes con síntomas isquémicos, alteraciones electrocardiográficas y/o elevación de troponina no tienen obstrucciones coronarias y, por lo tanto, no se benefician del mismo tratamiento que los pacientes con placas ateroscleróticas rotas. Por otro lado, actualmente la realización de un cateterismo es más seguro y más resolutivo. En relación con lo primero, el cateterismo ya no implica un muy alto riesgo de complicaciones hemorrágicas locales o una amenaza de oclusión aguda del vaso, al dilatar solamente con balón de angioplastia. Respecto a la efectividad de la intervención coronaria percutánea (ICP): ya no hay el mismo riesgo de tener que repetir la revascularización por culpa de una reestenosis, corregido con la colocación de un *stent* farmacológico en prácticamente la totalidad de ICP, y con la aparición de nuevos modelos de *stents* liberadores de fármacos más seguros que los *stents* metálicos<sup>2,3</sup>, el temor a la oclusión tardía también se ha reducido drásticamente.

El abordaje invasivo en el contexto de un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) ha pasado por diferentes tipos de análisis: comparación del cateterismo con una estrategia conservadora, comparación de la estrategia invasiva precoz frente a la estrategia invasiva seleccionada y comparación de la estrategia invasiva muy precoz frente a la menos precoz.

A principios de los años noventa, se diseñó la primera evaluación en forma de ensayo clínico aleatorizado de los posibles beneficios de una estrategia invasiva precoz frente a una conservadora (ensayo TIMI IIIB)<sup>4</sup>. Los resultados en cuanto a mortalidad o infarto de miocardio espontáneo no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos de estudio, pero se puso de manifiesto una realidad que se acabaría observando de manera muy clara en la práctica clínica y en investigaciones futuras: el grupo conservador frecuentemente no consigue controlar los síntomas y las rehospitalizaciones, por lo que se acaba realizando un cateterismo en más del 70% de los pacientes, lo que lleva a una tasa de revascularizaciones parecida en los 2 grupos. Con el avance en la terapia farmacológica y las técnicas de ICP, ya nadie discute la indicación de una angiografía coronaria para un paciente con síntomas en reposo, alteraciones electrocardiográficas y elevación de biomarcadores. El debate pasa a ser si es apropiado esperar a enfriar algo la situación con medicación antitrombótica y si es seguro realizar una angioplastia a una estenosis inestable.

En este escenario, se realizan varios estudios que individualmente parecen dejar el mensaje de cierta equivalencia entre una estrategia muy precoz (con una definición variable de qué es «muy precoz») y otra estrategia menos expeditiva. La diferencia pronóstica entre ambas estrategias solo sería significativa para los pacientes con mayor riesgo<sup>5</sup>. Considerados los resultados combinados de los ensayos clínicos en revisiones sistemáticas y metanálisis<sup>6,7</sup>, estos orientan a un beneficio del abordaje inicial invasivo (tabla 1). Todo ello, conduce a una recomendación en las guías de práctica clínica de realizar un cateterismo cardiaco en menos de 24 h para los pacientes con al menos una característica de alto riesgo: elevación de troponina compatible con infarto, cambios dinámicos del ST/T o una puntuación GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) > 140 (clase IA, según la guía de revascularización miocárdica de 2018 de la *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery*)<sup>9</sup>. Estas recomendaciones se basan sobre todo en los resultados del estudio TIMACS<sup>5</sup> y el metanálisis de Jobs et al. de 2017<sup>8</sup>.

La última importante aportación a este debate en forma de ensayo clínico viene del estudio VERDICT<sup>10</sup>. En él se aleatorizó a un total de 2.147 pacientes de 9 hospitales a una estrategia de cateterismo en las primeras 12 h del ingreso o una aproximación considerada estándar, con estudio angiográfico en las 48-72 h posteriores al ingreso. En ambos grupos se utilizó una terapia antiisquémica máxima, que incluía la doble antiagregación precoz

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.019>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km 9,100, 28034 Madrid, España.  
Correo electrónico: [msanfer@me.com](mailto:msanfer@me.com) (M. Sanmartín Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.021>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1**

Metanálisis que comparan estrategias invasivas en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Estudio (año)	Objeto de estudio	Tamaño muestral	Seguimiento	Hallazgos
Shamir et al. <sup>6</sup> (2005)	Estrategia invasiva sistemática frente a selectiva en el SCASEST	7 ensayos clínicos aleatorizados 9.212 pacientes	17 meses	Menor mortalidad de la estrategia invasiva sistemática (el 4,9 frente al 3,8%; OR=0,76; IC95%, 0,62-0,94; p=0,01) Reducción del combinado mortalidad o IAM (el 11,0 frente al 7,4%; OR=0,64; IC95%, 0,56-0,75; p < 0,001) Reducción de angina (el 14,0 frente al 11,2%; OR=0,77; IC95%, 0,68-0,87; p < 0,001) y rehospitalización (el 41,3 frente al 32,5%; OR=0,66; IC95%, 0,60-0,72; p < 0,001)
Bavry et al. <sup>7</sup> (2006)	Estrategia invasiva frente a conservadora en el SCASEST	7 ensayos clínicos aleatorizados 8.375 pacientes	2 años	Menor mortalidad por todas las causas en estrategia invasiva (el 4,9 frente al 6,5%; RR=0,75; IC95%, 0,63-0,90; p=0,001) Menor incidencia de IAM no fatal (el 7,6 frente al 9,1%; RR=0,83; IC95%, 0,72-0,96; p=0,012) Reducción de rehospitalización a los 13 meses (RR=0,69; IC95%, 0,65-0,74; p < 0,001)
Jobs et al. <sup>8</sup> (2017)	Estrategia invasiva precoz o diferida en el SCASEST	8 ensayos clínicos aleatorizados 5.324 pacientes	180 días	Sin diferencias en reducción de mortalidad (HR=0,81; IC95%, 0,64-1,03; p=0,0879) Sin diferencias en IAM no fatal (HR=0,91; IC95%, 0,57-1,46; p=0,7014) Reducción de mortalidad si: elevación de MLM (HR=0,761; IC95% 0,581-0,996); diabéticos (HR=0,67; IC95%, 0,45-0,99); > 75 años (HR=0,65; IC95%, 0,46-0,93); GRACE > 140 (HR=0,70; IC95%, 0,52-0,95)

HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MLM: marcadores de lesión miocárdica; OR: *odds ratio*; RR: razón de riesgos; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

con ácido acetilsalicílico y ticagrelor. Tras un seguimiento medio de 4,3 años, no se observaron diferencias en el objetivo primario compuesto de mortalidad total, infarto de miocardio recurrente, rehospitalización por isquemia o por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en el subgrupo predefinido de alto riesgo, con una puntuación GRACE > 140, la estrategia muy precoz, con una mediana de tiempo entre el diagnóstico y el cateterismo de 4,7 h, destacó una mejoría de 19% a favor del grupo de cateterismo casi inmediato.

En esta línea, en un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, el grupo CARDIOCHUS-HUSJ presenta y analiza los resultados de un estudio que incluyó a 5.673 pacientes entre 2005 y 2016 con SCASEST, emparejados a través de un cuidadoso *propensity score*, que asignó a un total de 1.890 a cada grupo para comparar los resultados de una estrategia invasiva en las primeras 24 h con los de la iniciada > 24 h tras la presentación hospitalaria<sup>11</sup>. En ambos grupos, el emparejamiento dio como resultado un 40% de pacientes con una puntuación GRACE > 140. A pesar del ajuste inicial para las características de base, se observan diferencias relevantes entre los 2 grupos de estudio, como la mayor tasa de revascularización en general y con *stents* farmacológicos, y mayor utilización de ticagrelor o prasugrel en el grupo de abordaje invasivo < 24 h. El cuidadoso análisis de los investigadores CARDIOCHUS-HUSJ nos deja conclusiones similares respecto al beneficio de la estrategia invasiva precoz en términos de mortalidad total y mortalidad cardiovascular tras una media de seguimiento de cerca de 5 años, respectivamente: el 16,1 frente al 21,5% (p < 0,001) y el 10,9 frente al 14,1% (p = 0,002). El beneficio era fundamentalmente del grupo de alto riesgo (GRACE > 140). Tras el ajuste por variables de confusión, se mantiene la significación estadística en cuanto a reducción de mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* [HR] = 0,79; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,63-0,97), pero no en mortalidad total (HR = 0,86; IC95%, 0,71-1,05).

Las limitaciones de este estudio están correctamente señaladas por los autores. El carácter observacional implica sesgos de inclusión imposibles de controlar, aun utilizando la detallada recolección de características basales y emparejamiento por *propensity score* descritos. Por ejemplo: ¿cómo controlar una impresión clínica inicial de un cardiólogo experto que indica una isquemia grave y difusa o el tratamiento de un paciente

anciano con un perfil de alta fragilidad o dependencia, o incluso el impacto en las dificultades logísticas implícitas a veces en un fin de semana sin actividad intervencionista reglada? Otro aspecto es la inclusión de pacientes desde el año 2005, momento en el que se aplicaba una estrategia antitrombótica que difiere de la actual. Por ejemplo, solo un 8,4% de los pacientes con coronariografía antes de 24 h fue tratado con ticagrelor en esta serie.

Un mensaje práctico y muy importante que se puede extraer del estudio del registro CARDIOCHUS-HUSJ es que la aplicación de las últimas recomendaciones de las guías de revascularización miocárdica es perfectamente válida en nuestra práctica real. Los datos van en la línea de los últimos estudios aleatorizados e indican beneficios de una estrategia rápida en pacientes con muy alto riesgo que se extienden más allá de la fase hospitalaria.

¿Cómo se diseña ahora el protocolo de abordaje ideal para los pacientes con SCASEST? En un lado del espectro encontramos pacientes de muy alto riesgo, con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia refractaria o cambios muy extensos o recurrentes del ST, para quienes no se discute la indicación de un cateterismo de emergencia. Un gran número de los pacientes hospitalizados presentan algún dato de alto riesgo, como elevación de troponina o cambios dinámicos del ST/T, edad > 75 años y puntuación GRACE > 140. Para estos, el conjunto de los datos, incluido el presente estudio, indica un beneficio claro del estudio angiográfico rápido, incluso en las primeras 12 h de presentación. En el otro lado del espectro encontramos a los pacientes con riesgo intermedio, en los que seguramente no encontraremos beneficios en objetivos tan «duros» como mortalidad o reinfarcto, pero la angiografía coronaria nos ayudaría a clasificar mejor el pronóstico y calibrar de modo más preciso la agresividad terapéutica. En estos pacientes, la angiografía lo más precoz posible podría añadir al menos el beneficio de acortar la estancia hospitalaria o el de evitar una terapia antitrombótica excesiva en los pacientes sin un perfil fisiopatológico de placa rota como causa de su clínica.

Nos quedan algunos puntos importantes que resolver en esta protocolización de la estrategia diagnóstica del SCASEST. La estratificación pronóstica con tomografía computarizada coronaria de los pacientes con bajo riesgo que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico sin claros cambios eléctricos y sin movilización enzimática definitiva de isquemia aguda ha demostrado tanto su alto valor predictivo negativo para la exclusión de síndrome

coronario agudo<sup>12</sup> como su seguridad (sin diferencias en cuanto a infarto o rehospitalizaciones)<sup>13</sup>. Queda pendiente analizar si la tomografía computarizada coronaria ayuda en la reclasificación de los pacientes con un perfil de riesgo intermedio, asunto que ha sido objeto de estudio en el ensayo VERDICT, pero sin resultados hasta la fecha<sup>10</sup>.

Otro aspecto desconocido es el impacto de una estrategia invasiva precoz y sistemática en ancianos frágiles. Este es un perfil cada vez más numeroso de pacientes, que tienen un reconocido mayor riesgo isquémico y también hemorrágico<sup>14</sup>. El estudio MOSCA-FRAIL<sup>15</sup>, todavía en fase de reclutamiento, pretende dilucidar si el abordaje invasivo resulta beneficioso en pacientes con fragilidad definida con la puntuación  $\geq 4$  en la escala *Clinical Frailty Score*.

El papel del pretratamiento con inhibidores del P2Y<sub>12</sub> en situaciones de cateterismo prácticamente de emergencia frente a diferido es otro punto controvertido. En espera de nuevos datos que ayuden a aclarar todas estas dudas, el abordaje ofrecido a nuestros pacientes estará basado en los grandes ensayos clínicos y metanálisis que, con estudios como el presente, reafirman el beneficio, la seguridad y la aplicabilidad de una estrategia invasiva lo más precoz posible.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980;303:897–902.
- Valgimigli M, Patialiaki A, Thury A, et al. ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:805–815.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2015;373:2038–2047.
- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1643–1650.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165–2175.
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293:2908–2917.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes — a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1319–1325.
- Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2017;390:737–746.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
- Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;138:2741–2750.
- Álvarez Álvarez B, Abou Jokh Casas C, Cordero A, et al. Early revascularization and long-term mortality in high-risk patients with non-ST-elevation myocardial infarction. The CARDIOCHUS-HUSJ registry. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:35–42.
- Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:364–376.
- Hultén E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:880–892.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín M, Pascual Izco M, et al. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly. *Gerontology.* 2018;64:422–429.
- Sanchis J, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, et al. Invasive versus conservative strategy in frail patients with NSTEMI: The MOSCA-FRAIL Clinical Trial Study Design. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:154–159.