

Artículo original

Relación entre las situaciones clínicas que llevan al tratamiento exclusivamente farmacológico del SCASEST y su pronóstico

Héctor Bueno^{a,b,c,*}, Stuart Pocock^d, Jesús Medina^e, Nicolas Danchin^f, Lieven Annemans^g, Muriel Licour^h, John Gregson^d, Ana María Vega^e y Frans van de Werfⁱ^a Grupo de Investigación Multidisciplinar Traslacional, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España^b Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación i + 12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España^c Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España^d Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido^e Departamento Médico Global, Evidencia Médica e Investigación Observacional, AstraZeneca, Madrid, España^f Department of Cardiology, Hôpital Européen Georges Pompidou & René Descartes University, París, Francia^g Department of Public Health, Universiteit Gent, Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidskunde, Gante, Bélgica^h Département Médical, AstraZeneca France, Rueil-Malmaison, Franciaⁱ Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, Universiteit van Leuven, Lovaina, Bélgica

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2016

Aceptado el 30 de noviembre de 2016

On-line el 7 de junio de 2017

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Tratamiento médico
Revascularización coronaria
Coronariografía
Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: Una proporción importante de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) se tratan exclusivamente con fármacos (TEF) sin revascularización coronaria inicial. El objetivo del estudio es evaluar las situaciones clínicas que conducen al TEF y su influencia en el pronóstico del SCASEST.**Métodos:** Se registraron las características basales, las situaciones clínicas que llevaron a TEF y los resultados a 2 años de una cohorte prospectiva de 5.591 pacientes con SCASEST reclutados en 555 hospitales de 20 países de Europa y América Latina. El impacto del TEF en la mortalidad tras el alta se evaluó mediante modelos de supervivencia de Cox.**Resultados:** Se utilizó un TEF en 2.306 pacientes (41,2%), de los que 669 (29%) tenían enfermedad coronaria (EC) significativa y 451 (19,6%), EC no significativa y a 1.186 (51,4%) ni siquiera se les practicó una coronariografía. Los pacientes con TEF eran mayores y de más riesgo. La mortalidad a 2 años fue mayor con TEF que con revascularización coronaria (el 11,0 frente al 4,4%; $p < 0,001$), superior para quienes no se sometieron a coronariografía (14,6%) y aquellos con EC significativa (9,3%). La mortalidad ajustada por riesgo fue superior entre los pacientes a los que no se hizo coronariografía (HR = 1,81; IC95%, 1,23-2,65) o no se revascularizó pese a tener EC significativa (HR = 1,90; IC95%, 1,23-2,95) que con revascularización coronaria.**Conclusiones:** Los pacientes con SCASEST en TEF constituyen una población heterogénea con perfiles de riesgo y pronóstico diferentes. Se debe considerar estas diferencias al diseñar futuros estudios en esta población.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association Between Clinical Pathways Leading to Medical Management and Prognosis in Patients With NSTEMACS

ABSTRACT

Introduction and objectives: A large proportion of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) are initially selected for medical management (MM) and do not undergo coronary revascularization during or immediately after the index event. The aim of this study was to explore the clinical pathways leading to MM in NSTEMACS patients and their influence on prognosis.**Methods:** Patient characteristics, pathways leading to MM, and 2-year outcomes were recorded in a prospective cohort of 5591 NSTEMACS patients enrolled in 555 hospitals in 20 countries across Europe and Latin America. Cox models were used to assess the impact of hospital management on postdischarge mortality.**Results:** Medical management was the selected strategy in 2306 (41.2%) patients, of whom 669 (29%) had significant coronary artery disease (CAD), 451 (19.6%) had nonsignificant disease, and 1186 (51.4%) did not undergo coronary angiography. Medically managed patients were older and had higher risk features than revascularized patients. Two-year mortality was higher in medically managed patients than in revascularized patients (11.0% vs 4.4%; $P < .001$), with higher mortality rates in patients who did not undergo

Keywords:

Acute coronary syndrome
Medical management
Coronary revascularization
Coronary angiography
Prognosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.018>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:796-798.* Autor para correspondencia: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España. Correo electrónico: hector.bueno@cnic.es (H. Bueno).<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.046>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

angiography (14.6%) and in those with significant CAD (9.3%). Risk-adjusted mortality was highest for patients who did not undergo angiography (HR = 1.81; 95%CI, 1.23-2.65), or were not revascularized in the presence of significant CAD (HR = 1.90; 95%CI, 1.23-2.95) compared with revascularized patients.

Conclusions: Medically managed NSTEMI patients represent a heterogeneous population with distinct risk profiles and outcomes. These differences should be considered when designing future studies in this population.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CG: coronariografía
 EC: enfermedad coronaria
 EPICOR: *long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients*
 RC: revascularización coronaria
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 TEF: tratamiento exclusivamente farmacológico

INTRODUCCIÓN

Para la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), se recomienda emplear una estrategia de tratamiento invasivo¹⁻³. No obstante, una gran parte de los pacientes con SCASEST reciben inicialmente un tratamiento exclusivamente farmacológico (TEF), es decir, no se les practica revascularización coronaria (RC) durante o inmediatamente después del ingreso inicial⁴⁻⁶. Esta observación ha llevado a la realización de estudios diseñados para evaluar abordajes terapéuticos específicos para tales pacientes⁷⁻¹³. Sin embargo, para los pacientes con un SCASEST puede optarse por un TEF por diferentes razones, y la hipótesis es que los perfiles y la evolución de los pacientes pueden variar en función de ello.

Los objetivos de este análisis son estudiar los porcentajes de uso de las diferentes estrategias de tratamiento del SCASEST en la práctica clínica real desde una perspectiva internacional, las principales situaciones clínicas que llevan a que no se emplee la RC y la relación entre tales situaciones y la evolución después del alta.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio EPICOR (*long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients* [seguimiento a largo plazo de los patrones de tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario agudo], NCT01171404) es un estudio observacional de cohorte, prospectivo e internacional realizado en la práctica clínica real. La justificación del estudio, el diseño, las definiciones, la selección de los centros participantes y las características basales de los pacientes se han publicado ya con anterioridad¹⁴⁻¹⁶. De manera resumida, se seleccionó para el estudio a un total de 10.568 pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, en las 24 h siguientes al inicio de los síntomas que habían sobrevivido hasta el alta hospitalaria, en 555 hospitales de 20 países del norte, el sur y el este de Europa y de América Latina, entre septiembre de 2010 y marzo de 2011. Se excluyó del estudio a los pacientes con un síndrome coronario agudo «secundario», cualquier trastorno o circunstancia que pudiera limitar la realización de un seguimiento

completo, comorbilidades graves que se considerara probable que limitaran la esperanza de vida a menos de 6 meses o participación previa en el estudio EPICOR u otro ensayo clínico. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Se registraron los tratamientos farmacológicos para el síndrome, así como los métodos diagnósticos y terapéuticos empleados, y los eventos clínicos durante la fase aguda (prehospitalaria y hospitalaria) empleando formularios de recogida de datos electrónicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes mediante llamadas telefónicas durante un periodo de hasta 2 años después del alta del hospital. En cada llamada se registró el estado vital, así como las hospitalizaciones, los eventos cardiovasculares y hemorrágicos y los cambios de la medicación.

Las definiciones utilizadas en el estudio EPICOR se han presentado ya en publicaciones anteriores^{14,16}. Para el diagnóstico de un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, se requería la presencia de un dolor o molestia torácicos, ausencia de elevación persistente del segmento ST, bloqueo de rama izquierda del haz o alteraciones de la conducción intraventricular, así como una elevación de los biomarcadores cardíacos (isoenzima MB de la creatinina y troponinas) con al menos 1 valor situado por encima del centil 99 del límite superior de referencia. La angina inestable se definió por la presencia de síntomas de angina en reposo o con un ejercicio mínimo y cambios transitorios del ST-T sin que hubiera un aumento significativo de los biomarcadores de necrosis, pero con signos objetivos de isquemia en las técnicas de imagen no invasivas o una estenosis coronaria significativa en la angiografía. Los eventos cardiovasculares considerados fueron el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la arritmia, la angina inestable, el ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio. Se valoró como evento hemorrágico cualquier tipo de sangrado.

Estrategias de tratamiento

Se definieron 2 estrategias de tratamiento para los pacientes con SCASEST: a) RC, que incluía a los pacientes a los que se practicó cualquier tipo de RC (percutánea o quirúrgica) durante el ingreso inicial, y b) TEF, para los pacientes que fueron dados de alta sin RC. Según cuáles fueran las razones para el empleo de un TEF, se predefinieron 3 subgrupos: a) pacientes a los que no se practicó una coronariografía diagnóstica (CG-); b) pacientes a los que se practicó CG y que presentaban enfermedad coronaria (EC) significativa (como mínimo 1 estenosis > 50% en 1 arteria coronaria) pero que no fueron tratados con RC (CG+, EC+), y c) pacientes a los que se practicó CG que no presentaban EC significativa (CG+, EC-)¹⁷.

Análisis estadístico

Se compararon las características basales, el tratamiento aplicado en el hospital y los resultados hospitalarios de los pacientes con SCASEST según la estrategia de tratamiento inicial utilizada. Se realizaron comparaciones entre la RC y el TEF o entre los 3 subgrupos de TEF mediante pruebas de la χ^2 . En una segunda etapa, se investigaron los factores independientes predictivos de la elección entre angiografía y TEF. Se utilizaron modelos de regresión

logística univariable para evaluar la asociación entre la angiografía o el TEF y cada una de las covariables. Para identificar los factores predictivos de mayor potencia predictiva, se utilizó una regresión logística multivariable. En el modelo, se forzó la inclusión de la región geográfica (norte de Europa, este de Europa, sur de Europa y América Latina) y el tipo de hospital (regional, general no universitario, general universitario y privado). Además, se ajustó un modelo de efectos aleatorios al nivel del hospital para tener en cuenta la agrupación de los eventos en el hospital. Se utilizó una selección escalonada anterógrada de las variables, con un umbral de valor de p de 0,05 para su selección para el modelo final. Por último, se estudió la influencia del TEF en los resultados evaluados a los 2 años. Las comparaciones de las tasas de parámetros de evolución clínica (mortalidad, eventos cardiovasculares y eventos hemorrágicos) durante el seguimiento en los 2 grupos de tratamiento se realizaron mediante el ajuste de un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo transcurrido hasta la muerte o hasta el primer episodio, con censura para el análisis a los 2 años del alta. En los modelos de Cox con ajuste mínimo, se introdujo un ajuste por edad, sexo, región geográfica, tipo de hospital (según lo descrito antes) y un término de efecto aleatorio (fragilidad compartida) a nivel de hospital. En los modelos con un ajuste completo, se realizó el ajuste y se introdujeron también los factores de riesgo asociados con la mortalidad a 1 año que se habían identificado en un modelo predictivo publicado previamente¹⁸.

RESULTADOS

Estrategias de tratamiento para los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Se incluyó a un total de 5.625 pacientes con SCASEST en el momento del alta hospitalaria. Se dispuso de datos sobre las estrategias de tratamiento en el hospital de todos ellos excepto 34 (0,7%). De los 5.591 pacientes restantes, se realizó CG a 4.405 (78,8%) (figura 1). De ellos, 3.954 (70,7%) tenían EC, y a

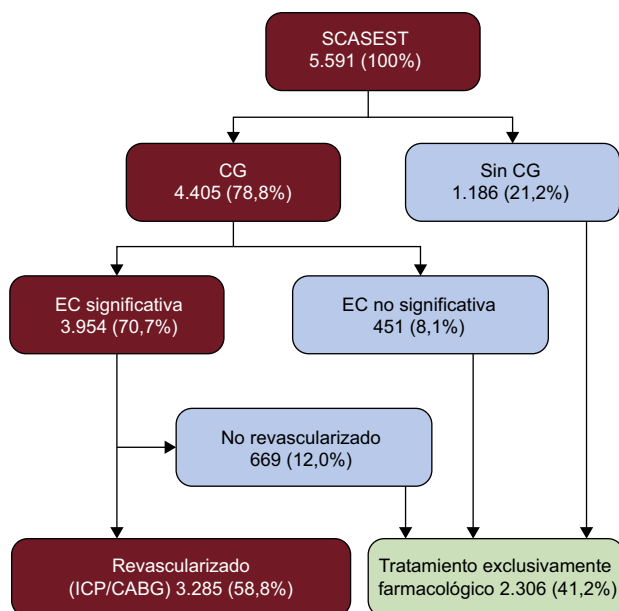


Figura 1. Distribución de los pacientes con SCASEST del estudio EPICOR según la estrategia de revascularización inicial y las situaciones clínicas que condujeron al tratamiento exclusivamente farmacológico. CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; CG: coronariografía; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

3.285 (58,8%) se les realizó una RC en el hospital. Por lo tanto, 2.306 pacientes (41,2%) recibieron TEF. A la mayoría de los pacientes en los que se utilizó un TEF (51,4%, $n = 1.186$), no se les realizó CG durante la hospitalización (el 21,2% de la población total), 451 (el 19,6% del grupo de TEF, el 8,1% de la población total) no tenían una EC significativa y 669 (el 29,0% del grupo de TEF, el 12,0% de la población total) la tenían, pero no se intentó una RC (figura 1).

Los pacientes que recibieron un TEF eran de mayor edad y tenían menos probabilidad de sufrir inicialmente un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, pero era más frecuente que tuvieran enfermedad cardiovascular previa, comorbilidades y uso de medicaciones cardiovasculares (tabla 1). Además, tenían una enfermedad cardíaca más grave (tabla 1). Al comparar las características de los 3 subgrupos predefinidos de pacientes con TEF, se observaron de nuevo diferencias significativas, con un gradiente desde la menor edad y menores comorbilidad y carga de enfermedad cardiovascular en los pacientes con CG+ EC- a los pacientes de más edad y más graves en los casos con CG-. Se observaron diferencias regionales significativas en la tasa de empleo de TEF (datos no presentados).

El más importante factor independiente predictivo de la realización de CG durante la hospitalización inicial (tabla 1 del material suplementario) fue la existencia de laboratorio de hemodinámica en el hospital (odds ratio [OR] = 46,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 22,4-97,6). El infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (OR = 1,72; IC95%, 1,24-2,38) se asoció con una mayor probabilidad de realización de CG en comparación con la angina inestable y el infarto de miocardio previo (OR = 1,58; IC95%, 1,07-2,32), mientras que la edad > 75 años (OR = 0,38; IC95%, 0,28-0,53), el tabaquismo actual (OR = 0,67; IC95%, 0,51-0,88), valores de hemoglobina < 13 g/dl (OR = 0,65; IC95%, 0,48-0,78), el infarto de miocardio previo (OR = 0,56; IC95%, 0,39-0,67), la cirugía de revascularización arterial coronaria previa (OR = 0,60; IC95%, 0,38-0,94), la insuficiencia cardíaca previa (OR = 0,30; IC95%, 0,19-0,49) y el empleo de un tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina al ingreso (OR = 0,70; IC95%, 0,53-0,92) se asociaron con una menor probabilidad. En los pacientes de América Latina (OR = 0,04; IC95%, 0,02-0,11) y de Europa del este (OR = 0,15; IC95%, 0,06-0,35) la probabilidad de realización de CG fue menor en comparación con los pacientes del norte de Europa.

Los factores independientes predictivos de que no se realice una RC (tabla 2 del material suplementario) a los pacientes a los que se practicó una CG y tenían una EC significativa fueron la enfermedad cardiovascular previa (OR = 0,53; IC95%, 0,42-0,67), la cirugía de revascularización coronaria previa (OR = 0,45; IC95%, 0,32-0,63), la edad > 75 años (OR = 0,73; IC95%, 0,55-0,98) y la creatinina sérica > 1,2 mg/dl (OR = 0,76; IC95%, 0,58-0,99) con una asociación marginal con una menor probabilidad, mientras que los pacientes varones tenían mayor probabilidad (OR = 1,34; IC95%, 1,04-1,72). Los pacientes de América Latina (OR = 0,29; IC95%, 0,18-0,48) y de Europa del este (OR = 0,50; IC95%, 0,33-0,87) tuvieron menor probabilidad de revascularización después de la CG que los pacientes del norte de Europa. El ingreso en hospitales privados se asoció con un aumento de la probabilidad de revascularización durante el ingreso hospitalario (OR = 2,19; IC95%, 1,14-4,20).

Métodos diagnósticos y terapéuticos empleados durante la hospitalización y tratamientos farmacológicos según la estrategia terapéutica

En general, a los pacientes con TEF se les aplicaron técnicas diagnósticas y terapéuticas durante la hospitalización con menor frecuencia que a los pacientes a los que se practicó una RC (tabla 2). Aunque todos los fármacos antitrombóticos y la mayor parte de los tratamientos cardiovasculares preventivos se prescribieron a la

Tabla 1
Características basales de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la estrategia de tratamiento

	RC, n = 3.285 (58,8%)	TEF, n = 2.306 (41,2%)	p (RC frente a TEF)	TEF			p
				CG-, n = 1.186 (21,2%)	CG+ EC+, n = 669 (12,0%)	CG+ EC-, n = 451 (8,1%)	
Diagnóstico							
IAMSEST (n = 5.591)	2.491 (75,8%)	1.482 (64,3%)	<0,0001	725 (61,1%)	454 (67,9%)	303 (67,2%)	0,0051
Angina inestable (n = 5.591)	794 (24,2%)	824 (35,7%)	<0,0001	461 (38,9%)	215 (32,1%)	148 (32,8%)	0,0051
Características básicas							
Edad > 75 años (n = 5.591)	559 (17,0%)	553 (24,0%)	<0,0001	346 (29,2%)	139 (20,8%)	68 (15,1%)	<0,0001
Sexo masculino (n = 5.591)	2.513 (76,5%)	1.463 (63,4%)	<0,0001	750 (63,2%)	484 (72,3%)	229 (50,8%)	<0,0001
Factores de riesgo CV							
Hipertensión (n = 5.525)	2.084 (64,3%)	1.603 (70,2%)	<0,0001	874 (74,3%)	466 (70,4%)	263 (59,1%)	<0,0001
Hipercolesterolemia (n = 5.373)	1.716 (54,2%)	1.228 (55,6%)	0,311	617 (55,0%)	399 (61,8%)	212 (48,1%)	<0,0001
Diabetes mellitus (n = 5.526)	800 (24,7%)	705 (30,9%)	<0,0001	412 (35,2%)	213 (32,1%)	80 (17,9%)	<0,0001
Tabaquismo actual (n = 5.198)	996 (32,5%)	851 (39,9%)	<0,0001	451 (41,2%)	221 (35,6%)	179 (43,0%)	0,0263
Glucosa > 160 mg/dl (n = 4.856)	548 (19,4%)	475 (23,4%)	0,0007	294 (26,8%)	136 (23,4%)	45 (12,7%)	<0,0001
Hemoglobina < 13 mg/dl (n = 5.217)	656 (21,4%)	668 (31,1%)	<0,0001	401 (35,5%)	174 (28,3%)	93 (23,0%)	<0,0001
ECV previa							
ECV previa (n = 5.547)	1.372 (42,1%)	1.288 (56,3%)	<0,0001	695 (58,8%)	399 (60,4%)	194 (43,4%)	<0,0001
IM previo (n = 5.510)	730 (22,5%)	728 (32,1%)	<0,0001	428 (36,5%)	213 (32,6%)	87 (19,6%)	<0,0001
ICP previa (n = 5.511)	710 (21,9%)	452 (19,9%)	0,081	195 (16,7%)	165 (25,2%)	92 (20,7%)	<0,0001
CABG previa (n = 5.544)	267 (8,2%)	264 (11,5%)	<0,0001	130 (11,0%)	120 (18,2%)	14 (3,1%)	<0,0001
Insuficiencia cardiaca (n = 5.514)	158 (4,9%)	259 (11,4%)	<0,0001	188 (16,1%)	46 (7,0%)	2 (5,6%)	<0,0001
Fibrilación auricular (n = 5.531)	158 (4,9%)	210 (9,2%)	<0,0001	117 (10,0%)	54 (8,2%)	39 (8,8%)	0,4139
AIT/ictus (n = 5.535)	197 (6,1%)	168 (7,4%)	0,0548	98 (8,3%)	48 (7,3%)	22 (4,9%)	0,0634
EVP (n = 5.474)	212 (6,6%)	171 (7,6%)	0,1396	92 (8,0%)	62 (9,5%)	17 (3,8%)	0,0018
Enfermedad renal crónica (n = 5.591)							
Creatinina > 1,2 mg/dl (n = 5.291)	680 (21,9%)	636 (29,0%)	<0,0001	361 (31,7%)	189 (29,9%)	86 (20,6%)	<0,0001
Medicación CV crónica							
Antiagregantes plaquetarios (n = 5.591)	1.425 (43,4%)	1.179 (51,1%)	<0,0001	606 (51,1%)	387 (57,8%)	186 (41,2%)	<0,0001
Ácido acetilsalicílico (n = 5.590)	1.347 (41,0%)	1.108 (48,1%)	<0,0001	571 (48,2%)	365 (54,6%)	172 (38,1%)	<0,0001
Clopidogrel (n = 5.585)	435 (13,3%)	397 (17,2%)	<0,0001	211 (17,8%)	112 (16,8%)	74 (16,4%)	0,7445
Anticoagulantes (n = 5.591)	122 (3,7%)	145 (6,3%)	<0,0001	84 (7,1%)	34 (5,1%)	27 (6,0%)	0,2241
IECA/ARA-II (n = 5.577)	1.358 (41,5%)	1.148 (49,9%)	<0,0001	645 (54,5%)	316 (47,4%)	187 (41,6%)	<0,0001
Bloqueadores beta (n = 5.582)	1.208 (36,9%)	995 (43,2%)	<0,0001	533 (45,0%)	303 (45,3%)	159 (35,3%)	0,0008
Estatinas (n = 5.573)	1.272 (38,8%)	948 (41,3%)	0,0634	473 (40,2%)	301 (45,0%)	174 (38,8%)	0,0606

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; CG: coronariografía; CV: cardiología; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; RC: revascularización coronaria; TEF: tratamiento exclusivamente farmacológico.

mayoría de los pacientes, aquellos con TEF tuvieron una menor probabilidad de recibir estas medicaciones en el hospital. Entre los pacientes a los que se realizó CG, la enfermedad multivascular fue significativamente más frecuente en el grupo de RC que en el grupo de TEF en conjunto, pero no en el subgrupo de pacientes con TEF que tenían EC significativa. Tiene interés señalar que los resultados de la CG motivaron pequeños cambios en el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios tanto para los pacientes con RC como para aquellos con TEF, con la excepción del clopidogrel, que se retiró a una parte sustancial de los pacientes con TEF en el momento del alta del hospital (tabla 2).

Resultados según la estrategia terapéutica

En los pacientes con TEF hubo mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares hospitalarias, principalmente de insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular, en especial en los pacientes a los que no se realizó CG (tabla 3). La tasa de mortalidad por

cualquier causa a los 2 años del alta hospitalaria fue del 7,0% en el conjunto de la cohorte, con diferencias significativas entre los pacientes con RC y TEF (el 4,4 frente al 11%; $p < 0,001$) (tabla 3, figura 2A). Se observó también un gradiente de la mortalidad a 2 años en los pacientes con TEF, de tal manera que aquellos a los que no se realizó CG fueron los que mostraron mayor mortalidad (14,6%) y los pacientes sin EC obstructiva significativa mostraron una mortalidad más baja (4,1%). Las tasas de eventos cardiovasculares a los 2 años, incluidos los de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmia, angina inestable, ictus isquémico y accidente isquémico transitorio, fueron también significativamente superiores en los pacientes con TEF que en aquellos con RC (el 15,4 frente al 9,6%; $p < 0,001$), y la tasa más alta fue la de los pacientes a los que no se realizó CG (17,4%) (figura 2B). En cambio, los eventos hemorrágicos fueron numéricamente menos en los pacientes con TEF que con RC, aunque sin alcanzar significación estadística (el 3,4 frente al 4,6%; $p = 0,06$) (figura 2C). En los subgrupos de TEF, la diferencia en la tasa de eventos hemorrágicos

Tabla 2

Métodos aplicados en el hospital y tratamientos hospitalarios y al alta según la estrategia terapéutica

	RC n=3.285 (58,8%)	TEF n=2.306 (41,2%)	p (RC frente a TEF)	TEF			p
				CG-, n=1.186 (21,2%)	CG+ EC+, n=669 (12,0%)	CG+ EC-, n=451 (8,1%)	
Medicaciones antitrombóticas							
<i>Ácido acetilsalicílico</i>							
Inicial (n=5.591)	3.122 (95,0%)	2.067 (89,6%)	<0,0001	1.033 (87,1%)	629 (94,0%)	405 (89,8%)	<0,0001
Al alta (n=5.586)	3.230 (98,4%)	2.101 (91,2%)	<0,0001	1.061 (89,6%)	635 (95,1%)	405 (89,8%)	0,0001
<i>Clopidogrel</i>							
Inicial (n=5.591)	2.983 (90,8%)	1.876 (81,4%)	<0,0001	959 (80,9%)	545 (81,5%)	372 (82,5%)	0,7499
Al alta (n=5.578)	2.852 (87,0%)	1.678 (73,0%)	<0,0001	946 (80,1%)	457 (68,4%)	275 (61,1%)	<0,0001
<i>Prasugrel</i>							
Inicial (n=5.591)	220 (6,7%)	36 (1,6%)	<0,0001	12 (1,0%)	15 (2,2%)	9 (2,0%)	0,0862
Al alta (n=5.587)	207 (6,3%)	29 (1,3%)	<0,0001	12 (1,0%)	9 (1,3%)	8 (1,8%)	0,4532
<i>Inhibidor de GP IIb/IIIa (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	455 (13,9%)	62 (2,7%)	<0,0001	18 (1,5%)	28 (4,2%)	16 (3,5%)	0,0013
<i>Anticoagulantes parenterales (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	2.627 (80,0%)	1.651 (71,6%)	<0,0001	842 (71,0%)	495 (74,0%)	314 (69,6%)	0,2275
<i>Anticoagulantes orales (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	111 (3,4%)	166 (7,2%)	<0,0001	98 (8,3%)	41 (6,1%)	27 (6,0%)	0,1255
Técnicas diagnósticas/terapéuticas							
<i>Eecardiografía (n=5.528)</i>							
Inicial (n=5.528)	2.497 (76,8%)	1.711 (75,1%)	0,1395	885 (75,8%)	509 (76,5%)	317 (71,1%)	0,0846
<i>FEVI < 40% (n=5.074)</i>							
Inicial (n=5.074)	231 (7,8%)	222 (10,5%)	0,0007	135 (12,5%)	66 (10,4%)	21 (5,2%)	0,0002
<i>Prueba de estrés (n=5.567)</i>							
Inicial (n=5.567)	28 (0,9%)	39 (1,7%)	0,0046	19 (1,6%)	14 (2,1%)	6 (1,3%)	0,602
<i>CG (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	3.285 (100,0%)	1.120 (48,6%)	<0,0001	0	669 (100,0%)	451 (100,0%)	<0,0001
<i>Enfermedad multivazo (n=4.239)</i>							
Inicial (n=4.239)	1.746 (55,9%)	441 (39,6%)	<0,0001	0	441 (66,6%)	0	<0,0001
<i>ICP (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	3.084 (93,9%)						
<i>CABG (n=5.591)</i>							
Inicial (n=5.591)	209 (6,4%)						
Otras medicaciones al alta							
<i>Bloqueadores beta (n=5.567)</i>							
Inicial (n=5.567)	2.848 (87,0%)	1.896 (82,7%)	<0,0001	992 (84,1%)	569 (85,1%)	335 (75,3%)	<0,0001
<i>IECA/ARA-II (n=5.567)</i>							
Inicial (n=5.567)	2.427 (74,1%)	1.719 (75,0%)	0,4804	901 (76,4%)	517 (77,5%)	301 (67,5%)	0,0002
<i>Estatinas (n=5.561)</i>							
Inicial (n=5.561)	3.083 (94,3%)	2.012 (87,8%)	<0,0001	1.029 (87,4%)	617 (92,4%)	366 (82,2%)	<0,0001
<i>Diuréticos (n=5.559)</i>							
Inicial (n=5.559)	651 (19,9%)	630 (27,5%)	<0,0001	381 (32,3%)	173 (25,9%)	76 (17,0%)	<0,0001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; CG: coronariografía; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GP: glucoproteína; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RC: revascularización coronaria; TEF: tratamiento exclusivamente farmacológico.

Tabla 3

Resultados clínicos durante la hospitalización y a los 2 años de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la estrategia de tratamiento

	RC, n=3.285 (58,8%)	TEF, n=2.306 (41,2%)	p (RC frente a TEF)	TEF			p
				CG-, n=1.186 (21,2%)	CG+ EC+, n=669 (12,0%)	CG+ EC-, n=451 (8,1%)	
Resultados hospitalarios							
Infracción de miocardio	75 (2,3%)	41 (1,8%)	0,1943	24 (2,0%)	11 (1,7%)	6 (1,3%)	0,61
Isquemia recurrente	127 (3,9%)	114 (5,0%)	0,0494	70 (6,0%)	29 (4,4%)	15 (3,3%)	0,0674
Insuficiencia cardíaca	100 (3,0%)	188 (8,2%)	<0,0001	139 (11,8%)	41 (6,1%)	8 (1,8%)	<0,0001
Arritmia ventricular	63 (1,9%)	28 (1,2%)	0,0406	13 (1,1%)	7 (1,0%)	8 (1,8%)	0,4788
Fibrilación/flutter auricular	156 (4,8%)	156 (6,8%)	0,0011	102 (8,6%)	33 (4,9%)	21 (4,7%)	0,0014
Ictus	11 (0,3%)	4 (0,2%)	0,2509	2 (0,2%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0,497
Hemorragia	117 (3,6%)	37 (1,6%)	<0,0001	13 (1,1%)	18 (2,7%)	6 (1,3%)	0,0281
Hemorragia clínicamente significativa	86 (2,6%)	27 (1,2%)	0,9491	8 (0,7%)	14 (2,1%)	5 (1,1%)	0,4968
Resultados a 2 años							
Mortalidad	135 (4,4%)	233 (11,0%)	<0,0001	158 (14,6%)	58 (9,3%)	17 (4,1%)	<0,0001
Mortalidad CV	59 (1,9%)	119 (5,7%)	<0,0001	83 (7,9%)	31 (5,0%)	5 (1,2%)	<0,0001
Infracción de miocardio	72 (2,4%)	80 (4,1%)	0,0009	47 (4,8%)	26 (4,4%)	7 (1,8%)	0,0421
Insuficiencia cardíaca	29 (1,0%)	37 (1,9%)	0,0073	22 (2,2%)	12 (2,1%)	3 (0,8%)	0,202
Arritmia ventricular	7 (0,2%)	10 (0,5%)	0,1293	2 (0,2%)	7 (1,1%)	1 (0,2%)	0,043
Fibrilación/flutter auricular	10 (0,3%)	15 (0,7%)	0,0464	6 (0,6%)	4 (0,7%)	5 (1,2%)	0,4444
Ictus	20 (0,7%)	17 (0,9%)	0,4385	10 (1,0%)	4 (0,7%)	3 (0,8%)	0,7663
Hemorragia	141 (4,6%)	68 (3,4%)	0,025	35 (3,5%)	24 (3,9%)	9 (2,2%)	0,2926
Hemorragia clínicamente relevante	63 (2,0%)	37 (1,8%)	0,5399	21 (2,1%)	14 (2,3%)	2 (0,5%)	0,1113

CG: coronariografía; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; RC: revascularización coronaria; TEF: tratamiento exclusivamente farmacológico.

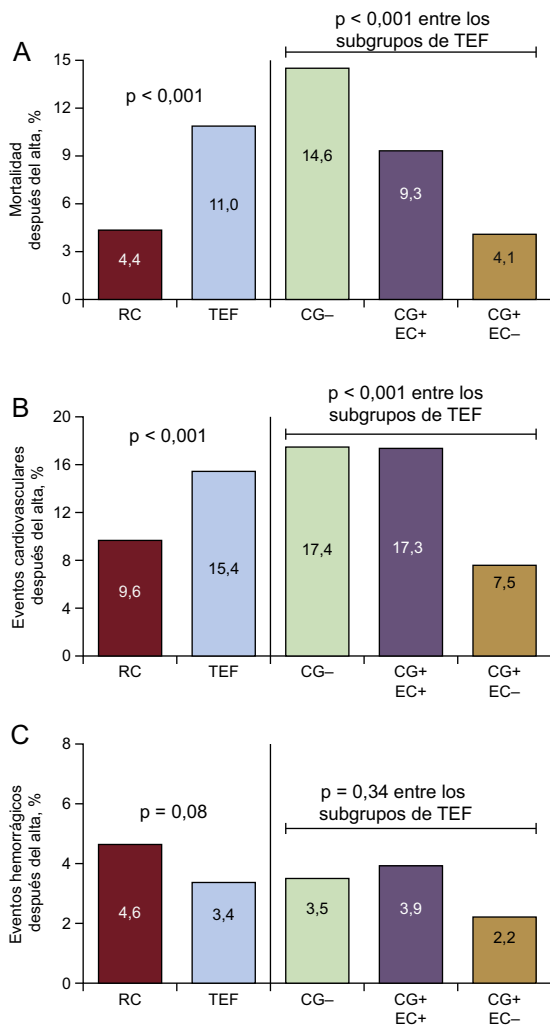


Figura 2. Tasas de eventos a los 2 años del alta hospitalaria, según la estrategia de tratamiento. A: mortalidad por cualquier causa. B: eventos cardiovasculares. C: eventos hemorrágicos. Los eventos cardiovasculares considerados fueron el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la arritmia, la angina inestable, el ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio. Se valoró como evento hemorrágico cualquier tipo de sangrado. CG: coronariografía; EC: enfermedad coronaria; RC: revascularización coronaria; TEF: tratamiento exclusivamente farmacológico.

Tabla 4

Valores de *hazard ratio* de mortalidad por cualquier causa a los 2 años en los subgrupos de pacientes con SCASEST con tratamiento exclusivamente farmacológico y tratados con revascularización, según la estrategia de tratamiento. Modelo ajustado según el tipo de hospital (regional, general no universitario, general universitario, privado) y la región geográfica empleando un modelo multinivel para introducir un ajuste respecto a la agrupación

Ajuste respecto a	Grupo	HR de mortalidad frente al grupo con revascularización
Sin ajuste	CG-	3,30 (2,54-4,27)
	CG+ EC+	2,12 (1,54-2,92)
	CG+ EC-	0,86 (0,50-1,47)
Edad y sexo	CG-	2,52 (1,94-3,27)
	CG+ EC+	1,88 (1,36-2,58)
	CG+ EC-	0,96 (0,56-1,64)
Covariables de la puntuación de riesgo EPICOR	CG-	1,81 (1,23-2,65)
	CG+ EC+	1,90 (1,23-2,95)
	CG+ EC-	0,68 (0,21-2,21)

CG: coronariografía; EC: enfermedad coronaria; HR: *hazard ratio*; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

no fue significativa, pero el valor más bajo fue el de los pacientes a los que se practicó una CG y no tenían EC significativa. Tomando una estenosis del 70% como umbral para definir la EC+, no se observó un cambio significativo de los resultados (datos no presentados). En comparación con los resultados obtenidos con el umbral del 50%, hubo un ligero aumento de la tasa de mortalidad tanto en el grupo CG+ EC+ como en el CG+ EC-, ya que ambos estaban formados por pacientes con más riesgo, con un cambio pequeño del gradiente de mortalidad entre los grupos. Con la exclusión de los análisis de los 190 pacientes a los que se practicó una revascularización después del alta del hospital (incluidos 32 pacientes revascularizados en el primer mes), no se observaron diferencias relevantes en los patrones de mortalidad ni en las tasas de otros eventos.

Se observó que no realizar una CG era un factor predictivo de mortalidad a 2 años tras ajustar por edad, sexo y los predictores de la mortalidad tras el alta, según lo descrito anteriormente en la cohorte del estudio EPICOR¹⁸ (*hazard ratio* [HR] = 1,81; IC95%, 1,23-2,65; $p < 0,001$). De los pacientes a los que se practicó CG, aquellos con TEF que tenían una EC significativa presentaron un aumento del riesgo de mortalidad ajustado (HR = 1,90; IC95%, 1,23-2,95; $p < 0,001$), mientras que los que no tenían EC significativa no lo tuvieron (HR = 0,68; IC95%, 0,21-2,21; $p < 0,001$) (tabla 4). En la tabla 3 del material suplementario se presentan otros factores predictivos de la mortalidad a 2 años.

DISCUSIÓN

Los resultados de este amplio estudio de cohorte internacional pueden ayudar a comprender la heterogeneidad de los pacientes con SCASEST, las principales situaciones clínicas que llevan al uso de un TEF y su influencia en el pronóstico. Nuestras observaciones permiten estimar también las tasas de eventos tras el alta del hospital en relación con estas situaciones clínicas en una cohorte amplia de pacientes no seleccionados que sobrevivieron a un SCASEST. Esta información puede ser de especial utilidad para la estratificación del riesgo, la planificación del seguimiento clínico y el diseño de futuros estudios en este campo.

Los pacientes que sobreviven a un síndrome coronario agudo tienen un riesgo elevado de eventos cardiovasculares posteriores, incluso si reciben un tratamiento óptimo¹⁹. A pesar de las recomendaciones realizadas por las principales guías europeas^{1,2}, se trata a menos del 60% de los pacientes con una RC durante la hospitalización por un SCASEST. Esta observación tiene importancia clínica dada la abundancia de datos de ensayos clínicos aleatorizados^{13,20,21} y estudios observacionales²² que indican una mejora del pronóstico a medio y largo plazo en los pacientes con SCASEST a los que se aplica un tratamiento invasivo. En el presente estudio, la situación clínica más frecuente asociada al TEF es la ausencia de CG durante la hospitalización, que supone aproximadamente la mitad de los casos de TEF. El presente estudio es coherente con lo indicado por estudios previos en los que se han utilizado métodos de análisis similares, en cuanto a que se selecciona con mayor frecuencia para el TEF a los pacientes de mayor edad y en estado más grave, mientras que para los pacientes de menor edad y menor riesgo se utiliza de manera uniforme un tratamiento más agresivo. Esto ocurre también en los diversos subgrupos de pacientes con TEF, de manera que los pacientes a los que no se ha realizado una CG dan el perfil de riesgo más elevado. Se han descrito resultados similares en un análisis del registro FAST-MI, en el que los pacientes en TEF con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST a los que no se examinó con CG tuvieron una mortalidad a 5 años superior a la de los pacientes a los que sí se realizó esta exploración, incluso en comparación con los pacientes CG+ con una enfermedad multivascular²³. Además, estos resultados

conuerdan con la paradoja de riesgo observada en varios registros nacionales e internacionales²³⁻²⁷, que consiste en un gradiente en la edad, la carga de enfermedad cardiovascular y las comorbilidades entre los pacientes revascularizados, los pacientes a los que se practica CG pero no RC y, finalmente, los pacientes a los que no se realiza CG. Aunque existe la posibilidad de que un sesgo de selección explique en parte el mayor riesgo observado en los pacientes con TEF, la RC sigue mostrando una asociación independiente con un menor riesgo de mortalidad a los 2 años en esta población tras un ajuste por todos los factores asociados con la mortalidad tras el alta hospitalaria en un modelo predictivo desarrollado con anterioridad¹⁸.

Aunque es improbable que la CG en sí aporte beneficio alguno, se ha señalado que la selección de los pacientes (es decir, que se realice o no una angiografía) desempeña un papel crucial²⁸. En el estudio EPICOR, los pacientes con un SCASEST a los que no se realizó CG tenían mayor probabilidad de ser de mayor edad, con angina inestable en vez de un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, y de tener hipertensión o diabetes. En el ensayo TRILOGY ACS, las razones más frecuentes para no realizar CG fueron la negativa del paciente, la falta de medios para ello en el propio centro y la presencia de una anatomía coronaria inadecuada u otras contraindicaciones¹⁰. Los pacientes a los que no se realizó un cateterismo tenían también mayor probabilidad de ser de más edad, mujeres y con un diagnóstico de angina inestable en vez de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y tener menos intervenciones coronarias previas. En un análisis retrospectivo del ensayo TRILOGY ACS, los pacientes con SCASEST a los que no se practicó una angiografía tuvieron también unos resultados clínicos significativamente peores que los de los pacientes a los que sí se realizó esta exploración: a los 30 meses, las tasas de mortalidad de causa cardiovascular fueron del 8,2 y el 4,7% respectivamente, y las tasas de mortalidad por cualquier causa fueron del 9,6 y el 5,8%⁷. En el estudio EPICOR, como en otros estudios²⁹, la falta de acceso inmediato a un laboratorio de hemodinámica fue una de las razones más importantes del tratamiento conservador inicial. Esto es así a pesar de que en el estudio EPICOR se registraron los traslados entre hospitales y las razones para ello³⁰.

Conviene mencionar las diferencias regionales existentes en la probabilidad de realizar CG y RC. Dichas diferencias probablemente se explican por diferencias de recursos, cobertura de los seguros y posibilidades de acceso a la asistencia, costes de la intervención para el paciente y reembolso de los gastos.

Limitaciones

Este estudio se basa en datos de un registro, por lo que está sujeto a las limitaciones de los estudios observacionales, como los posibles sesgos y los factores de confusión. No se registró el papel de las preferencias del paciente en la decisión de realizar o no CG y RC, lo que puede haber tenido una influencia adicional en los resultados que no se pudo medir. El análisis del periodo hospitalario únicamente excluyó a los pacientes a los que podría haberse realizado CG o RC de forma programada. Sin embargo, al usar un marco temporal más amplio para la RC —de 10 días (como en el estudio TRILOGY ACS) y 30 días—, no hubo cambios significativos en los resultados, lo que confirma su consistencia. Como se ha mencionado antes, aunque el análisis multivariable incluyó un ajuste riguroso usando un modelo desarrollado anteriormente para la predicción de la mortalidad¹⁸, podría haber factores de confusión no médicos, como una EC conocida no susceptible de tratamiento con RC, la demencia, un estado demasiado grave por otras razones médicas, o las preferencias del paciente, que hubieran influido en el papel protector evidenciado de la CG y la RC. Además, no hubo una validación

centralizada de los eventos clínicos durante el seguimiento. Por último, aunque se ha intentado presentar ejemplos representativos de la práctica clínica real en cada uno de los países mediante una selección cuidadosa de los centros locales, es necesario tener precaución al generalizar los resultados.

CONCLUSIONES

Los pacientes con un SCASEST que reciben un TEF constituyen un grupo heterogéneo en función de la situación clínica que conduzca a no utilizar CG o RC. En comparación con los pacientes tratados con RC, aquellos a los que no se practica CG durante la hospitalización son de más edad y presentan una mayor comorbilidad inicial. También son los que tienen mayor riesgo de mortalidad ajustado después del alta del hospital, seguidos por los pacientes que no son revascularizados a pesar de presentar EC significativa. En consecuencia, las situaciones clínicas que conducen a un TEF son clínicamente relevantes y se debe tenerlos en cuenta en los estudios que abordan este grupo de pacientes, dadas las diferencias observadas en sus características basales y sus resultados clínicos. Serán necesarios nuevos esfuerzos para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones de las guías, en especial para los pacientes con SCASEST ingresados en hospitales que no disponen de laboratorio de hemodinámica.

AGRADECIMIENTOS

Liz Anfield (Prime Medica Ltd, Knutsford, Cheshire, Reino Unido) proporcionó ayuda de redacción médica durante la elaboración del manuscrito, con financiación por parte de AstraZeneca. La responsabilidad de las opiniones, conclusiones e interpretación de los datos es de los autores. Los empleados de AstraZeneca pudieron leer la versión inicial y final del manuscrito y hacer indicaciones solo sobre la exactitud científica y técnica. La decisión de aceptar o rechazar cualquier indicación realizada por AstraZeneca quedó al criterio de los autores. La responsabilidad de las opiniones, las conclusiones y la interpretación de los datos es de los autores.

FINANCIACIÓN

El estudio EPICOR fue financiado por AstraZeneca. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MINECO SEV-2015-0505).

CONFLICTO DE INTERESES

H. Bueno ha recibido financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III (PIE16/00021), Astra-Zeneca, BMS, Janssen y Novartis; pagos por consultoría de Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Novartis, y pagos por conferencias o ayuda para la asistencia a congresos científicos de Astra-Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Ferrer, Novartis, Servier y MEDSCAPE-the heart.org. S. Pocock ha recibido financiación para investigación de AstraZeneca. J. Medina es empleado de AstraZeneca. N. Danchin ha recibido subvenciones para investigación de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, MSD y Sanofi, y pagos por consultoría o por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, MSD-Schering Plough, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier y The Medicines Company. L. Annemans ha recibido pagos por consultoría y conferencias de AstraZeneca. M. Licour es empleada de AstraZeneca. J. Gregson ha recibido financiación para investigación de AstraZeneca. A.M. Vega es empleada de AstraZeneca. F. van de Werf

ha recibido pagos por consultoría y subvenciones de investigación de Boehringer-Ingelheim y Merck, y pagos por consultoría de Roche, Sanofi-Aventis, AstraZeneca y The Medicines Company.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- A pesar de las recomendaciones de las guías respecto al uso de una estrategia invasiva para la mayoría de los pacientes con SCASEST, para un alto porcentaje de estos pacientes se opta inicialmente por un TEF.
- Hay diferentes situaciones clínicas que conducen a la elección del TEF para los pacientes con SCASEST.
- Los pacientes con SCASEST a los que no se practica CG y, por lo tanto, no son tratados con RC son los que tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El TEF se asocia de manera independiente con un riesgo de mortalidad ajustado a 2 años superior al de la revascularización.
- Las diferentes situaciones clínicas que conducen a la elección del TEF para los pacientes con SCASEST tienen una importante influencia en los resultados clínicos.
- En consecuencia, en futuros estudios que evalúen a esta población de pacientes, se deberá tener en cuenta los motivos de que se opte por el TEF.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.11.046>.

BIBLIOGRAFÍA

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.
- Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J; DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart*. 2006;92:1571-1576.
- Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, Castiñeiras Busto M, García Acuña JM, González Juanatey JR. Prevalence, predictors, and impact of conservative medical management for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who have angiographically documented significant coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:369-378.
- Roe MT, White JA, Kaul P, et al. Regional patterns of use of a medical management strategy for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the EARLY ACS Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:205-213.
- González Ferreiro R, Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, et al. Noninvasive treatment of acute myocardial infarction. Clinical profile and predictors of poor prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:343-345.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309.
- James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-2093.
- Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*. 2013;382:605-613.
- Boden WE, Lansky A, Angiolillo DJ. Refining the role of antiplatelet therapy in medically managed patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111:439-444.
- Solomon MD, Go AS, Shilane D, et al. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2249-2257.
- O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
- Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, van de Werf F. EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2013;165:8-14.
- Bueno H, Sinnaeve P, Annemans L, et al. Opportunities for improvement in anti-thrombotic therapy and other strategies for the management of acute coronary syndromes: Insights from EPICOR, an international study of current practice patterns. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:3-12.
- Bueno H, Pocock S, Danchin N, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103:132-138.
- Bueno H. Medical management: the dark side of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:179-181.
- Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns In acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:509-517.
- Bueno H, Martín Asenjo R. Long-term cardiovascular risk after acute coronary syndrome, an ongoing challenge. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1-2.
- Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98:207-213.
- Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-2445.
- Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003-2013. *JAMA*. 2016;316:1073-1082.
- Feldman L, Steg PG, Amsallem M, et al. Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872615626354>.
- Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-816.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167:1009-1016.
- Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:893-902.
- Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-1189.
- Swaminathan RV, Feldman DN. TRILOGY ACS: prasugrel of benefit only after angiography? *Lancet*. 2013;382:580-582.
- Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ*. 2005;330:441.
- Sinnaeve PR, Zeymer U, Bueno H, et al. Contemporary inter-hospital transfer patterns for the management of acute coronary syndrome patients: Findings from the EPICOR study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:254-262.