

Artículo original

Valor pronóstico de la oclusión total crónica de una arteria no responsable en el infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria



Albert Ariza-Solé^{a,*}, Luis Teruel^b, Andrea di Marco^a, Victòria Lorente^a, José C. Sánchez-Salado^a, Guillermo Sánchez-Elvira^b, Rafael Romaguera^b, Josep Gómez-Lara^b, Joan A. Gómez-Hospital^b y Àngel Cequier^b

^a Unidad Coronaria, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Unidad de Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2013

Aceptado el 2 de agosto de 2013

On-line el 11 de febrero de 2014

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Pronóstico

Oclusión total crónica

Angioplastia primaria

RESUMEN

Introducción y objetivos: El valor pronóstico de una oclusión total crónica en arterias no responsables en el infarto de miocardio tratado mediante angioplastia primaria es controvertido. Los artículos publicados presentan importantes diferencias metodológicas y resultados opuestos, sin describir causas de mortalidad. Nuestro objetivo es analizar el impacto pronóstico de la oclusión total crónica de arteria no responsable en la mortalidad y el papel de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en dicho análisis.

Métodos: Inclusión prospectiva de pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST sometidos a angioplastia primaria, con registro de características basales, complicaciones, mortalidad y sus causas durante el seguimiento. Se evaluó el impacto de la oclusión total crónica en la mortalidad mediante el análisis de regresión de Cox.

Resultados: Presentaban oclusión total crónica de arteria no responsable 125 (10,6%) de 1.176 pacientes (79 de 125 en segmentos principales). El seguimiento medio fue de 339 días; 64 pacientes (5,8%) fallecieron en los primeros 6 meses. Los pacientes con oclusión total crónica presentaban más comorbilidades, peor función ventricular y mayor mortalidad total (*hazard ratio* = 2,79; intervalo de confianza del 95%, 1,71-4,56) y extracardiaca (*hazard ratio* = 3,83; intervalo de confianza del 95%, 2,10-7,01). La oclusión total crónica en segmentos principales se asoció con muerte cardiaca (*hazard ratio* = 3,22; intervalo de confianza del 95%, 1,42-7,30) y extracardiaca (*hazard ratio* = 3,43, intervalo de confianza del 95%, 1,67-7,06). El análisis multivariante sin la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mostró asociación significativa entre oclusión total crónica y mortalidad, aunque tras incluir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los análisis, dicha asociación resultó no significativa (*hazard ratio* = 1,76; intervalo de confianza del 95%, 0,85-3,65; *p* = 0,166).

Conclusiones: La oclusión total crónica en este escenario resulta marcador de riesgo, comorbilidades y mayor mortalidad, aunque no se comporta como predictor independiente de mortalidad tras incluir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el análisis.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic Impact of Chronic Total Occlusion in a Nonculprit Artery in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty

ABSTRACT

Introduction and objectives: The prognostic value of chronic total occlusion in nonculprit coronary arteries in patients with myocardial infarction undergoing primary angioplasty remains controversial. Several publications have described different methodologies and conflicting findings. In addition, causes of death were not reported. Our aim is to analyze the prognostic impact of chronic total occlusion in nonculprit coronary arteries and the role of left ventricular ejection fraction in this analysis.

Methods: Prospective inclusion of consecutive patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary angioplasty. We recorded baseline characteristics, in-hospital clinical course, and mortality and its causes during follow-up. We assessed the impact of chronic total occlusion on mortality using Cox regression analysis.

Results: Chronic total occlusion in nonculprit arteries was present in 125 of 1176 patients (10.6%); in 79 of these 125 patients, chronic total occlusion was present in the proximal segments. The mean

Keywords:

Myocardial infarction

Prognosis

Chronic total occlusion

Primary angioplasty

* Autor para correspondencia: Unidad Coronaria, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: aariza@bellvitgehospital.cat (A. Ariza-Solé).

follow-up was 339 days; 64 (5.8%) patients died during the first 6 months. Patients with chronic total occlusions had more comorbidities, poorer ventricular function, and higher mortality (hazard ratio=2.79; 95% confidence interval, 1.71-4.56). Chronic total occlusion was also associated with noncardiac death (hazard ratio=3.83; 95% confidence interval, 2.10-7.01). Chronic total occlusion in proximal segments was associated with both cardiac (hazard ratio=3.22; 95% confidence interval, 1.42-7.30) and noncardiac deaths (hazard ratio=3.43; 95% confidence interval, 1.67-7.06). The multivariate analysis performed without including left ventricular ejection fraction showed a significant association between chronic total occlusion and mortality. However, when left ventricular ejection fraction was included in the analysis, this association was nonsignificant (hazard ratio=1.76; 95% confidence interval, 0.85-3.65; $P=$.166).

Conclusions: Chronic total occlusion in this clinical setting identified patients at higher risk with more comorbidities and higher mortality, but did not behave as an independent predictor of mortality when left ventricular ejection fraction was included in the analysis.

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

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AP: angioplastia primaria
 CTONr: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 HR: *hazard ratio*

INTRODUCCIÓN

La angioplastia primaria (AP) actualmente es el tratamiento de elección del infarto agudo de miocardio agudo con elevación persistente del segmento ST¹. La presencia de enfermedad multivaso se asocia con peor pronóstico en este escenario clínico²⁻⁴. El valor pronóstico de que haya una oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto (CTONr) en estos pacientes es mucho más controvertido⁴⁻¹⁰. A pesar de que algunos trabajos previos describen un impacto pronóstico de la CTONr en la mortalidad, datos más recientes⁴ no lo confirman, y la principal diferencia metodológica es la inclusión de variables como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o el aclaramiento de creatinina en los análisis. Además, no existe información sobre las causas de muerte en este escenario.

En consecuencia, el objetivo de este estudio es: a) analizar el impacto de una CTONr en la mortalidad total de los pacientes a los 6 meses de someterse a AP en nuestro medio y esclarecer el posible papel de variables como la FEVI y la clase Killip en dicha asociación; b) analizar las causas de mortalidad en función de la presencia de CTONr, y c) analizar la influencia del tipo del vaso que presenta la CTONr en el impacto en la mortalidad y sus causas.

MÉTODOS

Población del estudio y protocolo asistencial

Se incluyó de forma prospectiva a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST remitidos a nuestro centro para realización de AP en las primeras 12 h de evolución entre octubre de 2009 y junio de 2012. La activación del circuito sanitario de reperfusión se enmarca dentro del programa autonómico «Código Infarto», iniciado en Cataluña en 2009. Los criterios de activación del circuito de reperfusión fueron la presencia de dolor torácico de menos de 12 h de evolución con elevación del segmento ST \geq 1 mm o mayor en dos derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

El protocolo terapéutico incluía la administración al diagnóstico de una dosis oral de 250-300 mg de ácido acetilsalicílico, una dosis de carga oral de 600 mg de clopidogrel y anticoagulación parenteral, preferiblemente con heparina no fraccionada. Inmediatamente se trasladaba a los pacientes al laboratorio de hemodinámica de referencia para la realización de coronariografía emergente. El tratamiento antitrombótico adyuvante (bivalirudina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) se realizó a discreción del operador. Las técnicas de intervencionismo percutáneo, la elección del tipo de *stent* y el tratamiento farmacológico durante el cateterismo y después se realizaban según criterio del operador y de acuerdo con las recomendaciones actuales^{11,12}.

La revascularización de lesiones coronarias no responsables del infarto durante la angiografía inicial se realizó únicamente en los casos con franca inestabilidad hemodinámica o eléctrica. La revascularización de lesiones no responsables del infarto durante el ingreso o el seguimiento se realizó a criterio del equipo médico encargado, en función de la evolución clínica, la función ventricular, el grado de isquemia inducible y las características angiográficas de las lesiones documentadas.

Definiciones y recolección de los datos

Cardiólogos entrenados recogieron los datos de manera prospectiva mediante un formulario estandarizado. Se registraron características basales, historia clínica, hallazgos bioquímicos y electrocardiográficos, parámetros ecocardiográficos y angiográficos, procedimientos realizados, tratamientos administrados durante la hospitalización, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria.

Los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica) y el grado Killip se registraron al ingreso en la unidad coronaria. El aclaramiento de creatinina se calculó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault¹³.

La FEVI se analizó a partir del tercer día de evolución del infarto mediante ecocardiograma transtorácico utilizando el método de Simpson.

Se cuantificó la enfermedad coronaria teniendo en cuenta el número de territorios arteriales epicárdicos (descendente anterior, circunfleja, coronaria derecha) con estenosis de la luz arterial \geq 70% o el 50% en el caso del tronco común izquierdo. La cuantificación de grado de estenosis se llevó a cabo mediante análisis visual. Se consideró oclusión total crónica la obstrucción completa (100%) de la luz arterial sin flujo anterógrado o con flujo (anterógrado o retrógrado) a través de vasos colaterales en una arteria diferente de la responsable del infarto⁵. La diferenciación entre CTONr y oclusión aguda se basó asimismo en el análisis morfológico (ausencia de trombo fresco, presencia de circulación colateral bien desarrollada o microcanales) por el cardiólogo

intervencionista que realizaba el procedimiento¹⁴. Se consideró CTOnr en arteria coronaria principal la localizada en los segmentos 1-3 (coronaria derecha), 6-7 (descendente anterior) y 11-12 (circunfleja) de la clasificación CASS¹⁵.

Objetivos principal y secundarios

El objetivo principal de estudio es la mortalidad total a 6 meses (incluida la mortalidad hospitalaria). Como objetivo secundario, se registraron la mortalidad cardiaca y la extracardiaca a 6 meses.

La información sobre el estado vital se obtuvo mediante análisis de registros hospitalarios y contacto telefónico con los familiares de los pacientes o el médico de referencia. La asignación de la causa de muerte se basó en el juicio del facultativo encargado de asistir al paciente en el momento del fallecimiento. En caso de fallecimiento fuera del medio hospitalario, se determinó la causa mediante entrevista con familiares. En caso de que coexistiera más de una posible causa de muerte, la causa principal se estableció teniendo en cuenta la relevancia clínica de cada una de ellas. Se consideró muerte de causa cardiaca la originada por infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca y la muerte súbita.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico PASW Statistics 18 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables con distribución no normal se expresan como mediana [intervalo intercuartílico]. El análisis de la normalidad de las distribuciones se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff.

La comparación de variables categóricas se realizó mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher en caso indicado. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el test de la t de Student. Se obtuvieron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

Análisis de la relación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto y mortalidad

Para este análisis se utilizó el método de regresión de Cox. Se comprobó el supuesto de proporcionalidad del modelo mediante el método de Kalbfleisch y Prentice¹⁶. Los potenciales confusores incluidos en el análisis multivariable debían cumplir los siguientes requisitos¹⁷: asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,2$) tanto con la exposición (CTOnr) como con el efecto (mortalidad); ser clínicamente razonable su potencial efecto confusor entre CTOnr y mortalidad, y no ser una variable intermedia en la relación entre CTOnr y mortalidad.

Las variables FEVI y situación Killip al ingreso se trataron de manera particularizada, pues se podría considerarlas, al menos en parte, variables intermedias entre CTOnr y mortalidad. A pesar de ello, y dada su relevancia clínica, se elaboraron análisis multivariables con y sin estas dos variables para el estudio de la asociación entre CTOnr y mortalidad.

La asociación entre CTOnr y mortalidad en el modelo final se consideró estadísticamente significativa si la *hazard ratio* (HR) resultaba en $p \leq 0,05$ y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) no incluía el valor 1.

Análisis de la relación entre oclusión total crónica en arteria principal no responsable del infarto y mortalidad

Para el análisis de la relación entre CTOnr en arterias principales y mortalidad, se siguió el mismo procedimiento estadístico que con todas las CTOnr.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado se remitió a nuestro centro para AP a un total de 1.176 pacientes, de los que 125 (10,6%) sufrían CTOnr en alguna de las arterias coronarias. De estos, 79 pacientes presentaban CTOnr en alguna de las arterias principales.

Las características basales, los procedimientos y la evolución de los pacientes en función de la presencia de CTOnr se muestran en la *tabla 1*. Los pacientes con CTOnr eran mayores, con mayor carga de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. Presentaron con mayor frecuencia signos de insuficiencia cardiaca, mayor extensión de la enfermedad coronaria y peor función ventricular al alta. Sus requerimientos de procedimientos invasivos durante el ingreso (bomba de contrapulsación intraaórtica, ventilación mecánica invasiva, catéter de Swan-Ganz) fueron significativamente mayores que los de los pacientes sin CTOnr.

No se apreciaron diferencias significativas en los tiempos de isquemia ni en el flujo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) en la arteria responsable del infarto al final del intervencionismo. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con CTOnr, pero no se apreciaron diferencias significativas en la incidencia intrahospitalaria de complicaciones infecciosas y hemorrágicas. Tampoco se apreciaron diferencias en la incidencia de reinfarto (el 3,5 frente al 3,4%; $p = 0,977$) y la necesidad de nuevas revascularizaciones (el 7,8 frente al 8,9%; $p = 0,693$) durante el seguimiento. A 4 pacientes (3,2%) se les revascularizó la CTOnr durante el seguimiento.

El análisis comparativo de los pacientes con CTOnr en arterias principales respecto al resto muestra hallazgos similares a los del total de pacientes con CTOnr (*tabla 2*), aunque tienen mayor carga comorbilidades, coronariopatía más grave, peor función ventricular al alta y mayor mortalidad hospitalaria, sin diferencias significativas en la incidencia de complicaciones infecciosas y hemorrágicas. El tiempo de isquemia fue ligeramente superior en los pacientes con CTOnr en segmentos principales, aunque sin alcanzar significación estadística.

Asociación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto y mortalidad

Se obtuvieron datos del seguimiento de 1.112 pacientes (94,6%), 122 (97,6%) del grupo con CTOnr y 990 (94,1%) del grupo sin CTOnr. El seguimiento medio fue de 339 días. La mortalidad total durante el seguimiento fue significativamente más alta entre los pacientes con CTOnr (HR = 2,79; IC95%, 1,71-4,56; $p < 0,001$; mortalidad a los 6 meses en el grupo CTOnr, 16 de 122 [13,1%]; mortalidad a los 6 meses en el grupo sin CTOnr, 48 de 990 [4,8%]). Analizando por separado las causas de muerte, se apreció asociación estadísticamente significativa entre CTOnr y mortalidad extracardiaca (HR = 3,83; IC95%, 2,10-7,01; $p < 0,001$). La asociación entre CTOnr y mortalidad cardiaca no alcanzó significación estadística (HR = 1,86; IC95%, 0,82-4,21; $p = 0,138$; mortalidad cardiaca a los 6 meses en el grupo con CTOnr, 6 de 122 [4,9%]; mortalidad cardiaca a los 6 meses en el grupo sin CTOnr, 29 de 990 [2,9%]). La *figura 1* muestra la evolución de la mortalidad total acumulada en función de la presencia de CTOnr.

Asociación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales y mortalidad

Los resultados de este análisis resultaron muy similares al previo. La mortalidad total durante el seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes con CTOnr en segmentos principales (HR = 3,18; IC95%, 1,82-5,55; $p < 0,001$).

Tabla 1
Características clínicas basales, procedimientos y complicaciones en función de la presencia de oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto

	Con CTOnr (n = 125)	Sin CTOnr (n = 1.051)	p
Edad (años)	65,3 ± 12,2	61,6 ± 13,3	0,002
Varones	103 (82,4)	827 (78,7)	0,335
Diabetes mellitus	40 (32,0)	243 (23,1)	0,028
Hipertensión	84 (67,2)	555 (52,8)	0,002
Dislipemia	75 (60,0)	564 (53,7)	0,179
Tabaquismo activo	63 (50,4)	493 (47,4)	0,526
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	81,8 ± 36,4	95,1 ± 51,4	0,005
ACV previo	15 (12,4)	59 (5,8)	0,010
Vasculopatía periférica	25 (20,0)	71 (6,8)	0,001
IAM previo	32 (25,6)	93 (8,8)	0,001
ICP previo	19 (15,2)	81 (7,7)	0,005
CABG previa	5 (4,0)	5 (0,5)	0,002
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,8 ± 1,8	13,8 ± 1,7	0,721
Leucocitos (células/ μ l)	12.152 ± 4.140	12.236 ± 5.506	0,869
Glucemia al ingreso (mg/dl)	10,2 ± 5,2	9,0 ± 4,0	0,021
IAM anterior	65 (52)	451 (43)	0,054
Número de derivaciones afectadas	4,3 ± 1,8	4,3 ± 1,7	0,846
Elevación máxima del ST (mm)	3,6 ± 2,1	3,4 ± 2,1	0,457
PAS (mmHg)	127 ± 26,1	127 ± 25,9	0,959
Frecuencia cardiaca (lpm)	82,8 ± 18,9	80,5 ± 17,0	0,158
Vasos afectados			0,001
1	0	619 (58,9)	
2	58 (46,4)	276 (26,3)	
3	67 (53,6)	124 (11,8)	
Clase Killip al ingreso			0,001
I	79 (63,2)	880 (84,0)	
II	32 (25,6)	120 (11,5)	
III	6 (4,8)	21 (2,0)	
IV	8 (6,4)	27 (2,6)	
Tiempo de isquemia (min)	245 ± 192	222 ± 160	0,111
Aspiración de trombo	82 (64,6)	815 (78,0)	0,001
Stent directo	64 (50,4)	702 (67,2)	0,001
Stent liberador de fármaco	25 (23,4)	239 (25,6)	0,616
Fenómeno de no reflujo	9 (7,1)	69 (6,6)	0,836
Flujo TIMI 3 tras ICP	113 (95,0)	932 (93,1)	0,445
FEVI (%)	43,9 ± 11,8	52,0 ± 9,8	0,001
Contrapulsación intraaórtica	15 (12,0)	35 (3,4)	0,001
Intubación orotraqueal	13 (10,4)	59 (5,6)	0,029
Catéter de Swan-Ganz	8 (6,4)	25 (2,4)	0,016
Hemodiálisis	2 (1,6)	4 (0,4)	0,123
Marcapasos provisional	4 (3,2)	46 (4,4)	0,647
Hemorragias mayores	3 (2,4)	8 (0,8)	0,104
Infecciones	9 (7,1)	40 (3,8)	0,094
Mortalidad hospitalaria	8 (6,4)	28 (2,7)	0,047
Trombosis de stent	1 (0,8)	16 (1,6)	0,512
Mortalidad a los 6 meses	16 (13,1)	48 (4,8)	0,001
Mortalidad cardiaca a los 6 meses	6 (4,9)	29 (2,9)	0,207
Mortalidad extracardiaca a 6 meses	10 (8,2)	19 (1,9)	0,001

ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de derivación aortocoronaria; CTOnr: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PAS: presión arterial sistólica; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Los datos se presentan como n (%) o media ± desviación estándar.

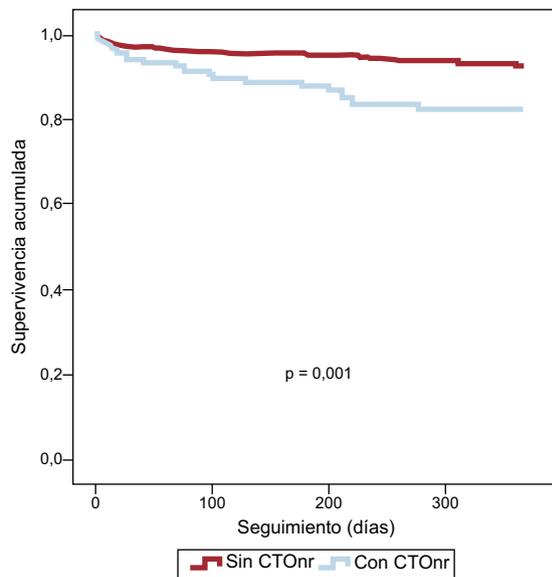
Tabla 2

Características clínicas basales, procedimientos y complicaciones en función de la presencia de oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales

	Con CTOnrp (n = 79)	Sin CTOnrp (n = 1.097)	p
Edad (años)	64,1 ± 12,5	61,8 ± 13,2	0,132
Varones	66 (83,5)	864 (78,8)	0,313
Diabetes mellitus	30 (38,0)	253 (23,1)	0,003
Hipertensión	52 (65,8)	587 (53,5)	0,034
Dislipemia	46 (58,2)	593 (54,1)	0,472
Tabaquismo activo	43 (54,4)	513 (47,2)	0,217
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	84,8 ± 35	94,3 ± 51	0,105
ACV previo	9 (11,7)	65 (6,1)	0,057
Vasculopatía periférica	17 (21,5)	79 (7,2)	0,001
IAM previo	23 (29,1)	102 (9,3)	0,001
ICP previo	12 (15,2)	88 (8,0)	0,027
CABG previa	2 (2,5)	8 (0,7)	0,141
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,8 ± 1,9	13,8 ± 1,7	0,933
Leucocitos (células/ μ l)	11.855 ± 3.839	12.254 ± 5.470	0,527
Glucemia al ingreso (mg/dl)	10,9 ± 5,5	9,1 ± 4,0	0,006
IAM anterior	39 (49,4)	477 (43,5)	0,312
N.º de derivaciones afectadas	4,2 (1,8)	4,3 (1,7)	0,609
Elevación máxima del segmento ST (mm)	3,3 (1,8)	3,4 (2,1)	0,512
PAS (mmHg)	128 ± 25	127 ± 26	0,716
Frecuencia cardiaca (lpm)	84 ± 17	81 ± 17	0,053
Vasos afectados			0,001
1	0	655 (57)	
2	32 (40,5)	299 (27,3)	
3	47 (59,5)	141 (12,9)	
Clase Killip al ingreso			0,001
I	49 (62,0)	910 (83,2)	
II	20 (25,3)	132 (12,1)	
III	5 (6,3)	22 (2,0)	
IV	5 (6,3)	30 (2,7)	
Tiempo de isquemia (min)	256 [181-395]	223 [165-325]	0,052
Aspiración de trombo	60 (64,1)	842 (77,5)	0,007
Stent directo	42 (53,8)	719 (66,2)	0,027
Stent liberador de fármaco	18 (26,1)	245 (25,4)	0,894
Fenómeno de no reflujo	6 (7,7)	72 (6,6)	0,717
Flujo TIMI 3 tras ICP	74 (94,9)	971 (93,2)	0,566
FEVI (%)	43 ± 12	52 ± 10	0,001
Contrapulsación intraaórtica	12 (15,2)	38 (3,7)	0,001
Intubación orotraqueal	8 (10,7)	64 (6,2)	0,141
Catéter de Swan-Ganz	5 (6,7)	28 (2,7)	0,066
Hemodiálisis	2 (2,7)	4 (0,4)	0,056
Marcapasos provisional	0	50 (4,8)	0,044
Hemorragias mayores	1 (1,3)	9 (0,8)	0,498
Infecciones	6 (7,7)	43 (3,9)	0,132
Mortalidad hospitalaria	6 (7,6)	30 (2,7)	0,029
Mortalidad a los 6 meses	12 (15,8)	52 (5,1)	0,001
Mortalidad cardiaca a los 6 meses	5 (6,6)	30 (2,9)	0,053
Mortalidad extracardiaca a los 6 meses	7 (9,2)	22 (2,1)	0,001

AVC: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de derivación aortocoronaria; CTOnrp: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PAS: presión arterial sistólica; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

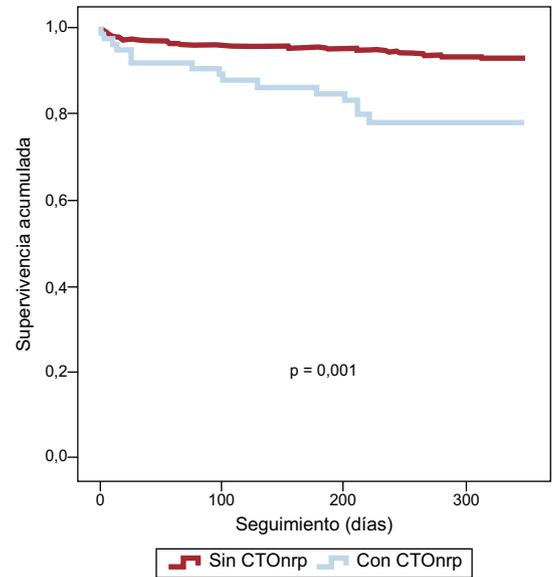
Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].



Pacientes en riesgo

Sin CTOnr	983	891	809	599
Con CTOnr	120	103	90	60

Figura 1. Evolución de la mortalidad total en función de la presencia de oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto. CTOnr: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto.



Pacientes en riesgo

Sin CTOnrp	1.028	931	846	629
Con CTOnrp	75	63	53	30

Figura 2. Evolución de la mortalidad total en función de la presencia de oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales. CTOnrp: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales.

No obstante, y a diferencia del análisis previo, la asociación entre CTOnr y mortalidad alcanzó significación estadística tanto para las causas cardíacas (HR = 3,22; IC95% 1,42-7,30; p = 0,005) como para las extracardíacas (HR = 3,43; IC95%, 1,67-7,06; p < 0,001). La figura 2 muestra la evolución de la mortalidad total acumulada en función de la presencia de CTOnr en segmentos principales.

Análisis multivariable

Relación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto y mortalidad

El análisis multivariable realizado sin incluir la FEVI y la clase Killip al ingreso mostró una asociación significativa entre CTOnr y

Tabla 3

Análisis de la relación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto y mortalidad

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
CTOnr	2,79 (1,71-4,56)	0,001	1,76 (0,85-3,65)	0,166
Edad (años)	1,08 (1,06-1,10)	0,001	1,08 (1,04-1,12)	0,001
Diabetes mellitus	1,50 (0,96-2,35)	0,077		
Hipertensión	2,01 (1,27-3,18)	0,003		
Aclaramiento creatinina (ml/min)	0,97 (0,96-0,97)	0,001		
ACV previo	3,39 (1,97-5,84)	0,001	1,98 (0,97-4,04)	0,061
Vasculopatía periférica	2,31 (1,30-4,08)	0,004		
IAM previo	1,84 (1,06-3,21)	0,031		
ICP previo	1,74 (0,92-3,27)	0,086		
Glucemia al ingreso	1,10 (1,06-1,13)	0,001		
Infarto anterior	2,34 (1,45-3,79)	0,001		
Frecuencia cardíaca	1,04 (1,02-10,5)	0,001		
Número de vasos	1,88 (1,46-2,41)	0,001		
Clase Killip al ingreso	2,47 (2,06-2,95)	0,001	2,12 (1,58-2,85)	0,001
Tiempo de isquemia	1,001 (1,001-1,003)	0,079		
Stent directo	0,67 (0,42-1,06)	0,088		
FEVI	0,92 (0,90-0,94)	0,001	0,95 (0,92-0,98)	0,001

ACV: accidente cerebrovascular; CTOnr: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis univariable de asociación de cada uno de los potenciales confusores con la mortalidad. El análisis multivariable incluye todos los potenciales confusores (variables con asociación estadística p < 0,2 con la exposición [oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto; tabla 1] y el efecto [mortalidad; análisis univariable en esta misma tabla], incluyendo fracción de eyección del ventrículo izquierdo y clase Killip al ingreso).

Tabla 4

Análisis de la relación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales y mortalidad

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
CTOnrp	3,43 (1,67-7,06)	0,001	1,78 (0,83-3,80)	0,141
Edad (años)	1,08 (1,06-1,10)	0,001	1,09 (1,07-1,12)	0,001
Diabetes mellitus	1,50 (0,96-2,35)	0,077		
Hipertensión	2,01 (1,27-3,18)	0,003		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	0,97 (0,96-0,97)	0,001		
ACV previo	3,39 (1,97-5,84)	0,001	1,74 (0,86-3,52)	0,122
Vasculopatía periférica	2,31 (1,30-4,08)	0,004		
IAM previo	1,84 (1,06-3,21)	0,031		
ICP previo	1,74 (0,92-3,27)	0,086		
Glucemia al ingreso	1,10 (1,06-1,13)	0,001		
Frecuencia cardiaca	1,04 (1,02-1,05)	0,001	1,04 (1,02-1,06)	0,001
Número de vasos	1,88 (1,46-2,41)	0,001		
Clase Killip al ingreso	2,47 (2,06-2,95)	0,001	1,85 (1,37-2,48)	0,001
Tiempo de isquemia	1,001 (1,001-1,003)	0,079		
Stent directo	0,67 (0,42-1,06)	0,088		
FEVI	0,92 (0,90-0,94)	0,001	0,95 (0,93-0,98)	0,001

ACV: accidente cerebrovascular; CTOnrp: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis univariable de asociación de cada uno de los potenciales confusores con $p < 0,2$ con la mortalidad. El análisis multivariable incluye todos los potenciales confusores (variables con asociación estadística [$p < 0,2$] con la exposición [CTOnrp: oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales; tabla 2] y el efecto [mortalidad; análisis univariable en esta misma tabla], incluyendo fracción de eyección del ventrículo izquierdo y clase Killip al ingreso).

mortalidad (HR = 2,09; IC95%, 1,16-3,77; $p = 0,014$). Tras incluir ambas variables en el análisis, el modelo estadístico mostró una asociación no significativa (HR = 1,76; IC95%, 0,85-3,65; $p = 0,166$). La tabla 3 muestra los datos de los análisis univariable y multivariable incluyendo todos los potenciales confusores.

Relación entre oclusión total crónica en arteria no responsable del infarto en segmentos principales y mortalidad

Los resultados de este análisis fueron muy similares a las del análisis previo. El análisis multivariable realizado sin incluir la FEVI y la clase Killip al ingreso mostró una asociación significativa entre CTOnr en segmentos principales y mortalidad (HR = 2,53; IC95%, 1,29-4,96; $p = 0,007$). Nuevamente, tras incluir ambas variables, la asociación documentada perdió la significación estadística (HR = 1,78; IC95%, 0,83-3,80; $p = 0,141$). La tabla 4 muestra los datos de los análisis univariable y multivariable incluyendo todos los potenciales confusores.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de nuestro estudio son: a) la CTOnr marca un subgrupo de especial riesgo, con más comorbilidades y peor evolución clínica; b) este peor pronóstico fue principalmente a expensas de mortalidad no cardiaca en el total de pacientes con CTOnr, y c) la presencia de CTOnr no se comportó en nuestra serie como predictor independiente de mortalidad tras incluir la FEVI en los análisis.

La prevalencia de CTOnr en nuestra serie es similar a las de series publicadas, en las cuales oscila entre un 8 y un 13%^{4,7-10}. Las características de los pacientes con CTOnr resultaron asimismo similares a las de series previas^{4,7,8}, con mayores edad, carga de comorbilidades, gravedad de la coronariopatía, disfunción ventricular y mortalidad a medio plazo.

La implicación pronóstica de CTOnr en pacientes sometidos a AP es un tema controvertido. La observación de un peor pronóstico atribuible a la CTOnr en este escenario podría justificar, en mayor

medida si cabe, una reperfusión de la arteria responsable del infarto lo más precoz y adecuada posible y un manejo terapéutico más intensivo en la fase aguda, con el objetivo de poder manejar posibles complicaciones antes y en situación de mayor estabilidad clínica.

A pesar de que buena parte de los trabajos que han abordado esta cuestión describen un valor pronóstico independiente de la presencia de CTOnr^{5-8,10}, datos recientes no respaldan esta hipótesis⁴. Las poblaciones analizadas son diferentes (en algunos casos procedentes de ensayos clínicos^{7,8}) y hay diferencias metodológicas notables, pues la mayoría de los autores no incluyen la FEVI en los análisis. Además, la gravedad de la enfermedad coronaria se codificó de diferentes maneras.

Recientemente, Bataille et al⁴ analizaron una población de 2.020 pacientes consecutivos sometidos a AP, y concluyeron que el peor pronóstico de los pacientes con CTOnr estaba determinado fundamentalmente por las mayores carga de comorbilidades y gravedad de la enfermedad coronaria, más que por la presencia de CTOnr *per se*. La principal diferencia de este artículo respecto a los previos es la inclusión de la FEVI y el filtrado glomerular basal en el análisis de la asociación entre CTOnr y mortalidad.

La inclusión de la FEVI en este análisis es controvertida. La presencia de CTOnr en una arteria contralateral a la causal en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST podría condicionar una peor colateralidad en la fase aguda y, en consecuencia, mayor tamaño del infarto y peor FEVI residual. De hecho, se ha correlacionado la presencia de CTOnr con peor función ventricular tras el infarto⁶. Por la misma razón, la presencia de CTOnr podría justificar una peor clase Killip al ingreso en este escenario clínico. En consecuencia, se podría considerar que ambas variables son, al menos en parte, intermedias en la relación entre CTOnr y mortalidad, y su inclusión en los análisis podría contribuir a subestimar la asociación entre exposición y efecto (error estadístico de tipo II).

Por otro lado, no incluir la FEVI por formar parte de la cadena causal CTOnr-mortalidad podría resultar en un sesgo opuesto. Los pacientes con CTOnr presentaban características claramente más

desfavorables (mayor edad, coronariopatía más grave, más antecedentes de infarto) que podrían justificar cierto grado de disfunción ventricular preexistente. Por lo tanto, excluir la FEVI teóricamente podría magnificar la asociación entre oclusión total crónica y mortalidad. Este razonamiento, junto con el hecho de que la inclusión de la FEVI en los análisis es la principal diferencia entre el trabajo de Bataille et al⁴, con resultado negativo, y los trabajos previos, con resultados positivos, fue lo que llevó a los autores a realizar análisis con y sin estas dos variables, tratando de profundizar en la relación entre CTONr y mortalidad.

Los resultados obtenidos no indican claramente una implicación pronóstica de la CTONr en este escenario. La significación estadística de la asociación entre CTONr y mortalidad se apreció únicamente tras excluir predictores de mortalidad tan potentes como la FEVI o la clase Killip. Pese a que es posible que ambos factores formen parte de la cadena causal entre exposición y efecto, excluir variables de tanta relevancia clínica e implicaciones pronósticas tan claras (ajenas, en buena parte, a la presencia de CTONr) podría ser difícil de justificar.

El análisis de las causas de mortalidad, no disponible en series previas, aporta asimismo una información relevante. Haber hallado en el total de pacientes con CTONr mayor mortalidad extracardiaca apoyaría la hipótesis de CTONr como marcador de riesgo total y de comorbilidades, más que como predictor de mortalidad cardiaca *per se*. Una CTONr en arteria principal podría tener una implicación pronóstica algo diferente. El mayor tamaño del área de miocardio en riesgo podría explicar la mayor mortalidad cardiaca en estos pacientes. Las series previas también son heterogéneas en este aspecto, pues mientras algunas restringen sus análisis a CTONr en arterias de un tamaño determinado⁵, con revascularización técnicamente factible, o que afecten a un área miocárdica significativa⁴, otras series incluyen todos los casos de CTONr.

El posible beneficio de la revascularización de CTONr en este escenario clínico es controvertido. Existen algunos datos que podrían respaldar esta estrategia. Un estudio no aleatorizado reciente¹⁸ apuntó a beneficio de la recanalización exitosa de CTONr en 136 pacientes a los 7-10 días de una AP por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En cualquier caso, la escasa información disponible hace necesario disponer de datos procedentes de ensayos aleatorizados¹⁹ para poder responder adecuadamente a esta cuestión.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un registro de un solo centro, con un número de pacientes con CTONr relativamente bajo, y de naturaleza observacional. La baja tasa de eventos limita la potencia del modelo predictivo. En los pacientes fallecidos antes del tercer día, la FEVI registrada fue la última antes de su fallecimiento, lo cual podría conllevar cierto sesgo, aunque poco relevante a juicio de los autores. La baja tasa de revascularización de la CTONr en nuestros pacientes (dato descrito asimismo en la bibliografía²⁰) impide analizar la posible contribución de esta variable en la evolución clínica. En cualquier caso, las series previas tampoco incluyeron esta variable en sus análisis. Por último, como se trata de una serie relativamente reciente, el tiempo de seguimiento de algunos pacientes es algo más corto que en algunas de las series publicadas.

CONCLUSIONES

En pacientes no seleccionados con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a AP, una CTONr identifica un grupo con mayor perfil de riesgo y más comorbilidades. Estos pacientes tienen mayor mortalidad total a medio

plazo, especialmente a expensas de la de causa extracardiaca. Tras incluir la FEVI de los análisis, la CTONr no se comporta como predictor independiente de mortalidad en este escenario.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steg G, James SK, Atar A, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
2. De Luca G, Suryapranata H, Van't Hof AWJ, De Boer MJ, Hoorntje JCA, Dambrink JHE, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109:2737-43.
3. Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, Dambrink JH, Hoorntje JC, Marcel Gosse-link AT, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415-21.
4. Bataille Y, Déry JP, Larose E, Déry U, Costerousse O, Rodés-Cabau J, et al. Prevalence, predictors and clinical impact of unique and multiple chronic total occlusion in non-infarct-related artery in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012;98:1732-7.
5. Van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjaauw KD, Koch KT, Baan Jr J, Tijssen JG, et al. Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol*. 2006;98:1165-9.
6. Claessen BE, Van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1128-34.
7. Lexis CP, Van der Horst IC, Rahel BM, Lexis MA, Kampinga MA, Gu YL, et al. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:484-91.
8. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzensbichler B, Guagliumi G, Möckel M, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J*. 2012;33:768-75.
9. Moreno R, Conde C, Perez-Vizcaino MJ, Villarreal S, Hernandez-Antolin R, Alfonso F, et al. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:16-9.
10. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, et al. Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of noninfarct coronary artery after primary coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109:208-13.
11. Jiménez-Candil J, Díaz-Castro O, Barrabés JA, García de la Villa B, Bodí Peris V, López Palop R, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:198-204.
12. Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:5-11.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
14. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Buettner J, Dudek D, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007;3:30-43.
15. Killip T, Fisher L, Mock M; CASS Investigators. National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS): a multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and a registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. *Circulation*. 1981;63 Suppl 1 pt II:11-81.
16. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Nueva York: John Wiley & Sons; 1980: 87-9.
17. Rothman KJ, Greenland S, editores. *Modern epidemiology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998. p. 123-5.
18. Yang ZK, Zhang RY, Hu J, Zhang Q, Ding FH, Shen WF. Impact of successful staged revascularization of a chronic total occlusion in the non-infarct-related artery on long-term outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;165:76-9.
19. Van der Schaaf RJ, Claessen BE, Hoebbers LP, Verouden NJ, Koolen JJ, Suttrop MJ. Rationale and design of EXPLORE: a randomized, prospective, multicenter trial investigating the impact of recanalization of a chronic total occlusion on left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Trials*. 2010;11:89.
20. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:991-7.