

## Análisis a Largo Plazo en el Síndrome Coronario Agudo: ¿Existen Diferencias en la Morbimortalidad?

Adolfo Alexandre Farah de Aguiar\*, Ricardo Mourilhe-Rocha\*, Roberto Esporcatte, Liana Correa Amorim, Bernardo Rangel Tura, Denilson Campos de Albuquerque

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

\* Ambos autores contribuyeron en la misma medida para este trabajo

### Resumen

**Fundamento:** La insuficiencia cardíaca (IC) tiene gran importancia como predictor de morbimortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

**Objetivo:** Evaluar los predictores de morbimortalidad en la SCA a largo plazo.

**Métodos:** Fue un estudio de cohorte de 403 pacientes consecutivos con quejas de dolor torácico. Se describieron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y terapéuticos, siendo evaluados durante la internación y hasta ocho años después del alta, en relación a la presencia o ausencia de eventos cardiovasculares y óbitos.

**Resultados:** Fueron 403 pacientes con quejas de dolor torácico, en que 65,8% presentaban diagnóstico de SCA sin supra de ST, 27,8% SCA con supra de ST y 6,5% sin SCA. De estos, fueron evaluados los 377 pacientes con SCA, en que 37,9% eran del sexo femenino, y la media de edad fue de  $62,2 \pm 11,6$  años. La presencia de IC antes o durante la hospitalización influyó la mortalidad. De los factores pronósticos, la creatinina inicial merece destacarse, siendo el punto de corte de 1,4mg/dL (precisión=62,1%; HR=3,27;  $p < 0,001$ ). Notamos peor pronóstico para cada aumento de diez años de edad (HR=1,37;  $p < 0,001$ ) y para cada incremento de 10lpm en la frecuencia cardíaca (HR=1,22  $p < 0,001$ ). En cuanto a las terapias utilizadas antes y después de 2002, hubo aumento de uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), estatinas y antiplaquetarios, teniendo impacto en la mortalidad.

**Conclusión:** Presencia de IC admisional, creatinina, edad y FC fueron predictores independientes de mortalidad. Se observó que pacientes con IC atendidos antes de 2002 presentaron peor sobrevida en relación a los atendidos después de 2002 y que el cambio en la terapia fue el responsable por eso. (Arq Bras Cardiol 2010;95(6):705-712)

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo / mortalidad / tendencia, insuficiencia cardíaca, morbilidad, evaluación de medicamentos.

### Introducción

El síndrome coronario agudo (SCA) es una enfermedad antigua y muy frecuente, con consecuencias en la sociedad no sólo en la parte económica, sino también en las tasas de morbimortalidad. En los Estados Unidos de América (EEUU), la enfermedad cardiovascular presentó prevalencia de 71,3 millones; la enfermedad arterial coronaria, de 13,2 millones; y la insuficiencia cardíaca congestiva, de 5 millones. La mortalidad global por enfermedad cardiovascular, en 2001, fue de 6 mil millones y 148 millones, correspondiendo a 12,5%; para 2020, hay una proyección de 32% de muertes por enfermedad cardiovascular (ECV) para una población estimada en 7,8 mil millones; y, para 2030, la proyección es de 33% de muertes por ECV, para una población de 8,2 mil millones.<sup>1</sup>

En el Brasil, en el año 2005, el total de óbitos por enfermedad isquémica del corazón, según el Datasus, fue 84.945 óbitos por enfermedad isquémica del corazón, destacando San Pablo y Río de Janeiro como los estados con los mayores índices. Independientemente de la clase socioeconómica y de la región del Brasil, la enfermedad circulatoria representa el mayor número de óbitos en la población brasileña.<sup>2</sup>

En los países del primer mundo, la enfermedad coronaria se presenta como una de las principales causas de insuficiencia cardíaca y de morbimortalidad. El pronóstico de la insuficiencia cardíaca a consecuencia del infarto agudo de miocardio (IAM) dependerá de la extensión y de la gravedad de la disfunción ventricular, perdiendo apenas frente a la edad.<sup>3</sup> Evidencia clínica de insuficiencia cardíaca representa generalmente la pérdida de contracción de 20% a 25% del ventrículo izquierdo, con ocurrencia de shock cardiogénico si la pérdida es superior a 40% de masa muscular.<sup>4</sup>

Es objetivo del presente estudio evaluar las características demográficas y clínicas de pacientes con síndrome coronario agudo, admitidos en el Hospital Universitario Pedro Ernesto

**Correspondencia:** Ricardo Mourilhe-Rocha •

Rua Voluntários da Pátria, 445/1401 e 1402 - Botafogo - 22270-000 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: rmourilhe@cardiol.br, ricardomourilhe@gmail.com

Artículo recibido en 18/12/09; revisado recibido en 13/05/10;

aceptado en 16/06/10.

(HUPE) de agosto de 1999 hasta 2007. Además de eso, también fueron determinados los factores predictores de morbilidad y mortalidad a largo plazo durante control de hasta ocho años.

### Métodos

Se evaluó una cohorte de 403 pacientes consecutivos y prospectivos, internados en servicio de cardiología público, en el período de agosto de 1999 a diciembre de 2007, con diagnóstico inicial de síndrome coronario agudo. En 377 pacientes, fue confirmado el diagnóstico de SCA, por medio de consultas clínicas y telefónicas periódicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la institución en consonancia con la Declaración de Helsinki, y todos los pacientes firmaron el Término de Consentimiento Libre y Aclarado (TCLA) para participar del estudio.

Se describieron datos demográficos, comorbilidades, historia previa de enfermedad coronaria, relato anterior de angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica de esa población.

Se comparó la estratificación de riesgo invasiva *versus* la no invasiva, así como las diferencias entre el tratamiento medicamentoso con el intervencionista, para evaluar la evolución durante la internación y en el período de hasta ocho años después del alta, en relación a los eventos cardiovasculares y óbitos.

Se evaluaron los diagnósticos de admisión y de alta hospitalaria, así como el número de óbitos y eventos en el período de hasta ocho años.

Los pacientes fueron evaluados y controlados por consultas clínicas y telefónicas periódicas hasta diciembre de 2008. No era obligatoria la realización de métodos complementarios, y fueron registrados para este estudio apenas los exámenes realizados por los pacientes a criterio del médico asistente y de la disponibilidad del HUPE.

### Selección y control de los pacientes

Fueron considerados los siguientes criterios de inclusión en el estudio: pacientes con edad mínima de 18 años; pacientes que firmaron el Término de Consentimiento Libre y Aclarado (TCLA); pacientes que presentaron diagnóstico de síndrome coronario agudo como diagnóstico presuntivo; clínica asociada o no a cambios electrocardiográficos que justificaran el diagnóstico, tales como supra o infradesnivel del ST o inversión de ondas T.

Fueron considerados los siguientes criterios de exclusión: síndrome coronario agudo secundario a hemorragia digestiva grave, cirugía, post procedimiento invasivo, trauma o accidente cerebro vascular automovilístico. También se consideraron los siguientes criterios: pacientes con neoplasia en fase terminal o enfermedad hepática avanzada; incapacidad o desinterés para cooperar con el estudio; no concordancia en firmar el TCLA; otras condiciones que dificultasen la participación en el estudio.

### Análisis estadístico

Todos los datos numéricos fueron descriptos con media y desvío estándar o mediana y distancia intercuartílica. Los datos categóricos fueron expresados por medio de porcentaje.

Fueron aplicados el test t de Student, test de *Mann-Whitney*, test del qui-cuadrado y test exacto de Fisher, según la indicación.

Para la construcción del modelo de sobrevida, fueron utilizados inicialmente el método de *Kaplan-Meier* y el test de *log-rank*. El modelo multivariado fue ajustado, utilizando-se el modelo de Cox. Después de realizar la análisis de sobrevida de Cox, fue hecho el diagnóstico del modelo para garantizar el presupuesto del riesgo proporcional. Cuando fue necesario, se utilizó el modelo de Cox estratificado.

Para escoger el mejor punto de corte de las variables numéricas, buscando la predicción de mortalidad, fue utilizada la curva *Receiver operating characteristic* (ROC).

Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa R versión 2.9.1. Se consideró, en este estudio, un nivel de significancia de 95%, el que corresponde al valor de  $p=0,05$ .

## Resultados

### Características de la población de la muestra

La población de la muestra de este estudio está compuesta por 403 pacientes con quejas de dolor torácica, siendo 65,8% con diagnóstico de SCA sin supra de ST, 27,8% SCA con supra de ST y 6,5% sin SCA. Las características demográficas, clínicas y factores de riesgo para EAC están presentados en las Tablas 1 y 2. En las Tabla 3 y 4, son presentadas las principales características clínicas y de laboratorio de la población estudiada de acuerdo con la presencia de IC.

### Características clínicas y terapias relacionadas a la mortalidad

Las principales características clínicas y las terapias relacionadas a la mortalidad son la clasificación de Killip, la alteración de la función sistólica en el ecocardiograma, la presencia de bloqueo de rama izquierdo (BRI), la presencia de IC previa a la internación (o que haya aparecido durante la hospitalización) y la terapia utilizada antes y durante la hospitalización.

En relación a la clasificación de Killip, las clases II y III tienen mortalidades semejantes (58,6% vs. 55,6%, respectivamente), la clase IV tiene 100% de mortalidad y la clase I tiene 26% de mortalidad ( $p=0,00126$ ).

Lo mismo fue observado respecto a la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma, en que la función normal fue observada en 22,3%, disfunción leve en 37,5%, moderada en 36,6% y grave en 62,95% de los óbitos ( $p=0,00017$ ).

Cuanto a la presencia de BRI, notamos mayor prevalencia en los óbitos (36,8%) en relación a los sobrevivientes (30,3%), pero sin diferencia estadística significativa ( $p=0,610$ ).

**Tabla 1 - Características demográficas de la población de la muestra**

Tiempo medio de control (días)	1.077
Sexo masculino (n / %)	234 / 62,07
Sexo femenino (n / %)	143 / 37,93
Edad (años ± desvío estándar)	62,20 ± 11,60 años
Peso (kg) [min - máx]	71,16 [41 - 120]
Altura (cm) [min - máx]	165 [119 - 198]
IMC (mediana) [1° e 3° cuartiles] kg/m <sup>2</sup>	25,40 [23,40 - 27,90]
Hipertensión arterial (n / %)	296 / 78,52
Tabaquismo (n / %)	131 / 34,75
Dislipidemia (n / %)	169 / 44,83
Diabetes mellitus (n / %)	87 / 23,08

IMC - índice de masa corporal.

**Tabla 2 - Características clínicas y de laboratorio de la población de la muestra**

PAS (mediana; 1° y 3° cuartiles) [min - max], mmHg	140 (120-170) [50-280]
PAD (mediana; 1° y 3° cuartiles) [min-max], mmHg	80 (70-100) [0-160]
FC (mediana; 1° y 3° cuartiles) [min-max], bpm	80 (66-170) [27-170]
Colesterol (mediana; 1° y 3° cuartiles) [min-max], mg/dl	192 (161-227,25) [90-417]
Creatinina (mediana; 1° y 3° cuartiles) [min-max]	1 (0,87-1,2) [0,4-10,7]
Angina en la internación (%)	82,60
CAT en la hora de la internación (%)	39,10
ICP previa (%)	11,10
Revascularización previa (%)	13,40
Arritmias (%)	3,80
DAC previa (%)	
Angina estable	80,10
IAM	32,00
Sin historia de DAC	14,40
IAM previo (%)	32,75

PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; FC - frecuencia cardiaca; CAT - coronariografía; ICP - intervención coronaria percutánea; EAC - enfermedad arterial coronaria; IAM - infarto agudo de miocardio.

En relación al diagnóstico final, la proporción de pacientes que evolucionaron a óbito fue semejante sin que dependiese de la forma de presentación, sea por SCA con supra de ST (29,8%), sea por SCA sin supra de ST (32,4%) (p=0,467).

La presencia de IC previa influyó la mortalidad (con IC = 54,2% vs.. 28% sin IC; p=0,0004), así como la presencia de IC durante la hospitalización (con IC = 65% vs.. 24,1% sin IC; p=0,00000021).

En la Tabla 5, presenta-se la sobrevida y la mortalidad en función de la terapia utilizada en la admisión hospitalaria y después de seguimiento clínico.

**Tabla 3 - Datos demográficos de acuerdo con la presencia de IC en la admisión**

Características	Sin IC (n=225)	Con IC (n=152)	p
Sexo femenino (%)	39,11	36,18	0,589
Edade (años ± desvío estándar)	61,39±11,88	63,39±11,11	0,092
HAS previa (%)	77,33	81,33	0,369
DM previa (%)	20,54	26,97	0,171
Dislipidemia previa (%)	43,30	47,68	0,459
Tabaquismo previo (%)	34,84	36,73	0,739
IMC (media ± desvío-estándar) kg/m <sup>2</sup>	26,41±4,72	25,52±3,43	0,305
IMC>30 (%)	16,50	10,24	0,142

HAS - hipertensión arterial sistémica; DM - diabetes mellitus; IMC - índice de masa corporal.

**Tabla 4 - Características clínicas e laboratoriais de acuerdo con a presença de IC na admissão**

Características	Sin IC	Con IC	p
Creatinina inicial - mg% [1° y 3° cuartiles]	1,00 [0,8-1,10]	1,10 [0,9-1,38]	<0,001
Tiempo de internación - días [min-max]	17 [8-34]	18,50 [9-35,75]	0,183
IC previa (%)	4,02	22,52	<0,001
Fibrilación atrial (%)	1,78	6,58	0,024
Muerte en la internación (%)	2,22	23,03	<0,001

IC - insuficiencia cardíaca.

En la fase hospitalaria, los pacientes que utilizaron trombolíticos tuvieron menor mortalidad y, acerca del uso de diuréticos y inotrópicos, hubo mayor mortalidad.

En el período de seguimiento clínico, los pacientes que utilizaron betabloqueante y IECA tuvieron menor mortalidad. Al contrario de lo que fue observado en la fase hospitalaria en relación al uso de diuréticos, los pacientes que mantuvieron el uso después del alta hospitalaria presentaron menor número de óbitos. La utilización de antiplaquetarios llevó a la menor mortalidad.

En cuanto a la realización de terapia intervencionista, se observa la ocurrencia de más óbitos en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica que en relación a los tratados por angioplastia (34,3% vs. 19,5%; p=0,0448).

#### Análisis de la población de la muestra de acuerdo con el período del tiempo

Se procedió al análisis de los datos, comparándose la población antes y después del año 2002. Se notó que 12,10% de los pacientes con SCA presentaron IC antes de 2002 y 11,16% después de 2002; por lo tanto la ocurrencia de IC fue semejante en ambos momentos.

## Artículo Original

**Tabla 5 - Mortalidad y sobrevida de acuerdo con terapia utilizada en la admisión hospitalaria y después de seguimiento clínico**

Durante admisión hospitalaria			
Medicamentos	Vivos n (%)	Óbitos n (%)	Total n (%)
Trombolíticos	38 (73,1)	14 (26,9)	52(41,9)
Sin trombolíticos	49 (68,1)	23 (31,9)	72 (58,1)
p=0,6911445			
Inotrópicos	21 (51,2)	20 (48,8)	41 (11)
Sin inotrópicos	127 (66,5)	64 (33,5)	191 (49,5)
p=0,006108753			
Diuréticos	57 (55,3)	46 (44,7)	103 (27,7)
Sin diuréticos	205 (76,2)	64 (23,8)	269 (72,3)
p=0,0001272959			
Después de seguimiento clínico			
Diuréticos	189 (99,5)	1 (0,5)	190 (47,1)
Sin diuréticos	90 (42,3)	123 (57,7)	213 (52,9)
p=0,00000000000000246			
IECA	180 (97,8)	4 (2,2)	184 (45,8)
Sin IECA	98 (45)	120 (55)	218 (54,2)
p=0,000000000216			
Betabloqueador	152 (98,%)	2 (1,3)	154 (38,2)
Sin betabloqueador	127 (51)	122 (49)	249 (61,8)
p<0,001			
Antiplaquetáricos	241(75,3)	79 (24,7)	320 (85,6)
Sin antiplaquetáricos	23 (42,6)	31 (57,4)	54 (14,4)
p<0,001			

IECA - inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.

Comparando los períodos antes y después de de 2002, se observa que ocurrió una reducción de la mortalidad con diferencia estadística significativa (19,35% vs. 6,32%;  $p<0,001$ ), sin embargo las reinternaciones no sufrieron diferencias en relación a los períodos, no habiendo significancia estadística (antes de 2002 = 23,77% vs. 27,27% después de 2002;  $p=0,55$ ).

Hubo diferencias en función de las terapias utilizadas de acuerdo con el período de tiempo y distinción estadística entre los pacientes que fueron tratados antes y a partir de 2002.

En esta cohorte estudiada, se pudo observar el aumento después de 2002 de la utilización previa de betabloqueantes (5,93% a 32,54%;  $p<0,001$ ), IECA (35,59% a 45,82%;  $p=0,071$ ), estatinas (6,0% a 20,63%;  $p<0,001$ ) y diuréticos (6,52% a 19,44%;  $p=0,003$ ). Durante la hospitalización, también hubo incremento en el uso de trombolíticos (37,50% a 44,74%;  $p=0,46$ ), AAS (73,33% a 86,90%;  $p=0,002$ ), clopidogrel (4,20% a 14,29%;  $p=0,004$ ). Otro aspecto relevante fue la mayor cantidad de cirugías de revascularización miocárdica y angioplastias coronarias (29,84% a 45,06%;  $p=0,005$ ).

### Análisis de la población de la muestra de acuerdo con el período del tiempo y con el diagnóstico

Como hay claramente dos determinantes de la terapia – el período del tiempo y el diagnóstico final del paciente – es interesante evaluar la interacción entre esos determinantes (Tablas 6 y 7).

Apesar de no ser estadísticamente significativa, es importante notar que ocurrió una inversión de la opción por la cirugía. Antes de 2002, la cirugía ocurría dos veces más en la SCA sin supra de ST. Después de ese período, esa elección no interesaba más. Aunque no se considerase

**Tabla 6 - Terapia medicamentosa de acuerdo con el diagnóstico final y el período del tiempo**

Terapia	Antes de 2002 (n=124)			A partir de 2002 (n=253)			SCACSST	SCASSST
	SCACSST (n=48)	SCASSST (n=76)	P	SCACSST (n=76)	SCASSST (n=177)	P	P	P
Betabloqueador (%)	29,17	26,32	0,889	50,00	41,81	0,287	0,035	0,028
Carvedilol (%)	6,25	5,26	1	14,67	8,47	0,174	0,244	0,446
Antiplaquetarios (%)	66,7	73,68	0,525	86,84	92,66	0,216	0,013	<0,001
IECA (%)	29,17	32,00	0,895	52,63	53,11	0,946	0,017	0,003
BRA (%)	4,26	3,95	1	10,53	7,34	0,457	0,315	0,405
IECA / BRA (%)	34,04	36,00	0,980	63,16	59,32	0,666	0,003	0,001
Ant. cálcio (%)	16,67	18,42	0,994	9,21	23,73	0,012	0,338	0,443
Hipoglicemiante (%)	16,67	3,95	0,022	17,11	16,38	0,856	1	0,006
Insulina (%)	4,17	8,00	0,480	2,63	2,27	1	0,640	0,070
Hipolipemiante (%)	75,00	82,89	0,402	82,89	80,79	0,827	0,402	0,827
Diurético (%)	58,33	63,16	0,728	42,11	53,11	0,142	0,115	0,181
Anticoagulante (%)	4,17	1,32	0,55	5,26	5,08	1	1	0,290
Antiarrítmico (%)	0,00	1,32	1	1,32	3,39	0,678	1	0,678

SCACSST - síndrome coronario agudo con supradesnivel de ST; SCASSST - síndrome coronario agudo sin supradesnivel de ST; IECA - inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; Ant - antagonista; BRA - bloqueador del receptor AT1 de la angiotensina 2.

Tabla 7 - Abordagem invasiva de acordo com o diagnóstico final e o período do tempo

Terapia	Antes de 2002 (n=124)			A partir de 2002 (n=253)			SCACSST	SCASSST
	SCACSST (n=48)	SCASSST (n=76)	p	SCACSST (n=76)	SCASSST (n=177)	p	p	p
CAT IH (%)	47,92	35,53	0,237	80,26	77,97	0,809	<0,001	<0,001
ICP IH (%)	12,50	10,53	0,963	31,58	27,12	0,570	0,028	0,006
CRM IH (%)	10,42	23,68	0,107	19,74	15,82	0,563	0,261	0,191

SCACSST - síndrome coronario agudo con supradesnivel de ST; SCASSST - síndrome coronario agudo sin supradesnivel de ST; IH - intrahospitalario; ICP - intervención coronario percutánea; CRM - cirugía de revascularización miocárdica.

las formas de la enfermedad, la realización de CAT y ICP aumentó significativamente después de 2002.

En relación a la terapéutica medicamentosa, antes de 2002, apenas el uso del hipoglucemiante fue diferente entre los diagnósticos. A partir de 2002, apenas el uso de los antagonistas de calcio fue diferente.

Entre tanto, en el tratamiento de los dos diagnósticos, a partir de 2002, se debe destacar el aumento del uso de betabloqueante, antiplaquetarios y IECA.

### Análisis de sobrevida

Con el propósito de evaluar el impacto pronóstico de la IC en la admisión de los pacientes, se realizó el análisis univariado de sobrevida, utilizando variables clínicas y terapéuticas. La creatinina inicial fue muy relacionada al pronóstico, por lo tanto, se optó por utilizar la curva ROC para escoger el mejor punto de corte, que fue de 1,4mg/dL, con precisión de 62,1%. De todos los tratamientos analizados, solamente el uso de diurético previo fue significativo.

En el análisis univariado, los parámetros con significancia estadística fueron infarto de miocardio previo ( $p=0,015$ ), insuficiencia cardíaca previa ( $p<0,001$ ), hipertensión arterial previa ( $p=0,011$ ), admisión antes de 2002 ( $p=0,001$ ), creatinina  $>1,4\text{mg/dL}$  ( $p<0,001$ ), cada incremento de diez años de edad ( $p<0,001$ ) y cada incremento de 10lpm de frecuencia cardíaca ( $p=0,001$ ).

Fue utilizado el análisis de sobrevida de Cox para determinar los predictores independientes de sobrevida, que fue estratificada por el período de internación (antes de 2002 o a partir de 2002) para garantizar el presupuesto del riesgo proporcional.

Todas las variables univariadas con valor de  $p<0,05$  fueron incluidas en el modelo, sin embargo apenas cuatro variables fueron consideradas predictores independientes, que fueron la presencia de IC en la admisión ( $\text{HR}=2,73$ ,  $p<0,001$ ), creatinina inicial  $>1,4\text{mg/dL}$  ( $\text{HR}=2,33$ ,  $p=0,004$ ), los incrementos de diez años en la edad ( $\text{HR}=1,37$ ,  $p<0,001$ ) y los incrementos de diez latidos en la FC ( $\text{HR}=1,22$ ,  $p<0,001$ ).

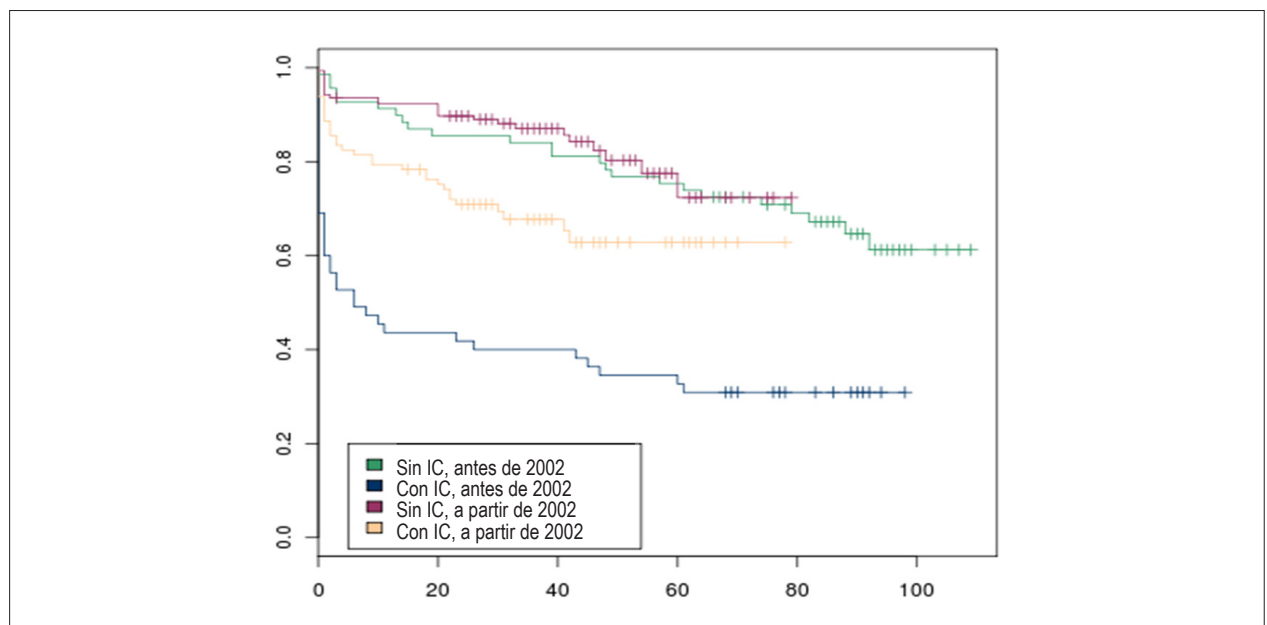


Figura 1 - Curva de sobrevida, según el diagnóstico de IC y el período de admisión.



Para mejor comprensión del significado de ese resultado, se debe observar la Figura 1, que muestra la sobrevida de los pacientes con y sin IC en la admisión, ajustada por las otras tres variables. Como existen dos estratos de riesgo, cada clase es representada por dos curvas diferentes. Es relevante destacar que los pacientes sin IC en la admisión evolucionan con el mismo pronóstico, independientemente del año de atención. Entre tanto, la presencia de IC en la admisión está relacionada a un peor pronóstico. El pronóstico de los pacientes admitidos con IC que fueron atendidos antes de 2002 es peor que el de los pacientes del otro período.

### Discusión

La mortalidad hospitalaria varía según el grupo de riesgo analizado, entre 1,8% y 23,6%, correspondiendo respectivamente al grupo de bajo riesgo y al de alto riesgo,<sup>5</sup> con salas de reinternación alrededor de 50%, en seis meses, por empeoramiento de la función renal.<sup>6</sup> Comparando el presente estudio a la literatura, se observa que no se encuentra un *p* significativo en lo que se refiere a la reinternación, aunque haya sido encontrado en la mortalidad hospitalaria.

A partir del pronóstico de esos pacientes, la extensión de la disfunción ventricular izquierda después de la ocurrencia del infarto del miocardio es el segundo factor más importante de mortalidad cardiovascular, perdiendo apenas para la edad.<sup>3</sup>

Hubo diferencia de comportamiento de la población estudiada antes y después de 2002. Aunque no haya habido randomización de la población estudiada, se puede suponer que la diferencia haya encontrado explicación por la terapéutica utilizada y como fue utilizada. La explicación más plausible es que los resultados obtenidos presentaron mejor respuesta a partir de 2002, probablemente en consecuencia del tratamiento más dirigido por las Directrices de la *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, que se modificaron a lo largo de los años. Entre tanto, eso es apenas una especulación.

Los betabloqueantes presentaron una buena relación con la mejora de los síntomas, de la capacidad funcional, del remodelado cardíaco y de la función ventricular izquierda.<sup>7-13</sup> Se sabe, por estudios realizados, que la prescripción de betabloqueantes es prioridad en pacientes con disfunción ventricular sistólica de cualquier etiología y de cualquier clase funcional.<sup>7-13</sup>

En la presente cohorte, se observó un *p* estadísticamente significativo en cuanto a la mortalidad, comparando las terapias utilizadas antes y después del año 2002, cuando fueron utilizados previamente: diurético, betabloqueante, IECA, estatina, AAS y clopidogrel. Esa mortalidad es coherente con la literatura, como se puede observar en los estudios: SOLVD-tratamiento,<sup>6</sup> MERIT-HF,<sup>14</sup> CIBIS-II,<sup>8</sup> US-CARVEDILOL,<sup>12</sup> COPERNICUS,<sup>9</sup> CONSENSUS I,<sup>15</sup> V-HEFT-II<sup>16</sup> y COMET.<sup>10</sup>

En el presente estudio, no hubo diferencia estadística en cuanto al uso del enalapril antes y después de 2002. La mayor diferencia fue con el uso de diuréticos, betabloqueantes, estatina, AAS y antiplaquetarios. Fueron encontrados resultados estadísticamente significativos en cuanto al uso de clopidogrel, en los que fue posible comprobar resultados semejantes.

La frecuencia cardíaca se asoció de forma estadísticamente significativa a la muerte cardiovascular de manera inversa, o sea, cada incremento de 10lpm (HR: 1,22  $p < 0,001$ ) se asoció a peor pronóstico de la condición de sobrevida. Eso fue confirmado en el estudio de Rassi y cols., los cuales observaron que, en insuficiencia cardíaca con inicio reciente de síntomas, la FC también estaba asociada de forma estadísticamente significativa a cada incremento de 10lpm (RR: 1,58 (IC 95%; 1,23-2,04)).<sup>17</sup> Eso permitió analizar la activación simpática de la IC y suponer, teniendo en vista que este estudio no es randomizado y que frecuencias cardíacas elevadas están asociadas a peor pronóstico en enfermedad cardiovascular, aunque sea un dato de examen físico poco descrito en publicaciones. El mismo fue confirmado en el estudio EPICAL,<sup>18</sup> en que la frecuencia cardíaca fue identificada por el análisis multivariado como predictor independiente de muerte, tanto en la cardiopatía isquémica como en la cardiopatía dilatada.<sup>17,19</sup>

La creatinina sérica también fue predictor independiente de mortalidad cardiovascular y muy relacionada con el pronóstico (HR: 1,17 para cada 1mg/dL,  $p = 0,005$ ), por eso, se optó por utilizar la curva ROC para escoger el mejor punto de corte. De ese modo, fue encontrado 1,4mg/dL, con una precisión de 62,1% y HR: 3,27 ( $p < 0,001$ ), lo que parece estadísticamente significativo, en el modelo multivariado de sobrevida. Ese hallazgo está de acuerdo con el estudio observado por Cowie y cols.<sup>20</sup> En ese estudio, fue determinada la prevalencia y los factores de riesgos que empeoraron la función renal entre pacientes hospitalizados por descompensación de IC y asociación con subsecuentes rehospitalizaciones y mortalidad. El mecanismo de esa asociación no es muy claro, pero el empeoramiento de la función renal está relacionada a la alta mortalidad. Se observó que el empeoramiento de la función renal estaba independientemente asociado a niveles séricos de creatinina en la admisión (HR: 3,02, CI 95%, 1,58 - 5,76), edema pulmonar (HR: 0,35 CI 95%, 1,79 - 6,27), historia de fibrilación atrial (HR: 0,35 CI 95%, 0,18-0,67) y, por lo tanto, mayor mortalidad cardiovascular.

Así como el estudio de Cowie y cols., varios otros estudios han relatado la asociación entre el desarrollo del empeoramiento de la función renal en pacientes internados con descompensación de la IC y peores resultados clínicos. El mecanismo permanece aun oscuro, entre tanto, de acuerdo con Rassi y cols.,<sup>17</sup> la creatinina sérica fue también predictor independiente de mortalidad, estando asociada 1,6 veces más con la mortalidad cardiovascular a cada incremento de 0,25mg/dL (CI 95% 1,33 - 1,92). Rassi y cols. también supusieron que la persistencia en niveles elevados de creatinina sérica denotaría la existencia de enfermedad renal de base, pues, después de la compensación clínica de la IC de larga duración, se debe tener una casi normalización de la creatinina sérica.<sup>17</sup>

En el presente estudio, hubo diferencia en lo que se refiere a la presencia de IC en la admisión: los pacientes con IC en la admisión tuvieron peor pronóstico que aquellos que no tuvieron IC, lo que está de acuerdo con la literatura.<sup>21-23</sup> En lo que se refiere al año 2002, también hubo diferencia: los pacientes que, en la admisión, poseían IC antes de 2002 presentaron un peor pronóstico en relación a aquellos que fueron admitidos

después de 2002. Como el presente estudio no fue randomizado, y teniendo en vista que las dos directrices para el diagnóstico y tratamiento de IC de la *Sociedade Brasileira de Cardiologia* de 1999 sufrieron una revisión en 2002, aliado al tratamiento invasivo más evidente después de 2002, se puede suponer que el tratamiento clínico fue optimizado, evidenciando una diferencia estadística en relación al mejor pronóstico de sobrevida a partir de 2002. Aun en relación a la ausencia de IC en la admisión, no hubo diferencia en cuanto al pronóstico, independientemente del año de atención, lo que puede evidenciar la ausencia de IC como factor de mejor pronóstico.

Se debe destacar el aumento de la utilización del betabloqueante, antiplaquetarios, IECAs y de las estatinas como factores responsables por el mayor éxito del tratamiento a partir de 2002. En lo que toca a los betabloqueantes, su mayor utilización ocurrió después de 2002, lo que puede ser evidente comparándose la SCACSST y la SCASSST antes y después de 2002 (Tabla 6).

En relación a los antiplaquetarios se observó el mismo resultado en relación a los períodos anterior y posterior a 2002. Para los IECA/BRA también hubo evidencia significativa en los períodos.

Otra variable que fue considerada predictor de sobrevida por el modelo multivariado de sobrevida fue la edad, presente también en otros estudios.<sup>19,22-25</sup> A cada aumento de diez años de edad, el pronóstico fue peor, con HR: 1,37 y  $p < 0,001$ .

La creatinina como factor predictivo de pronóstico puede ser mejor evaluada por la curva ROC, en la que el mejor punto de corte fue de 1,4 mg/dL, con HR: 2,33 con  $p < 0,004$ . De la misma manera como el estudio EPICAL y el registro OPTIMIZE-HF comprobaron la relación entre creatinina y la sobrevida, Rassi y cols. y Cowie y cols. confirmaron ese mismo resultado, en el que se consideró la creatinina un importante factor de pronóstico en relación a la sobrevida.<sup>17,20,21,25</sup>

En la Figura 1, se puede observar que los pacientes sin IC en la admisión no tuvieron diferencia en cuanto a la evolución, independientemente del año de atención, entre tanto la presencia de IC difiere en cuanto al año de atención: antes o a partir de 2002. Ambos tuvieron un pronóstico peor, pero los pacientes atendidos a partir de 2002 tuvieron mejor pronóstico comparándolos a aquellos que fueron atendidos antes. A partir de la consideración de una cohorte, eso podría ser atribuido en parte al tratamiento preconizado por el servicio de Cardiología, que se dirigió más a las Directrices de la *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, al lo largo de los años, controlando su evolución y sus cambios. Como no fue un estudio randomizado, ese hecho no puede ser confirmado.

### Limitaciones del estudio

- Son consideradas limitaciones en el presente estudio:
  - Historias clínicas rellenas con datos incompletos, faltando informaciones.
  - La falta de cooperación de algunos pacientes.
  - Dificultades inherentes al estudio que fue, en parte, retrospectivo.
  - Registros iniciales de la población obtenidos por observadores diferentes.

### Conclusión

Los pacientes con IC atendidos antes de 2002 presentaron peor sobrevida que los pacientes atendidos a partir de 2002.

Aun con la diferencia de sobrevida relacionada al momento de la internación, el impacto de las variables clínicas y de laboratorio fue igualmente independiente del momento de la admisión.

La presencia de IC en la admisión, creatinina inicial  $> 1,4$  mg/dL, edad y FC de los pacientes internados con SCA son predictores independientes de mortalidad.

### Agradecimientos

Este artículo es parte del proyecto de disertación de Maestría en el programa de Post grado de la FCM/UERJ (PGCM/FCM/UERJ) de Adolfo Alexandre Farah de Aguiar.

Este trabajo hizo parte del proyecto PREV-IC del PROATEC/UERJ y recibió recursos de la FAPERJ, por el Programa de Apoyo a Grupos Emergentes de Investigación en el Estado de RJ – Proyecto INOVACOR.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

PREV-IC del PROATEC/UERJ financió el presente estudio y FAPERJ parcialmente financió el estudio.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Adolfo Alexandre Farah de Aguiar, por la Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

### Referencias

- Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1-22.
- Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. [Acesso 2009 ago 10]. Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br>

3. Antman EM. General hospital management. In: Julian D, Braunwald E (eds). Management of acute myocardial infarction. London: W.B. Saunders; 1994. p. 29-70.
4. Ganz P, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2001. p. 1118-44.
5. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA*. 2005; 293 (5): 572-80.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325 (5): 293-302.
7. Albuquerque DC, Rocha RM, Esporcatta R. Terapia antiadrenérgica na insuficiência cardíaca. *Clínica Médica*. 2002; 2 (2): 331-40.
8. The Cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9-13.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344 (22): 1651-8.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9377): 7-13.
11. Jafri SM. The effects of beta blockers on morbidity and mortality in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2004; 9 (2): 115-21.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Collucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 334 (21): 1349-55.
13. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian survey on acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11 (1): 77-84.
14. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000; 283 (10): 1295-302.
15. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316 (23): 1429-35.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325 (5): 303-10.
17. Rassi S, Barreto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Sobrevida e fatores prognósticos na insuficiência cardíaca sistólica com início recente dos sintomas. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (4): 309-13.
18. Alla F, Briangon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J*. 2000; 139 (5): 895-904.
19. Zannad F, Briangon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque avancée en Lorraine*. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (3): 734-42.
20. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B, for the POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006; 27 (10): 1216-22.
21. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (8): 847-54.
22. Rocha RM, Albuquerque DC, Aguiar AA, Oliveira AP, Esporcatta R. Influence of gender, aging and left ventricular systolic dysfunction in morbidity and mortality of patients with acute coronary syndromes [abstract]. In: 11th Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America; 2007 Sept. 16-19. Proceedings. Seattle, USA. *J Card Fail*. 2007; 13: 164.
23. Albuquerque DC, Aguiar AFA, Rocha RM, Corrêa LA, Tura BR, Esporcatta R. Preditores de longo prazo de morbimortalidade e marcadores de sobrevida de pacientes com síndrome coronariana aguda num hospital terciário. [Abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (supl 1): 191.
24. Rich MW. Heart failure in older adults. *Med Clin North Am*. 2006; 90 (5): 863-85.
25. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson C, Coats AJ, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002; 23 (11): 877-85.