

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Resultados a largo plazo en la presentación tardía de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST



Kyung Hoon Cho, MD, PhD,^a Xiongyi Han, MD,^a Joon Ho Ahn, MD,^a Dae Young Hyun, MD,^a Min Chul Kim, MD, PhD,^{a,b} Doo Sun Sim, MD, PhD,^{a,b} Young Joon Hong, MD, PhD,^{a,b} Ju Han Kim, MD, PhD,^{a,b} Youngkeun Ahn, MD, PhD,^{a,b} Jin Yong Hwang, MD, PhD,^c Seok Kyu Oh, MD, PhD,^d Kwang Soo Cha, MD, PhD,^e Cheol Ung Choi, MD, PhD,^f Kyung-Kuk Hwang, MD, PhD,^g Hyeon Cheol Gwon, MD, PhD,^h Myung Ho Jeong, MD, PhD,^{a,b}
en nombre de los investigadores del KAMIR-NIH

RESUMEN

ANTECEDENTES Los datos de la práctica clínica real existentes sobre las características iniciales, la práctica clínica y los resultados obtenidos en casos de presentación tardía (de 12 a 48 h después del inicio de los síntomas) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) son limitados.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar, en la práctica clínica real, las características de los pacientes con un IAMCEST que acuden de forma tardía en la era actual de la intervención coronaria percutánea (ICP).

MÉTODOS De los 13.707 pacientes de la base de datos del *Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health*, un total de 5826 pacientes consecutivos con un IAMCEST diagnosticado en las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas durante los años 2011 a 2015 fueron clasificados como casos de presentación tardía (12 a 48 h; n = 624) o temprana (< 12 h; n = 5202). Las variables de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa a los 180 días y a los 3 años.

RESULTADOS Los pacientes con una presentación tardía tuvieron unos resultados clínicos notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana (mortalidad a 180 días: 10,7% frente a 6,8%; mortalidad a 3 años: 16,2% frente a 10,6%; en ambos casos p < 0,001 con la prueba de orden logarítmico [*log-rank*]), mientras que la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con un aumento de la mortalidad después del IAMCEST. El uso de técnicas de intervención invasivas mostró una reducción brusca entre el primer intervalo de 12 horas del tiempo de síntomas a puerta (< 12 h) y el segundo intervalo de 12 horas (12 a 24 h) (la "estrategia de no utilización de ICP primaria" aumentó del 4,9% al 12,4%, y la "no utilización de ICP" pasó del 2,3% al 6,6%; p < 0,001 en ambos casos). Las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primero y el segundo intervalo de 12 horas del tiempo de síntomas a puerta (pasando del 6,8% al 11,2% en el caso de la mortalidad a 180 días; y del 10,6% al 17,3% en el caso de la mortalidad a 3 años; p < 0,05 en ambos casos).

CONCLUSIONES Los datos de un registro prospectivo de ámbito nacional de Corea revelan que hubo diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía. Mientras no se disponga de nuevos estudios, es necesario un abordaje multidisciplinario para identificar a los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía en los que pueda aportar un beneficio el empleo de técnicas de intervención invasivas. (J Am Coll Cardiol 2021;77:1859-70) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****IAMCEST** = infarto de miocardio con elevación del segmento ST**ICP** = intervención coronaria percutánea**MACCE** = eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores**TIMI** = *Thrombolysis In Myocardial Infarction***TSP** = tiempo de síntomas a puerta

Aunque el porcentaje de casos de presentación tardía en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) parece haber disminuido a lo largo de las décadas, aproximadamente un 10% a 12% de los pacientes con IAMCEST acuden más de 12 h después del inicio de los síntomas (1-4). Las guías estadounidenses de 2013 recomiendan una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para los

pacientes con IAMCEST que acuden entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas y presentan signos de isquemia persistente (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (5). Además, las guías europeas de 2017 recomiendan llevar a cabo una ICP primaria en los pacientes inestables que presentan signos de isquemia persistente (clase de la recomendación: I; nivel de la evidencia: C) y sugieren el empleo de una ICP primaria de forma sistemática en los pacientes con un IAMCEST estable que acuden entre 12 y 48 h después del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (6). No obstante, la evidencia que respalda estas recomendaciones continúa siendo insuficiente, y el límite de 12 h se estableció porque en los pacientes con un IAMCEST que acudían > 12 h después del inicio de los síntomas la fibrinólisis no aportaba ningún beneficio (7,8). Además, los datos de la práctica clínica real existentes sobre las características iniciales, la práctica clínica y los resultados obtenidos en casos de presentación tardía (de 12 a 48 h después del inicio de los síntomas) en pacientes con un IAMCEST son limitados. La evidencia obtenida en la práctica clínica real no solo permite abordar cuestiones que no se han examinado claramente en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que también facilita la identificación de las lagunas existentes en la asistencia basada en evidencias de la máxima calidad (9). Así pues, el objetivo del presente estudio fue investigar en la práctica clínica real las características de los pacientes con un IAMCEST y una presentación tardía, en la era actual de la ICP, con el empleo de los datos de un amplio registro prospectivo de ámbito nacional de Corea.

MÉTODOS

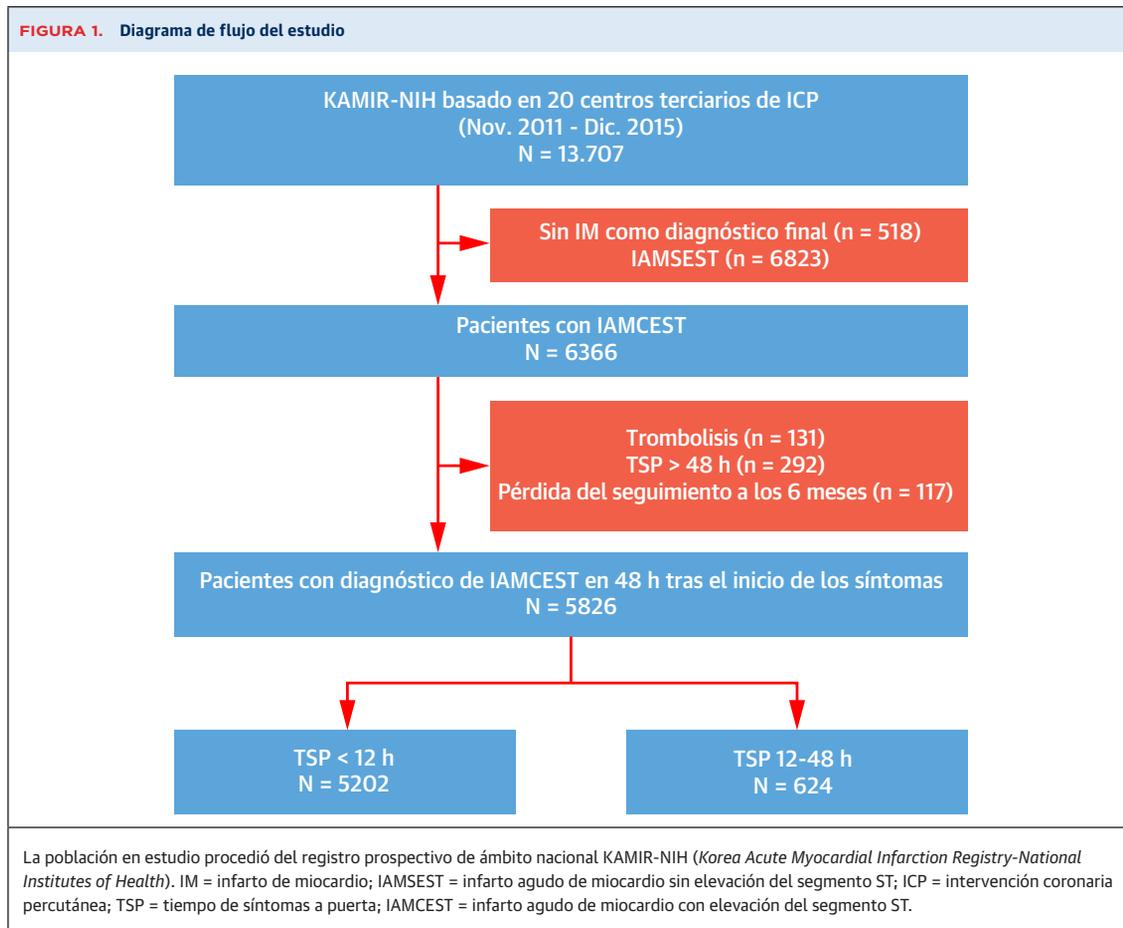
POBLACIÓN EN ESTUDIO. El KAMIR-NIH (*Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health*) es un registro de cohorte multicéntrico y prospectivo, de ámbito nacional, en el que se incluyó a pacientes consecutivos de 20 hospitales terciarios universitarios de Corea entre noviembre de 2011 y diciembre de 2015, y se diseñó para registrar los tratamientos utilizados y los resultados obtenidos en la práctica clínica real en pacientes con infarto agudo de miocardio (10). Los centros participantes disponen de instalaciones para la realización de ICP y de cirugía cardíaca en el propio centro (**Suplemento métodos**). Los datos correspondientes a las características clínicas, resultados analíticos y evolución clínica fueron extraídos *online* por un coordinador de investigación clínica adecuadamente formado. De entre los 13.707 pacientes incluidos en el registro KAMIR-NIH, se identificó a 6366 pacientes consecutivos diagnosticados de IAMCEST en las 48 h siguientes al inicio de los síntomas. Se excluyó a los pacientes que habían sido tratados con trombólisis, a los que tenían un tiempo de síntomas a puerta (TSP) > 48 h y a aquellos en los que se perdió el seguimiento a los 6 meses (**figura 1**). Por consiguiente, se analizó a un total de 5826 pacientes con IAMCEST (edad $62,6 \pm 12,7$ años; hombres, 78,2%) y se les clasificó en los grupos de presentación temprana (TSP < 12 h; n = 5202) o presentación tardía (TSP 12 a 48 h; n = 624). El porcentaje de pacientes en los que se dispuso del seguimiento a los 180 días (≥ 150 días) y a los 3 años (≥ 1005 días) fue del 98,0% (5826 de 5943) y del 90,6% (5386 de 5943), respectivamente. El presente estudio se llevó a cabo cumpliendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, y el protocolo de estudio del KAMIR-NIH fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA. La ICP se llevó a cabo según lo indicado en las guías estándares. Antes de la ICP, todos los pacientes recibieron dosis de

^aDepartment of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju, República de Corea; ^bDepartment of Cardiology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, República de Corea; ^cDepartment of Cardiology, Gyeongsang National University, School of Medicine, Jinju, República de Corea; ^dDepartment of Cardiology, Wonkwang University Hospital, Iksan, República de Corea; ^eDepartment of Cardiology, Pusan National University Hospital, Busan, República de Corea; ^fDepartment of Cardiology, Korea University Guro Hospital, Seúl, República de Corea; ^gDepartment of Cardiology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, República de Corea; y el ^hDepartment of Cardiology, Seoul Samsung Medical Center, Seúl, República de Corea.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 23 de noviembre de 2020; original revisado recibido el 26 de enero de 2021, aceptado el 18 de febrero de 2021.



carga de ácido acetilsalicílico (300 mg) y de un inhibidor de P2Y₁₂ (ticagrelor 180 mg; prasugrel 60 mg; o clopidogrel 300 a 600 mg). La elección de la vía de acceso para el cateterismo, los fármacos adyuvantes para respaldar la ICP y el uso de aspiración del trombo o de técnicas de imagen intravascular se dejaron al criterio del operador. Después de la ICP, los pacientes recibieron un tratamiento de por vida con ácido acetilsalicílico así como un inhibidor de P2Y₁₂ durante > 1 año, a menos que hubiera una razón inevitable para suspender la medicación antiagregante plaquetaria. La prescripción de medicaciones como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los betabloqueantes y las estatinas se realizó según lo indicado en las guías.

VARIABLES DE VALORACIÓN Y DEFINICIONES. Las variables de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa a los 180 días y a los 3 años, mientras que las variables de valoración secundarias fueron la mortalidad intrahospitalaria, los eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores (MACCE) (es decir, la combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, revascularización coronaria mediante ICP o cirugía de revascularización coronaria e

ictus no mortal), y cada uno de sus componentes a los 180 días y a los 3 años. La muerte por causas cardiacas se definió como cualquier muerte ocurrida en la que no hubiera una causa no cardiaca clara. Todos los eventos fueron identificados por un médico y confirmados por el investigador principal de cada hospital. La obtención de todos los datos corrió a cargo de coordinadores de investigación clínica adecuadamente formados, mediante el empleo de un formulario de recogida de datos *online* a través del sistema de gestión de investigación clínica y ensayos por Internet (iCReaT), un sistema de gestión de datos creado por los *Centers for Disease Control and Prevention* del Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea (iCReaT estudio número C110016). El IAMCEST se diagnosticó por la presencia de una elevación de nueva aparición del segmento ST de $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones contiguas ($\geq 0,2$ mV en las derivaciones V₂ a V₃) o un bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición con un aumento concomitante de las concentraciones de enzimas cardiacas (troponina I/T o fracción de marcadores bioquímicos como la creatinina). El ingreso fuera del horario laboral se definió como la llegada del paciente al hospital durante fines de semana, vaca-

TABLA 1. Signos clínicos y analíticos en la situación inicial según el tiempo de síntomas a puerta en los pacientes con IAMCEST				
	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Parámetros demográficos				
Edad, años	62,6 ± 12,7	62,2 ± 12,7	65,5 ± 13,1	< 0,001
Sexo masculino	4555 (78,2)	4126 (79,3)	429 (68,8)	< 0,001
Presentación inicial				
Ingreso fuera de horario laboral	3455 (59,3)	3169 (60,9)	286 (45,8)	< 0,001
Medio de llegada				
Visita directa	1633 (28,0)	1466 (28,2)	167 (26,8)	0,485
Servicio de emergencias médicas	1181 (20,3)	1136 (21,8)	45 (7,2)	< 0,001
Trasladado de otro hospital	3012 (51,7)	2600 (50,0)	412 (66,0)	< 0,001
Peso corporal, kg	66,4 ± 12,0	66,7 ± 11,9	64,1 ± 12,6	< 0,001
Tiempo de síntomas a puerta, min	131 (60-293)	120 (60-220)	1268 (927-1585)	< 0,001
Presión arterial sistólica, mm Hg	125,4 ± 31,8	125,4 ± 32,2	125,6 ± 28,0	0,901
Frecuencia cardíaca, latidos/min	76,8 ± 20,5	76,1 ± 20,4	82,7 ± 20,4	< 0,001
Clase de Killip al ingreso				
I	4464 (76,6)	4006 (77,0)	458 (73,4)	0,050
II	459 (7,9)	392 (7,5)	67 (10,7)	0,006
III	336 (5,8)	279 (5,4)	57 (9,1)	< 0,001
IV	567 (9,7)	525 (10,1)	42 (6,7)	0,009
Elevación del segmento ST anterior o BRI en la electrocardiografía	2902 (49,8)	2569 (49,4)	333 (53,4)	0,066
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	50,3 ± 10,4	50,7 ± 10,3	47,1 ± 11,0	< 0,001
Antecedentes patológicos				
Hipertensión	2717 (46,6)	2401 (46,2)	316 (50,6)	0,038
Diabetes mellitus	1441 (24,7)	1255 (24,1)	186 (29,8)	0,002
Infarto de miocardio previo o revascularización	533 (9,1)	472 (9,1)	61 (9,8)	0,616
Angina de pecho	381 (6,5)	340 (6,5)	41 (6,6)	1,00
Dislipidemia	625 (10,7)	560 (10,8)	65 (10,4)	0,844
Insuficiencia cardíaca	48 (0,8)	39 (0,7)	9 (1,4)	0,115
Enfermedad cerebrovascular	309 (5,3)	269 (5,2)	40 (6,4)	0,226
Fumador actual	2584 (44,4)	2341 (45,0)	243 (38,9)	0,005
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura	359 (6,2)	329 (6,3)	30 (4,8)	0,161
Perfiles analíticos				
Recuento leucocitario, × 10 ³ /ul	11,5 ± 4,1	11,5 ± 4,1	11,7 ± 4,1	0,205
Concentración de hemoglobina, g/dl	14,2 ± 2,0	14,2 ± 2,0	13,8 ± 2,1	< 0,001
Glucosa, mg/dl	179,0 ± 81,6	180,0 ± 81,5	170,9 ± 82,3	0,01
Creatinina, mg/dl	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,8	0,108
FGe (MDRD), ml/min/1,73 m ²	88,1 ± 41,5	88,3 ± 40,8	86,7 ± 46,4	0,413
Troponina I máxima (ng/ml)	76,5 ± 140,5	76,1 ± 125,3	79,1 ± 228,5	0,767
Colesterol total, mg/dl	181,2 ± 45,6	181,7 ± 45,6	177,0 ± 44,8	0,017
Triglicéridos, mg/dl	140,8 ± 124,6	143,6 ± 128,7	116,1 ± 77,5	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	42,5 ± 11,6	42,4 ± 11,6	43,4 ± 12,1	0,072
Colesterol LDL, mg/dl	114,2 ± 38,7	114,7 ± 38,7	110,3 ± 37,9	0,013
Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). No se dispuso de los valores de peso corporal en 211 casos, de la presión arterial sistólica en 21, de la frecuencia cardíaca en 21, de la fracción de eyección ventricular izquierda en 338, del recuento leucocitario en 7, de la hemoglobina en 7, de la glucosa en 224, de la creatinina en 7, de la troponina I máxima en 876, del colesterol total en 235, de los triglicéridos en 430, del colesterol HDL en 375 y del colesterol LDL en 741. *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, según proceda, y en un análisis de la varianza unidireccional de prueba de F o una prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas en las comparaciones de los grupos.				
FGe = filtración glomerular estimada; HDL = lipoproteínas de alta densidad; BRI = bloqueo de rama izquierda; LDL = lipoproteínas de baja densidad; MDRD = <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> ; TSP = tiempo de síntomas a puerta; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.				

ciones y turnos de noche (6 de la tarde a 8 de la mañana) en los días laborables. La estrategia de ICP primaria se definió como la realización de la intervención lo antes posible tras el diagnóstico de IAMCEST en la hospitalización índice. La intensidad de las estatinas se definió según indicado en la guía estadounidense para el control del colesterol (11). Los inhibidores de P2Y₁₂ potentes

utilizados fueron el ticagrelor y el prasugrel. Se consideró que la ICP había tenido éxito cuando la estenosis residual era < 30% y había un flujo final de grado II o III de *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se presentan mediante el número de casos y el porcentaje y

TABLA 2. Características angiográficas y de la intervención y tratamientos médicos según el tiempo de síntomas a puerta en pacientes con IAMCEST

	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Estrategia de ICP primaria	5496 (94,3)	4947 (95,1)	549 (88,0)	< 0,001
Coronariografía	5801 (99,6)	5185 (99,7)	616 (98,7)	0,002
Perfiles angiográficos y de la intervención	5801	5185	616	
Abordaje transradial†	1401 (24,7)	1271 (25,0)	130 (22,1)	0,140
Perfiles angiográficos de la lesión culpable‡				
Tronco coronario izquierdo	96 (1,7)	85 (1,7)	11 (1,9)	0,855
Arteria descendente anterior izquierda	2877 (50,7)	2553 (50,2)	324 (55,1)	0,029
Arteria circunfleja izquierda	533 (9,4)	487 (9,6)	46 (7,8)	0,190
Arteria coronaria derecha	2163 (38,2)	1956 (38,5)	207 (35,2)	0,131
Lesión de tipo B2/C de ACC/AHA‡	5042 (88,9)	4515 (88,9)	527 (89,6)	0,624
Enfermedad multivaso	2704 (46,6)	2409 (46,5)	295 (47,9)	0,529
Flujo TIMI antes de la intervención‡				
0	3675 (64,8)	3295 (64,8)	380 (64,6)	0,951
1	588 (10,4)	527 (10,4)	61 (10,4)	1
2	600 (10,6)	531 (10,5)	69 (11,7)	0,375
3	806 (14,2)	728 (14,3)	78 (13,3)	0,525
ICP	5667 (97,3)	5080 (97,7)	587 (94,1)	< 0,001
Tiempo de puerta a balón,§ min	59 (47-75)	59 (46-74)	65 (50-85)	< 0,001
Tiempo de síntomas a balón,§ min	201 (128-380)	184 (122-299)	1438 (1021-1788)	< 0,001
Uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa†	1227 (21,7)	1102 (21,7)	125 (21,3)	0,866
Aspiración de trombo†	2115 (37,3)	1904 (37,5)	211 (35,9)	0,495
Implante de stent‡	5312 (93,7)	4762 (93,7)	550 (93,5)	0,933
Stents farmacoactivos	5127 (91,0)	4607 (91,2)	520 (89,0)	0,098
Flujo TIMI después de la intervención‡				
0	22 (0,4)	14 (0,3)	8 (1,4)	< 0,001
1	35 (0,6)	28 (0,6)	7 (1,2)	0,111
2	203 (3,6)	172 (3,4)	31 (5,3)	0,027
3	5409 (95,4)	4867 (95,8)	542 (92,2)	< 0,001
ICP con éxito†	5581 (98,5)	5007 (98,6)	574 (97,8)	0,200
Ecografía intravascular durante la ICP†	1025 (18,1)	911 (17,9)	114 (19,4)	0,407
Tomografía de coherencia óptica durante la ICP†	118 (2,1)	103 (2,0)	15 (2,6)	0,487
Medicaciones al alta				
Ácido acetilsalicílico	5798 (99,5)	5175 (99,5)	623 (99,8)	0,358
Inhibidor de P2Y ₁₂	5680 (97,5)	5068 (97,4)	612 (98,1)	0,395
Clopidogrel	3647 (62,6)	3219 (61,9)	428 (68,6)	0,001
Inhibidor de P2Y ₁₂ potente	2033 (34,9)	1849 (35,5)	184 (29,5)	0,003
Betabloqueante	4836 (83,0)	4357 (83,8)	479 (76,8)	< 0,001
ECA o ARA-II	4513 (77,5)	4041 (77,7)	472 (75,6)	0,270
Estatina	5273 (90,5)	4720 (90,7)	553 (88,6)	0,103
Intensidad de estatinas				
Alta	1781 (30,6)	1605 (30,9)	176 (28,2)	0,190
Moderada	3400 (58,4)	3033 (58,3)	367 (58,8)	0,841
Baja	92 (1,6)	82 (1,6)	10 (1,6)	1
Anticoagulante oral	191 (3,3)	151 (2,9)	40 (6,4)	< 0,001

Los valores corresponden a n (%), n o mediana (rango intercuartílico). *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, según proceda, y en un análisis de la varianza unidireccional de prueba de F o una prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas en las comparaciones de los grupos. Valores no disponibles en † 134 casos. ‡ 132 casos. § 136 casos y || 166 casos, que fueron excluidos de los cálculos de porcentajes.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina II; ICP = intervención coronaria percutánea; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; otras abreviaturas como en la tabla 1.

se compararon utilizando la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se expresan en forma de media \pm DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) y se compararon con el empleo de un análisis de la varianza unidireccional o de la prueba de Kruskal-Wallis,

según procediera. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier de la mortalidad y los MACCE en los 2 grupos con el empleo de una prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariable utilizando un método escalonado retrógrado con la inclu-

TABLA 3. Resultados clínicos a los 180 días y a los 3 años según el tiempo de síntomas a puerta en pacientes con IAMCEST

	Total (n = 5826)	TSP < 12 h (n = 5202)	TSP 12-48 h (n = 624)	Valor de p*
Mortalidad intrahospitalaria	324 (5,6)	274 (5,3)	50 (8,0)	0,006
Resultados a 180 días				
Mortalidad total	422 (7,2)	355 (6,8)	67 (10,7)	< 0,001
Muerte de causa cardíaca	355 (6,1)	300 (5,8)	55 (8,8)	0,004
Muerte de causa no cardíaca	67 (1,2)	55 (1,1)	12 (1,9)	0,086
Infarto de miocardio	66 (1,1)	51 (1,0)	15 (2,4)	0,003
Intervención coronaria percutánea	128 (2,2)	112 (2,2)	16 (2,6)	0,605
Cirugía de bypass arterial coronario	5 (0,1)	5 (0,1)	0 (0,0)	0,959
Accidentes cerebrovasculares	26 (0,4)	21 (0,4)	5 (0,8)	0,276
Combinación de eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores	600 (10,3)	507 (9,7)	93 (14,9)	< 0,001
Resultados a 3 años				
Mortalidad total	654 (11,2)	553 (10,6)	101 (16,2)	< 0,001
Muerte de causa cardíaca	491 (8,4)	415 (8,0)	76 (12,2)	< 0,001
Muerte de causa no cardíaca	163 (2,8)	138 (2,7)	25 (4,0)	0,070
Infarto de miocardio	160 (2,7)	138 (2,7)	22 (3,5)	0,258
Intervención coronaria percutánea	479 (8,2)	434 (8,3)	45 (7,2)	0,371
Cirugía de bypass arterial coronario	20 (0,3)	18 (0,3)	2 (0,3)	1,000
Accidentes cerebrovasculares	115 (2,0)	100 (1,9)	15 (2,4)	0,506
Combinación de eventos adversos cardio-cerebrovasculares mayores	1233 (21,2)	1075 (20,7)	158 (25,3)	0,008

Los valores corresponden a n (%). *Los valores de p se basan en la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera, para las comparaciones de los grupos.
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

sión de las variables iniciales con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariable y de cualquier otra variable inicial que se considerara de interés clínico según lo indicado por la literatura publicada anteriormente, y concretamente de las siguientes: edad, sexo, ingreso fuera del horario laboral, llegada a través del servicio de emergencias médicas, peso corporal, clase de Killip, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, elevación del segmento ST anterior o bloqueo de rama izquierda del haz, diabetes mellitus, hipertensión, angina de pecho previa, infarto de miocardio o revascularización previos, TSP, anemia, aclaramiento de creatinina, fracción de eyección ventricular izquierda, colesterol total, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, tabaquismo actual, insuficiencia cardíaca previa, accidente cerebrovascular previo y estrategia de no utilización de ICP primaria. Se incluyeron en el análisis multivariable las siguientes variables en las que había algunos valores no disponibles: hemoglobina (n = 7), aclaramiento de creatinina (n = 7), presión arterial sistólica (n = 21), frecuencia cardíaca (n = 21), peso corporal (n = 211), colesterol total (n = 235) y fracción de eyección ventricular izquierda (n = 338). Los valores no disponibles se imputaron con el método de imputación múltiple utilizando el paquete informático “mice” del programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) (12). Se evaluó el

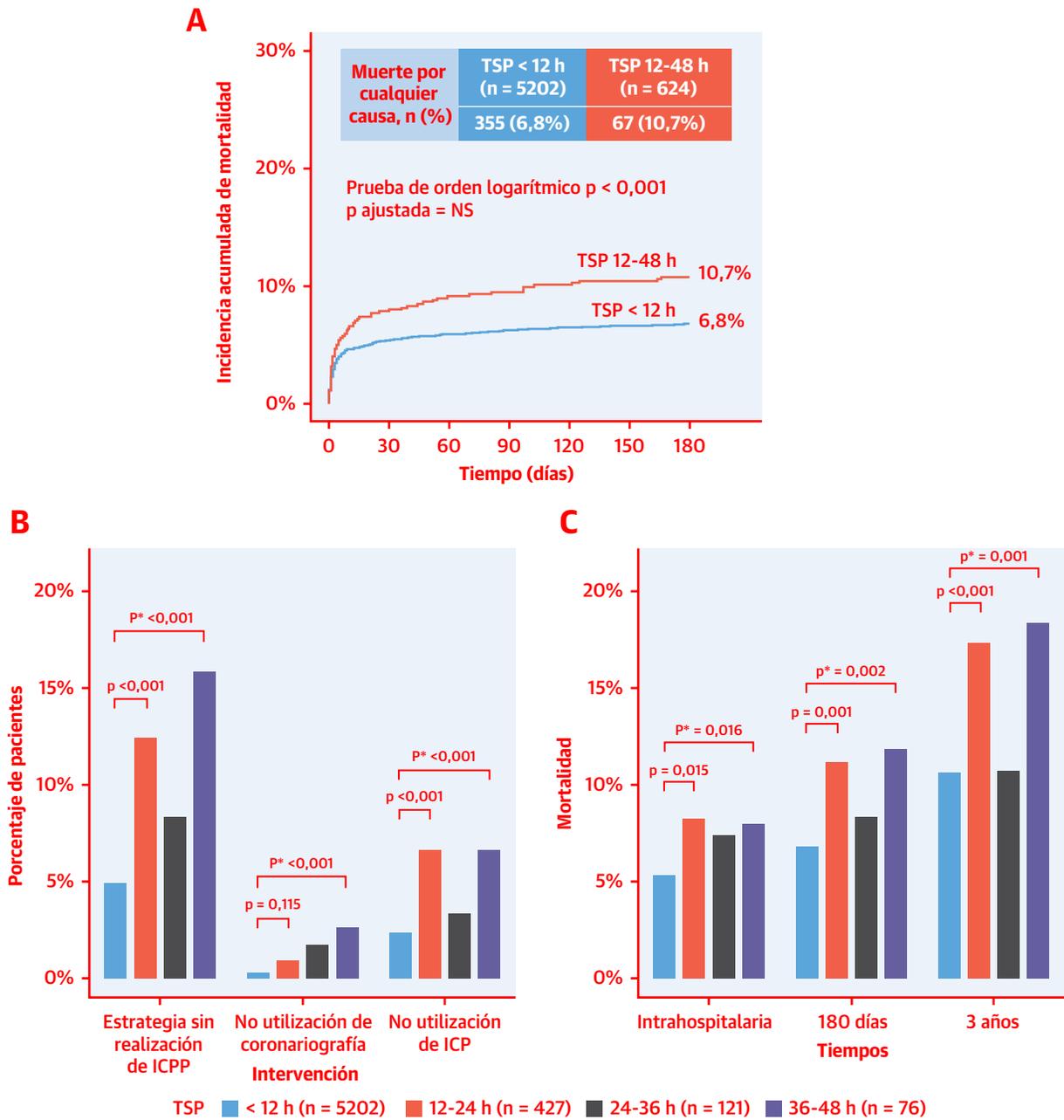
supuesto de proporcionalidad mediante gráficos de log-menos-log. Se verificó el supuesto de linealidad mediante la suma acumulada de residuos con estrategia de martingala (*martingale*). La colinealidad en las pruebas diagnósticas se evaluó mediante el empleo del factor de inflación de la varianza y un análisis de sistema de valor propio (*eigensystem*) entre las variables incluidas en el análisis de regresión de Cox multivariable. Como resultado de este análisis, las variables continuas, excepto la edad y la fracción de eyección ventricular izquierda se convirtieron a variables cualitativas. Se consideró que un valor de p bilateral $p < 0,05$ indicaba una significación estadística, y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático R versión 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LA INTERVENCIÓN EN LA SITUACIÓN INICIAL.

Los datos clínicos y analíticos obtenidos en la situación inicial en los pacientes con una presentación temprana (< 12 h) y tardía (12 a 48 h) se resumen en la **tabla 1**. En total, 624 (10,7%) de los 5826 pacientes a los que se diagnosticó un IAMCEST en un plazo de 48 h tras el inicio de los síntomas acudieron ≥ 12 h después del inicio de los síntomas. Los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h, n = 624) tenían mayor edad; una mayor frecuencia de mujeres; una menor probabilidad de ingreso fuera del horario laboral; una menor frecuencia de obesidad; y una mayor probabilidad de presentar una frecuencia cardíaca alta, una fracción de eyección ventricular izquierda baja, una concentración de hemoglobina baja y una concentración de colesterol baja, en comparación con los pacientes con una presentación temprana (< 12 h, n = 5202). Además, tenían una mayor probabilidad de presentar antecedentes de diabetes y de tener una clase de Killip II o III en la situación inicial, pero era menos probable que tuvieran una clase de Killip IV en la situación inicial. Las características de la coronariografía y de la intervención, así como los tratamientos médicos utilizados, se enumeran en la **tabla 2**. Los pacientes con una presentación tardía mostraron una menor probabilidad de que se les practicara una ICP primaria (88,0% frente a 95,1%; $p < 0,001$), una coronariografía (98,7% frente a 99,7%; $p = 0,002$) y una ICP (94,1% frente a 97,7%; $p < 0,001$); sin embargo, en casi todos los pacientes (5801 de 5826 [99,6%]) se llevó a cabo una coronariografía. En los pacientes con una presentación tardía hubo una mayor probabilidad de que la arteria responsable fuera la arteria descendente anterior izquierda y una menor probabilidad de que hubiera un flujo de grado TIMI III después de la intervención; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el flujo TIMI previo a la intervención entre los 2 grupos. Los datos corres-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Datos de la práctica clínica real de los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de Corea

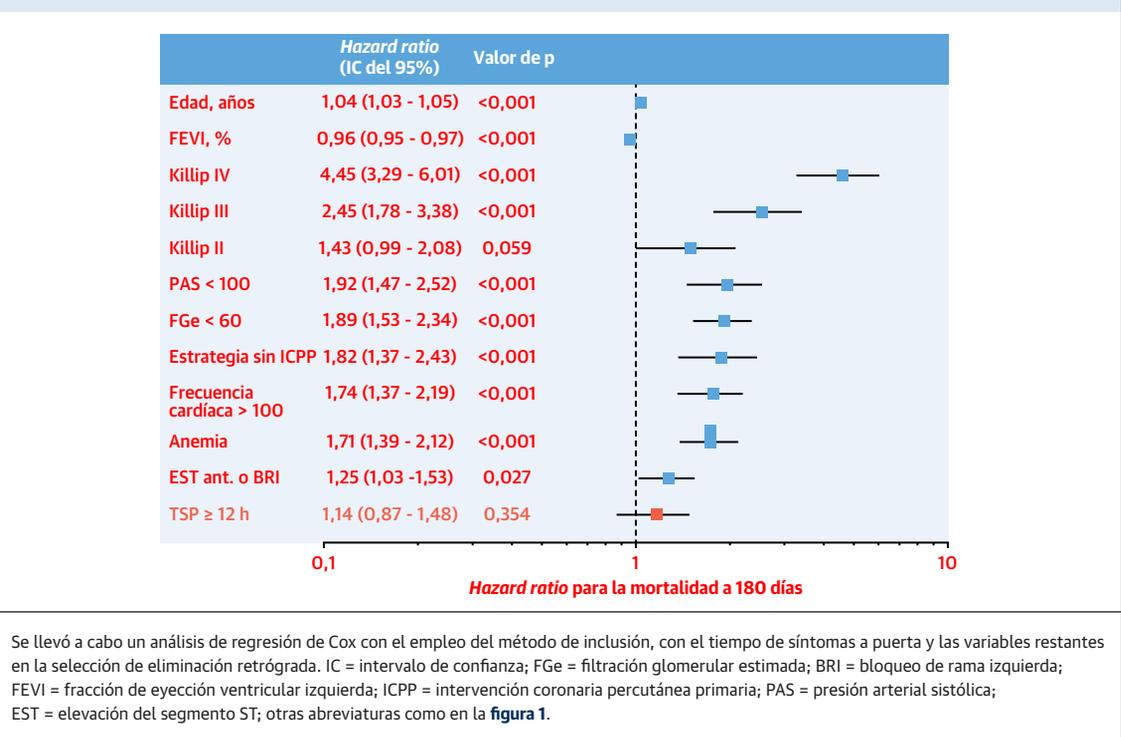


Cho, K.H. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1859-70.

(A) Incidencia acumulada de mortalidad a lo largo de 180 días en pacientes con un tiempo de síntomas a puerta (TSP) < 12 h frente a los pacientes con un tiempo de 12 a 48 h. Uso de intervenciones invasivas (B) y tasas de mortalidad durante un seguimiento de 3 años (C) según los intervalos de 12 h del TSP (<12, 12 a 24, 24 a 36 y 36 a 48 h). *Valor de p para la tendencia lineal en los 4 grupos para cada intervención y variable de valoración.

pondientes a la realización de la ICP, incluidos los de la estrategia de ICP, el tiempo de puerta a balón y las razones por las que no se realizó una ICP, se presentan en el Suplemento tabla 1. En los pacientes con una presentación tar-

día fue más probable el tratamiento con anticoagulantes orales y lo fue menos el empleo de inhibidores de P2Y₁₂ potentes y de betabloqueantes como medicaciones utilizadas durante la hospitalización.

FIGURA 2. Valores pronósticos ajustados de las variables para la mortalidad a 180 días

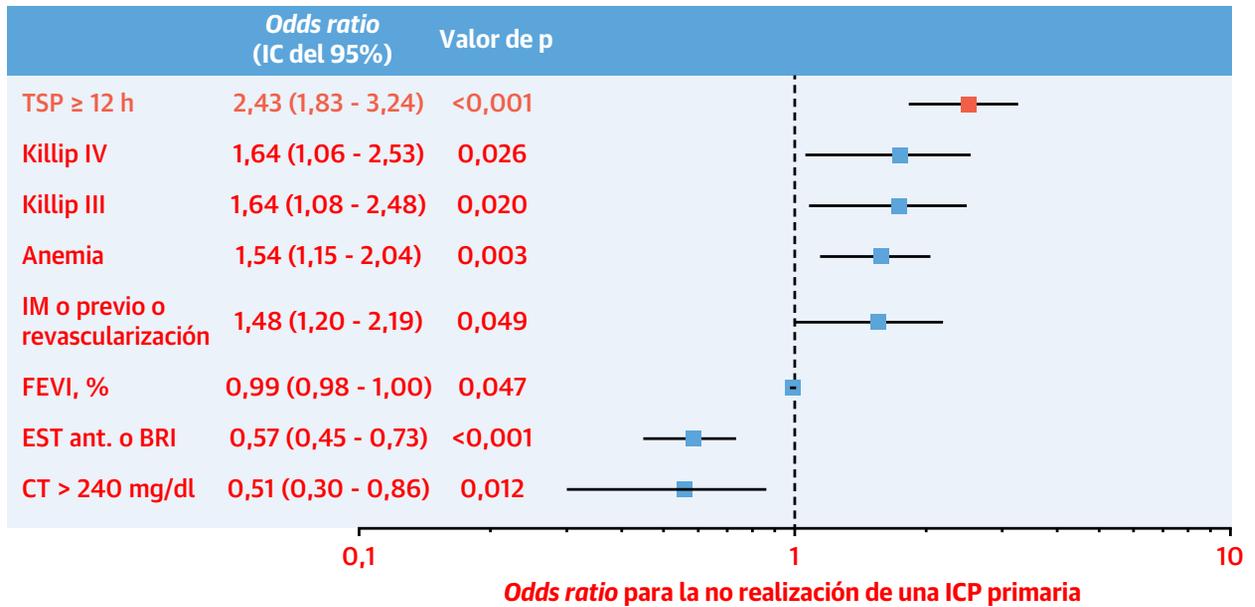
RESULTADOS CLÍNICOS. Los resultados clínicos se evaluaron durante un periodo de hasta 3 años (1095 días; RIC: 1048 a 1095 días). Se produjo la muerte en el 5,6% (324 de 5826), 7,2% (422 de 5826) y 11,2% (654 de 5826) de los pacientes durante el periodo de estancia en el hospital, en un plazo de 180 días y en un plazo de 3 años, respectivamente. Las complicaciones intrahospitalarias observadas en los 2 grupos se presentan en el **Suplemento tabla 2**. En los pacientes con una presentación tardía, los resultados clínicos fueron peores que los de los pacientes con una presentación temprana (8,0% frente a 5,3% para la mortalidad intrahospitalaria; $p = 0,006$; 10,7% frente a 6,8% para la mortalidad a 180 días; y 16,2% frente a 10,6% para la mortalidad a 3 años; $p < 0,001$ con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) en todos los casos), y estos resultados se debieron principalmente a las diferencias en las muertes de causa cardíaca (**tabla 3, ilustración central A, Suplemento figura 1**). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a los MACCE durante 3 años se muestran en el **Suplemento figura 2**. En las figuras 3 y 4 del **Suplemento** se muestran las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la mortalidad a lo largo de 180 días en diversos subgrupos de alto riesgo y subgrupos definidos según la arteria responsable del infarto.

TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA PRESENTACIÓN TARDÍA. En el análisis de regresión de Cox multivariable, la presentación después de ≥ 12 tras el inicio de los

síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (*hazard ratio* [HR] ajustada: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87 a 1,48; $p = 0,354$), mientras que la “estrategia de no utilización de ICP primaria” sí mostró una asociación significativa con la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (HR ajustada: 1,82; IC del 95%: 1,37 a 2,43; $p < 0,001$) (**figura 2**). El valor pronóstico de las variables respecto a la mortalidad a 180 días y a los 3 años en el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariable y multivariable se muestra en el **Suplemento tablas 3 y 4** respectivamente. En el análisis de regresión de Cox multivariable aplicado para evaluar los factores correlacionados con la mortalidad a 180 días en los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria ($n = 5496$), la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días después de un IAMCEST (**Suplemento tabla 5**).

INTERVENCIONES Y RESULTADOS CLÍNICOS SEGÚN EL TSP EN INTERVALOS DE 12 HORAS. En la evaluación de los factores correlacionados con la no realización de una ICP primaria en los pacientes con IAMCEST utilizando un análisis de regresión de Cox multivariable, la presentación tardía mostró una asociación intensa con la no realización de una ICP primaria (HR ajustada: 2,43; IC del 95%: 1,83 a 3,24; $p < 0,001$) (**figura 3**). Se examinó

FIGURA 3. Factores independientes para no realizar una ICP primaria en los pacientes con IAMCEST



Se realizó un análisis de regresión de Cox con el empleo del método de eliminación retrógrado. CT = colesterol total; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

la realización de la intervención y la mortalidad en relación con el TSP expresado en intervalos de 12 h (< 12, 12 a 24, 24 a 36 y 36 a 48 h) (ilustración central B y C). El uso de técnicas de intervención invasivas se redujo bruscamente entre el primer intervalo de 12 h (< 12 h) y el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) (la “estrategia de no utilización de ICP primaria” aumentó del 4,9% al 12,4%, y la “no utilización de ICP” pasó del 2,3% al 6,6%; $p < 0,001$ en ambos casos). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa ni una tendencia lineal en el uso de las técnicas de intervención invasivas entre el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) y el cuarto intervalo de 12 h (36 a 48 h) (con un paso del 12,4% al 8,3% y al 15,8% de uso de la “estrategia de no utilización de ICP primaria”; $p = 0,260$, p para la tendencia = 0,835; y un paso del 6,6% al 3,3% y la 6,6% de la “no utilización de ICP”; $p = 0,396$, p para la tendencia = 0,596). Además, las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primer intervalo de 12 h y el segundo intervalo de 12 h (con un paso del 5,3% al 8,2% en la mortalidad intrahospitalaria, del 6,8% al 11,2% en la mortalidad a 180 días, y del 10,6% al 17,3% en la mortalidad a 3 años; $p < 0,05$ en todos los casos). No obstante, no se observaron diferencias significativas ni tendencias lineales en las tasas de mortalidad entre el segundo intervalo de 12 h y el cuarto intervalo de 12 h (con un paso del 8,2% al 7,4% y al 7,9% en la mortalidad intrahospitalaria; $p = 0,963$, p para la tendencia = 0,854; del 11,2% al 8,3% y al 11,8% en la mortalidad a 180 días; $p = 0,612$, p para la tenden-

cia = 0,808; y del 17,3% al 10,7% y al 18,4% en la mortalidad a 3 años, $p = 0,189$, p para la tendencia = 0,621).

DISCUSIÓN

En un amplio registro prospectivo de ámbito nacional de Corea, los pacientes con IAMCEST con una presentación tardía fueron de mayor edad; con una mayor frecuencia de mujeres y una mayor probabilidad de tener antecedentes de diabetes, frecuencia cardiaca alta, fracción de eyección ventricular izquierda baja y una clase de Killip II o III en la situación inicial; y mostraron una menor probabilidad de tener una clase de Killip inicial de IV, en comparación con los pacientes con una presentación temprana. Además, fue menos probable que se les practicara una ICP primaria, una coronariografía o una ICP, y los resultados clínicos hasta los 3 años fueron notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana. Tras aplicar un ajuste respecto a las variables iniciales, la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con un aumento de la mortalidad después del IAMCEST. Se observaron diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST diagnosticado en < 48 h tras el inicio de los síntomas con una presentación en el primer intervalo de 12 h de TSP (< 12 h) y los que acudieron en el segundo intervalo de TSP (12 a 24 h). Hasta donde nosotros sabemos,

este es el estudio observacional más amplio realizado hasta el momento para investigar, en la práctica clínica real, las características de los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en comparación con las de los pacientes con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas), según la clasificación recomendada por las guías recientes, en un grupo no seleccionado de pacientes con IAMCEST en la era actual de la ICP.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y EVIDENCIAS SOBRE LA ESTRATEGIA DE ICP EN EL IAMCEST CON PRESENTACIÓN TARDÍA.

Se han llevado a cabo varios ensayos en los que se ha investigado la repercusión de una ICP primaria en pacientes con IAMCEST con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas) (13). No obstante, los datos disponibles sobre los efectos positivos de una estrategia de ICP primaria en los resultados clínicos del IAMCEST en pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) no son suficientes. Schömig *et al.* (14,15) realizaron el primer ensayo controlado y aleatorizado en 365 pacientes con IAMCEST de los años 2001 a 2004 y pusieron de manifiesto que una estrategia invasiva basada en el implante de *stents* coronarios y el uso de abciximab adyuvante reducía el tamaño del infarto y la mortalidad a 4 años en los pacientes con IAMCEST sin síntomas persistentes que acudían a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas. Con el empleo de tomografía computarizada por emisión monofotónica para evaluar la perfusión miocárdica, Busk *et al.* (16) analizaron a 396 pacientes de un único centro danés de gran volumen a los que se diagnosticó un IAMCEST entre 30 min y 72 h después del inicio de los síntomas y observaron que podía conseguirse salvar una cantidad sustancial de miocardio mediante una ICP primaria realizada después del límite de 12 h, incluso en el caso de que la arteria responsable del infarto estuviera ocluida por completo. Gierlotka *et al.* (17) evaluaron a un total de 2036 pacientes con IAMCEST del registro de Polonia, con una presentación entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas, y observaron que el abordaje invasivo (realización de coronariografía a las 12 a 24 h del inicio de los síntomas) se asociaba a unos resultados clínicos a los 12 meses significativamente mejores que los del abordaje conservador (tratamiento no invasivo o realización de una coronariografía > 24 h después del inicio de los síntomas) tras aplicar un ajuste multivariable y un emparejamiento mediante puntuación de propensión, con un riesgo relativo de 0,73. Basándose en lo indicado por estos estudios, la guía estadounidense publicada en 2013 consideró que la ICP primaria era una estrategia razonable para los pacientes con IAMCEST si había signos clínicos y/o electrocardiográficos de una isquemia persistente entre 12 y 24 h después del inicio de los sín-

tomos (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (5). La guía europea publicada en 2017 consideró que la estrategia de ICP primaria estaba indicada en presencia de síntomas persistentes que sugirieran isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias con peligro para la vida, en los pacientes en los que el tiempo transcurrido tras el inicio de los síntomas fuera > 12 h (Clase de la recomendación: I; nivel de la evidencia: C), y que debía considerarse la posible conveniencia de una estrategia de ICP primaria en los pacientes que acudían a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas (clase de la recomendación: IIa; nivel de la evidencia: B) (6).

SALVACIÓN DE MIOCARDIO EN EL IAMCEST MEDIANTE ICP EN PACIENTES CON PRESENTACIÓN TARDÍA.

Varios estudios han utilizado las exploraciones de imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica o de cardiiorresonancia magnética para examinar el miocardio afectado por el infarto e investigar los posibles efectos beneficiosos de la ICP en pacientes con IAMCEST, incluidos los pacientes con una presentación tardía (16,18,19). Busk *et al.* (16) analizaron los resultados de la tomografía computarizada por emisión monofotónica realizada en 396 pacientes con IAMCEST y demostraron que en los pacientes con una presentación tardía (12 a 72 h después del inicio de los síntomas), el índice de salvación de miocardio (es decir, la proporción de área en riesgo salvada) era inferior a la observada en los pacientes con una presentación temprana (48% [RIC: 23% a 73%] frente a 57% [RIC: 42% a 86%]; $p = 0,003$); sin embargo, se observó una salvación sustancial de miocardio (> 50% del área en riesgo) en el 41% de los pacientes con presentación tardía a pesar de la oclusión total de la arteria del infarto. Estos autores observaron también que el tamaño final del infarto y el índice de salvación mostraban una correlación débil con la duración de los síntomas (valor de $R^2 < 0,10$). Stiermaier *et al.* (20) compararon 2 cohortes (presentación temprana [< 12 h tras el inicio de los síntomas] y presentación tardía [12 a 48 h tras el inicio de los síntomas]) en 186 pacientes con IAMCEST emparejados según el área en riesgo identificada en las imágenes de cardiiorresonancia magnética y demostraron que la salvación de miocardio (área en riesgo menos tamaño del infarto) fue significativamente inferior en los pacientes con presentación tardía en comparación con los pacientes con una presentación temprana. No obstante, fue posible salvar > 25% del área en riesgo en los pacientes con una presentación tardía. Nepper-Christensen *et al.* (21) han analizado recientemente a un total de 865 pacientes con IAMCEST (807 pacientes con una presentación en < 12 h y 58 pacientes con una presentación entre las 12 y las 72 h) en los que se realizaron exploraciones de imagen con cardiiorresonancia magnética inmediatamente después de la ICP índice y luego al

cabo de 3 meses; estos autores observaron que un 65% de los pacientes con una presentación tardía alcanzaron una salvación sustancial de miocardio de $\geq 0,50$.

TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA PRESENTACIÓN TARDÍA EN EL IAMCEST. Los datos de la práctica clínica real existentes sobre la presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en pacientes con IAMCEST no seleccionados son limitados. La evidencia obtenida en la práctica clínica real no solo permite abordar cuestiones que no se han examinado claramente en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que también aporta información sobre la manera en la que factores como el contexto clínico y las características de los sistemas de asistencia sanitaria y de quienes la prestan pueden influir en los efectos y los resultados del tratamiento (9,22). Teóricamente, los pacientes con una presentación tardía tras un IAMCEST pueden tener una peor evolución clínica, asociada a un infarto más extenso e irreversible; sin embargo, son pocos los datos existentes que indican una correlación intensa entre el TSP y los resultados clínicos. Schömig *et al.* (1) analizaron los resultados de la coronariografía en las cohortes de 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se evaluó la reperusión mecánica y se observó que la proporción de oclusión coronaria total se redujo de un 66,2% en los pacientes con una presentación temprana (< 12 h tras el inicio de los síntomas) a un 49,5% en los pacientes con una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) en el IAMCEST. En consecuencia, cabría plantear la hipótesis de que en los pacientes con una presentación tardía se hubiera retrasado la solicitud de atención médica porque los síntomas fueran menos importantes y se asociaran a formas más leves de isquemia: esto es lo que se denomina “hipótesis de presentación tardía de pacientes más leves”. Sin embargo, en la presente cohorte de pacientes con IAMCEST no seleccionados, los valores máximos de troponina y la proporción de oclusión coronaria total fueron similares en los pacientes con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía. Varios estudios han evaluado la repercusión de los indicadores del retraso del tratamiento en los resultados clínicos en los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria y han mostrado resultados poco uniformes (Suplemento tabla 6). En un amplio estudio observacional de 27.080 pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria se demostró que un aumento del tiempo de puerta a balón para la ICP primaria se asociaba de manera independiente a un incremento de la mortalidad, mientras que no ocurría así con el aumento del tiempo de síntomas a balón (23). Los resultados de este estudio se explicaron por el “efecto de cohorte de supervivientes” según el cual los pacientes con una presentación tardía han sobrevivido ya al período de máximo riesgo de muerte. En un reciente estudio obser-

vacional de 865 pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria se observó que el área bajo la curva del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la ICP tenía poco valor (0,58; IC del 95%: 0,53 a 0,63) como predictor de un índice de salvación de miocardio $\geq 0,50$ (21). En cambio, un reciente estudio observacional realizado en 1372 pacientes con IAMCEST no seleccionados demostró que la presentación tardía (> 12 h tras el inicio de los síntomas) se asociaba de manera independiente a la mortalidad intrahospitalaria (2). En el presente registro de ámbito nacional de Corea, con un total de 5826 pacientes con IAMCEST no seleccionados que acudieron en un plazo de 48 h tras el inicio de los síntomas, los pacientes con una presentación tardía mostraron una mayor probabilidad de presentar una clase de Killip II o III en la situación inicial, pero fue menos probable que tuvieran una clase de Killip IV, lo cual sugiere que una parte considerable de los pacientes con una presentación tardía y una clase de Killip IV habrán fallecido antes de llegar al hospital. Aunque los pacientes con una presentación tardía tuvieron unos resultados clínicos hasta los 3 años notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana, la presentación tardía no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad a 180 días tras el IAMCEST en el análisis de regresión de Cox multivariable. Además, el área bajo la curva del TSP tuvo poco valor (0,54; IC del 95%: 0,51 a 0,57) como predictor de la mortalidad a 180 días. Estos resultados pueden explicarse recurriendo al “efecto de cohorte de supervivientes” más que a la “hipótesis de presentación tardía de pacientes más leves” en esta cohorte, a la vista de las características iniciales y angiográficas de los pacientes con una presentación tardía tras el IAMCEST.

PRÁCTICA CLÍNICA Y RESULTADOS CLÍNICOS EN LOS PACIENTES CON UNA PRESENTACIÓN TARDÍA EN EL IAMCEST.

Hay pocos datos publicados que hayan evaluado la relación entre la práctica clínica y los resultados clínicos en los pacientes con una presentación tardía en poblaciones no seleccionadas de pacientes con IAMCEST en vez de en pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria. Dos estudios de observación pequeños realizados en pacientes con IAMCEST no seleccionados mostraron que en los que tenían una presentación tardía era menos probable el empleo de tratamientos de intervención y médicos (2,3). En el presente estudio, la presentación tardía se asoció de manera independiente a la no realización de una ICP en los pacientes con IAMCEST. El uso de técnicas de intervención invasivas, incluida la estrategia de ICP primaria y la ICP, se redujo bruscamente entre el primer intervalo de TSP de 12 h (< 12 h) y el segundo intervalo de TSP de 12 h (12 a 24 h); sin embargo, no hubo una diferencia significativa ni una tendencia lineal entre el segundo intervalo de 12 h (12 a 24 h) y el cuarto intervalo

de 12 h (36 a 48 h). De igual modo, las tasas de mortalidad mostraron un aumento brusco entre el primer intervalo de 12 h y el segundo intervalo de 12 h, sin que se observara una diferencia significativa ni una tendencia lineal en las tasas de mortalidad entre el segundo y el cuarto intervalos de 12 h. Estos resultados sugieren que el patrón de práctica clínica de las intervenciones invasivas podría empeorar los resultados clínicos de IAMCEST en los pacientes con una presentación tardía, si bien este estudio no permite abordar de manera adecuada la cuestión de si la ICP primaria es o no es beneficiosa en todos los pacientes con IAMCEST que tienen una presentación tardía, debido a la falta de un grupo control.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, los hospitales que aportaron datos a la base de datos del estudio KAMIR-NIH tendieron a ser centros con un volumen de pacientes superior al de la mayoría de los hospitales. Por consiguiente, las tasas de mortalidad y los patrones de uso de tratamientos en la práctica clínica podrían no ser generalizables a todos los hospitales que tratan a pacientes con IAMCEST. En segundo lugar, aunque se incluyó información relativa a las estrategias de ICP y sobre las razones por las que no se realizó la ICP en los pacientes seleccionados, el registro no dispuso de datos específicos, como los signos/síntomas de isquemia persistente manifiesta y las limitaciones de los recursos hospitalarios en cuanto al motivo por el que no se asignó la realización de una ICP primaria a pacientes seleccionados. Aunque la guía europea reciente publicada en 2017 recomendó considerar la posible conveniencia de un empleo sistemático de la ICP primaria en los pacientes con un IAMCEST estable que acuden a las 12 a 48 h del inicio de los síntomas, la evidencia en la que esto se basaba incluía tan solo los datos de 1 ensayo controlado y aleatorizado de 365 pacientes con IAMCEST de los años 2001 a 2004, en el que se comparó una estrategia invasiva con una estrategia de tratamiento conservador, y no la ICP primaria con una ICP más tardía. Además, la estrategia de ICP primaria se recomienda en la guía en presencia de síntomas persistentes que sugieran isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias con peligro para la vida, en los pacientes en los que el tiempo transcurrido tras el inicio de los síntomas sea > 12 h; sin embargo, el nivel de la evidencia no es alto. Este nivel de evidencia bajo puede contribuir a producir las bajas tasas de uso de intervenciones invasivas en los pacientes con una presentación tardía, en comparación con las observadas en los pacientes con una presentación temprana. En tercer lugar, utilizamos un ajuste para 23 variables de riesgo; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de factores de confusión residuales debidos a variables no medidas, como el sistema de atención médica previa al hospital. Por último, en el presente estudio no se dispuso de información sobre el uso de medicamentos

en puntos temporales específicos ni sobre la adherencia a la medicación en el período de seguimiento o las razones por las que los fármacos elegidos se usaron con una frecuencia diferente en los pacientes con una presentación tardía o una presentación temprana.

CONCLUSIONES

En un amplio registro de ámbito nacional de Corea, los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía (12 a 48 h tras el inicio de los síntomas) tuvieron unos resultados clínicos a los 3 años notablemente peores que los de los pacientes con una presentación temprana, mientras que la presentación después de ≥ 12 h tras el inicio de los síntomas no mostró una asociación independiente con el aumento de la mortalidad después del IAMCEST. Se observaron diferencias pronunciadas e inversas en el uso de técnicas de intervención invasivas y en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IAMCEST diagnosticado en < 48 h tras el inicio de los síntomas con una presentación en el primer intervalo de 12 h de TSP (< 12 h) y los que acudieron en el segundo intervalo de TSP (12 a 24 h), lo cual indica que el patrón de práctica clínica respecto a las intervenciones invasivas podría afectar a los resultados clínicos de los pacientes con una presentación tardía tras sufrir un IAMCEST. Estos resultados obtenidos en la práctica clínica real sugieren que, mientras no se disponga de nuevos estudios, es necesario un abordaje multidisciplinario para identificar a los pacientes con IAMCEST y una presentación tardía en los que pueda aportar un beneficio el empleo de técnicas de intervención invasivas.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a los pacientes y los investigadores que participaron en este registro. Los autores agradecen también a Min-Ho Shin, PhD (Chonnam National University Medical School) el apoyo estadístico. El presente estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la declaración STROBE.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este trabajo fue financiado por Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention (2016-ER6304-02) y fue respaldado por el Chonnam National University Hospital Biomedical Research Institute (BCRI-20075). Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Myung Ho Jeong, Principal Investigator of Korea Acute Myocardial Infarction Registry, Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, República de Corea. Correo electrónico: myungho@chollian.net. Twitter: @KyungHoonCho82.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: En un registro prospectivo de ámbito nacional de Corea, la supervivencia a 6 meses y a 3 años después de un IAMCEST se redujo notablemente en los pacientes que acudieron en un plazo de 12 a 24 h tras el inicio de los síntomas, en comparación con los pacientes con una presentación más temprana. Esto fue paralelo a las diferencias de

frecuencia de uso de la revascularización percutánea primaria entre los pacientes con una presentación temprana y los pacientes con una presentación tardía.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos esfuerzos para mejorar las estrategias de tratamiento de los pacientes que acuden de forma tardía tras el inicio de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

- Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1900-7.
- Cerrato E, Forno D, Ferro S, Chinaglia A. Characteristics, in-hospital management and outcome of late acute ST-elevation myocardial infarction presenters. *J Cardiovasc Med* 2017;18:567-71.
- McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: Predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:156-9.
- Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in late-onset STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997- 2017. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:741-8.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
- EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72.
- Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014;110:551-5.
- Kim JH, Chae SC, Oh DJ, et al. Multicenter cohort study of acute myocardial infarction in Korea - interim analysis of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health Registry. *Circ J* 2016;80:1427-36.
- Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- Yucel RM. State of the multiple imputation software. *J Stat Softw* 2011;45. v45/i01.
- Boersma E, for the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27:779-88.
- Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301:487-8.
- Busk M, Kalltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30:1322-30.
- Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-8.
- Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
- Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfusion myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2470-9.
- Stiermaier T, Eitel I, de Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1571-9.
- Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit from reperfusion with primary percutaneous coronary intervention beyond 12 hours of symptom duration in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006842.
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
- Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.

PALABRAS CLAVE intervención coronaria percutánea, registros, República de Corea, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

APÉNDICE Consúltense el apartado de Métodos ampliado y las figuras y tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.