

# Determinantes de insuficiencia cardíaca tardía postinfarto de miocardio: resultados del estudio GISSI Prevenzione

Alejandro Macchia<sup>a</sup>, Giacomo Levantesi<sup>a</sup>, Rosa M. Marfisi<sup>a</sup>, Maria G. Franzosi<sup>b</sup>, Aldo P. Maggioni<sup>c</sup>, Gian L. Nicolosi<sup>d</sup>, Carlo Schweiger<sup>e</sup>, Luigi Tavazzi<sup>f</sup>, Gianni Tognoni<sup>a</sup>, Franco Valagussa<sup>g</sup> y Roberto Marchioli<sup>a</sup>, en representación de los investigadores del estudio GISSI\* (Grupo Italiano para el Estudio de la Supervivencia en el Infarto de Miocardio) Prevenzione

<sup>a</sup>Departamento de Farmacología Clínica y Epidemiología. Consorzio Mario Negri Sud. Santa Maria Imbaro. Italia.

<sup>b</sup>Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Mario Negri. Milán. Italia.

<sup>c</sup>Centro Studi ANMCO. Florencia. Italia.

<sup>d</sup>Ospedale S. Maria Degli Angeli. Pordenone. Italia.

<sup>e</sup>Hospital Civile. Presidio di Riabilitazione. Passirana di Rho. Milán. Italia.

<sup>f</sup>IRCCS Policlinico San Matteo. Pavia. Italia.

<sup>g</sup>Ospedale San Gerardo. Monza. Italia.

**Introducción y objetivos.** La mejoría pronóstica de la etapa inicial del infarto conlleva un mayor número de complicaciones a largo plazo. Entre éstas destaca la insuficiencia cardíaca tardía (ICT). Los factores relacionados con la ICT no son del todo conocidos. El objetivo es determinar qué factores pronósticos se relacionan con la ICT y cuál es la supervivencia de estos pacientes.

**Pacientes y método.** El estudio GISSI Prevenzione fue multicéntrico, abierto, aleatorizado y se estudió a 11.323 pacientes postinfarto reciente (< 3 meses) de bajo riesgo (NYHA ≤ II) para evaluar la eficacia del tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados, vitamina E, ambos o ninguno. Para este análisis se excluyó a los pacientes con insuficiencia cardíaca durante el ingreso y a aquellos sin determinación de la fracción de eyección (FE) (n = 2.908). La ICT se definió previamente como la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca. La predicción de riesgo se realizó con el modelo de Cox ajustado por diversas covariables.

**Resultados.** Se incluyó a 8.415 pacientes. Durante 3,5 años de seguimiento, 192 pacientes (2,3%) desarrollaron ICT. Variables fácilmente asequibles permiten predecir el riesgo de ICT: edad (por año), riesgo relativo [RR] = 1,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-1,09, FE (por

cada 1% de incremento, RR = 0,96; IC del 95%, 0,94-0,97), frecuencia cardíaca  $\geq 74$  lat/min (RR = 1,62; IC del 95%, 1,21-2,16), recuento de leucocitos  $\geq 8.900$ /ml (RR = 1,42; IC del 95%, 1,05-1,94), diabetes (RR = 1,62; IC del 95%, 1,17-2,24), hipertensión (RR = 1,76; IC del 95%, 1,33-2,34), vasculopatía periférica (RR = 2,11; IC del 95%, 1,32-3,37) e infarto recurrente (RR = 2,09; IC del 95%, 1,28-3,39). La ICT presentó mayor mortalidad alejada (RR = 2,34; IC del 95%, 1,63-3,36).

**Conclusiones.** Elementos fácilmente asequibles en la consulta permiten predecir el riesgo de ICT en pacientes postinfarto. La ICT se asocia con un mal pronóstico.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Infarto de miocardio. Pronóstico.*

## Determinants of Late-Onset Heart Failure in Myocardial Infarction Survivors: GISSI Prevenzione Trial Results

**Introduction and objectives.** Improvement in the early phase of myocardial infarction (MI) is associated with a higher rate of late complications, including late-onset heart failure (LHF). The factors predicting LHF are not well understood. Our aims were to identify the factors predicting LHF and to determine the survival rate in these patients.

**Patients and method.** The GISSI-Prevenzione trial involved 11 323 low-risk patients (NYHA class ≤ II) who had had a recent MI (< 3 months). It was a multicenter, open-label, clinical trial of the efficacy of treatment with polyunsaturated fatty acids, vitamin E, both, or neither. Patients with heart failure at baseline and those whose ejection fraction was unknown (n = 2908) were excluded from the present analysis. Late-onset heart failure was defined prospectively as hospital admission due to heart failure. A Cox regression model adjusted for major covariates was used for risk analysis.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1258-60

\*La relación completa de los investigadores del estudio GISSI Prevenzione aparece en la publicación inicial<sup>11</sup>.

Correspondencia: Dr. R. Marchioli.  
Laboratorio de Epidemiología Clínica de Enfermedades Cardiovasculares.  
Departamento de Farmacología Clínica y Epidemiología. Consorzio Mario Negri Sud.  
Via Nazionale, 66030. Santa Maria Imbaro. Italia.  
Correo electrónico: marchioli@negrisud.it

Recibido el 9 de febrero de 2005.

Aceptado para su publicación el 26 de mayo de 2005.

**ABREVIATURAS**

IAM: infarto agudo de miocardio.

ICT: insuficiencia cardíaca tardía.

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

**Results.** The study included 8415 patients. During 3.5 years of follow-up, 192 (2.3%) developed LHF. The risk of LHF could be predicted from readily available parameters: age (per year; RR=1.07; 95% CI, 1.05-1.09), ejection fraction (per 1% increment; RR=0.96; 95% CI, 0.94-0.97), heart rate ( $\geq 74$  beats/min; RR=1.62; 95% CI, 1.21-2.16), white blood cell count ( $\geq 8900$  per ml; RR=1.42; 95% CI, 1.05-1.94), diabetes (RR=1.62; 95% CI, 1.17-2.24), hypertension (RR=1.76; 95% CI, 1.33-2.34), peripheral artery disease (RR=2.11; 95% CI, 1.32-3.37), and reinfarction (RR=2.09; 95% CI, 1.28-3.39). LHF was associated with poor survival: (RR=2.34; 95% CI, 1.63-3.36).

**Conclusions.** The risk of LHF in post-MI patients can be predicted from readily available parameters. LHF was associated with a poor prognosis.

**Key words:** Heart failure. Myocardial infarction. Prognosis.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**INTRODUCCIÓN**

El pronóstico precoz de los pacientes con infarto ha mejorado progresivamente en los últimos años. El tratamiento farmacológico con aspirina, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), así como la más eficaz revascularización farmacológica y no farmacológica han determinado una mayor tasa de supervivencia inicial<sup>1-3</sup>. Esta mejoría se comprueba particularmente en pacientes jóvenes, que se enfrentan con posterioridad con un mayor riesgo y tiempo de desarrollar complicaciones tardías<sup>4</sup>.

Al mismo tiempo, el número de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca ha aumentado un 155% en los últimos años<sup>5</sup>, postulándose como uno de los principales determinantes la mejoría pronóstica inicial del infarto<sup>6,7</sup>. Así, la aparición de insuficiencia cardíaca tardía postinfarto constituye un problema de importancia en salud pública. Si bien los predictores de insuficiencia cardíaca temprana postinfarto están bien caracterizados<sup>8</sup>, se conoce relativamente poco acerca de los indicadores de riesgo a largo plazo. Más aún, en las publicaciones referidas al respecto<sup>9,10</sup> se incluye a poblaciones con estilos de vida y hábitos alimentarios distintos de los que caracterizan a las poblaciones de la Europa mediterránea.

El objetivo de este estudio fue evaluar cuáles son los factores pronósticos para el desarrollo de insuficiencia cardíaca tardía (ICT) en una amplia población de pacientes de bajo riesgo postinfarto agudo de miocardio (IAM) y determinar cuál es el pronóstico de la ICT una vez diagnosticada. Como objetivo secundario se intentó determinar los predictores de muerte o ICT en la misma población.

**PACIENTES Y MÉTODO**

La descripción detallada del estudio GISSI Prevenzione y las características demográficas de los pacientes han sido publicadas con anterioridad<sup>11</sup>. Brevemente, en el estudio se valoró a 11.323 pacientes con IAM reciente (< 3 meses, mediana 16 días) de bajo riesgo (clase  $\leq$  II de la New York Heart Association [NYHA]) y se estudió de forma aleatorizada y abierta la eficacia del tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados (1 g/día), vitamina E (300 U/día), ambos o ninguno. La duración del estudio fue de 3,5 años. Más allá de la intervención experimental, todos los pacientes fueron tratados con el mismo criterio de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Para el presente análisis se excluyó a los pacientes que tenían diagnóstico de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio (n = 1.331) (basado en el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca por el cardiólogo y/o en la prescripción de IECA, diuréticos o bloqueadores beta por insuficiencia cardíaca), a los pacientes en los que esta condición no podía ser confirmada ni descartada (n = 90) y a los que no tenían determinación de la fracción de eyección (FE), ya sea por ecocardiografía o ventriculograma (n = 1.487). Con estos criterios, 8.415 pacientes fueron incluidos en el análisis. Los pacientes podían presentar antecedentes de un infarto previo al evento índice.

La definición de ICT fue definida previamente en el protocolo del estudio como la necesidad de ser ingresado por diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca desde la aleatorización y durante todo el seguimiento.

**Análisis estadístico**

La comparación entre las características de los pacientes que desarrollaron ICT y los que no lo hicieron se realizó mediante el test de la  $\chi^2$  para las variables categóricas y el test de la t de Student para las variables continuas, ya que estas últimas presentaban una distribución normal.

Las variables numéricas fueron exploradas, tanto de forma continua como con el uso de cuartiles. Su introducción en el modelo final en forma de variable continua o mediante un determinado punto de corte quedó supeditada al análisis del comportamiento de los cuartiles. En el análisis multivariable, las variables numéricas entraron en forma continua si la aplicación de

cuartiles no evidenciaba una categoría particular en la que el riesgo fuera distinto (como en el caso de la FE y la edad). En cambio, fueron introducidas en el modelo final con un determinado punto de corte cuando la aplicación de los cuartiles evidenciaba un riesgo distintivo a partir de dicho corte (frecuencia cardíaca y recuento de leucocitos).

El análisis multivariable se realizó mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado por las siguientes variables: edad, sexo, inestabilidad eléctrica (definida como  $\geq 10$  extrasístoles ventriculares por hora o arritmia ventricular frecuente o sostenida en el Holter de 24 h), presencia de isquemia residual (angina o prueba de esfuerzo positiva); tabaquismo y uso de fármacos (IECA, bloqueadores beta, diuréticos y agentes antiplaquetarios), infarto previo y tratamiento experimental (n-3 PUFA y vitamina E). La capacidad predictiva del modelo se analizó mediante el empleo de la curva ROC.

Adicionalmente, se emplearon los mismos procedimientos para la predicción del evento combinado de ICT o muerte. Para este análisis, además, se contempló si el número de factores que derivaban de la regresión de Cox se relacionaban con el evento combinado. El cálculo del número de factores de riesgo presentes en cada paciente se llevó a cabo mediante la suma de cada una de las variables categóricas predictoras de ICT o muerte. Para el caso de las variables numéricas, se consideró la variable presente mediante un punto de corte para cada una. Así, para la edad se consideró 60 años, para la FE un valor  $< 48\%$ , para la frecuencia cardíaca  $\geq 74$  lat/min y para el recuento de leucocitos un valor  $\geq 8.900/\text{ml}$ . Esta aproximación subestimó la predicción de riesgo que se logra con el análisis multivariable original, pero le confiere practicidad y facilidad en la comprensión de los resultados.

Todos los valores de p son bilaterales. Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico del SAS.

## RESULTADOS

Entre los 8.415 pacientes, 192 (2,28%) desarrollaron ICT. La mediana de aparición de ICT fue de 8,9 meses. La incidencia de eventos se distribuyó asimétricamente en el tiempo: durante el primer año, la incidencia de ICT fue de 1,4%/año y con posterioridad fue cercana al 0,3%/año.

Entre los pacientes que desarrollaron ICT, 18 (9,4%) presentaron infarto recurrente y precedente al desarrollo de ICT. En cambio, entre los pacientes que no evolucionaron con ICT, 341 (4,2%) presentaron un nuevo infarto durante el seguimiento ( $p = 0,0004$ ).

Las principales características de los pacientes que desarrollaron y que no desarrollaron ICT están resumidas en la tabla 1. Los pacientes que evolucionaron con ICT se caracterizaron por ser más ancianos y con una más alta proporción de mujeres. Más allá de estas características demográficas no modificables, los factores de

TABLA 1. Características basales de los pacientes que desarrollaron y no desarrollaron insuficiencia cardíaca tardía

	Sin ICT, n (%)	Con ICT, n (%)	p
N	8.223	192	
Mujeres	1.130 (13,7)	41 (21,3)	0,003
Edad, años, media $\pm$ DE	58,2 $\pm$ 10,4	66,0 $\pm$ 9,0	$< 0,0001$
Hipertensión arterial	2.864 (34,8)	104 (54,2)	$< 0,0001$
Tabaquismo	3.699 (45,0)	61 (31,8)	0,004
Diabetes	1.067 (13,0)	51 (26,6)	$< 0,0001$
Infarto previo	852 (10,4)	31 (16,2)	0,0098
Claudicación intermitente	325 (4,0)	20 (10,4)	$< 0,0001$
Infarto de localización anterior	2.496 (30,4)	66 (34,4)	0,23
Infarto sin onda Q	1.431 (17,4)	29 (15,1)	0,41
Angina postinfarto	912 (11,1)	25 (13,0)	0,40
Angioplastia	271 (3,3)	2 (1,0)	0,08
Cirugía de revascularización	163 (2,0)	3 (1,6)	0,68
Infarto recurrente	341 (4,2)	18 (9,4)	0,0004
NYHA			
0	3.222 (39,2)	78 (40,6)	0,69
I	4.608 (56,0)	96 (50,0)	0,10
II	393 (4,8)	18 (9,4)	0,004
Frecuencia cardíaca, lat/min, media $\pm$ DE	68 $\pm$ 10	71 $\pm$ 11	$< 0,0001$
Fracción de eyección, %, media $\pm$ DE	54 $\pm$ 9,8	49 $\pm$ 10,1	$< 0,0001$
Colesterol total, mg/dl, media $\pm$ DE	212 $\pm$ 41	202 $\pm$ 38	0,001
cHDL, mg/dl, media $\pm$ DE	41 $\pm$ 11	41 $\pm$ 12,2	0,83
Fibrinógeno, media $\pm$ DE	390 $\pm$ 138	403 $\pm$ 154	0,25
Recuento de leucocitos, media $\pm$ DE	7,7 $\pm$ 2,2	8,1 $\pm$ 2,6	0,08
Creatinina, mg/dl, media $\pm$ DE	1,1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	0,10
Ácido úrico, media $\pm$ DE	5,7 $\pm$ 1,6	5,8 $\pm$ 1,6	0,63
IECA	3.483 (42,4)	107 (55,7)	0,0002
Diuréticos	314 (3,8)	25 (13,0)	$< 0,0001$
Bloqueadores beta	3.940 (47,9)	72 (37,5)	0,0043
Agentes antiplaquetarios	7.645 (93,0)	172 (89,6)	0,08
Estatinas	1.695 (21,3)	38 (19,8)	0,62

ICT: insuficiencia cardíaca tardía; NYHA: New York Heart Association; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

riesgo coronarios estaban distribuidos asimétricamente, con mayores tasas de diabetes, hipertensión, enfermedad vascular periférica e infarto previo entre los que evolucionaron a ICT. Entre los parámetros bioquímicos destacan las concentraciones menores de colesterol total y el recuento de leucocitos más alto entre los pacientes que desarrollaron ICT. Finalmente, la FE era menor entre los pacientes que desarrollaron ICT (tabla 1).

En la tabla 2 se resumen los resultados del análisis univariable. Entre los factores incluidos, sólo las concentraciones de colesterol, la clase funcional de la disnea y el infarto previo resultaron no significativos en el análisis multivariable.

TABLA 2. Resultados del análisis univariable

	N (%)	Media ± DE	Eventos (%)	RR	IC del 95%	p
Edad (por año)	–	–	–	1,08	1,07-1,10	< 0,0001
Mujeres	1.171 (13,9)		41 (3,5)	1,16	0,82-1,65	0,40
Varones	7.244 (86,1)		151 (2,1)	1,00	–	
Fracción de eyección (continua)				0,96	0,94-0,97	< 0,0001
≥ 60%	2.523 (30,0)	65 ± 5	33 (1,3)	1,00	–	
≥ 54% y < 60%	1.786 (21,2)	56 ± 2	29 (1,6)	1,22	0,74-2,01	0,44
≥ 48% y < 54%	2.086 (24,8)	50 ± 1	43 (2,1)	1,44	0,91-2,27	0,12
< 48%	2.020 (24,0)	41 ± 5	87 (4,3)	2,81	1,88-4,20	< 0,0001
Infarto previo <sup>a</sup>	883 (10,5)	–	31 (3,5)	1,52	1,03-2,24	0,033
Sin infarto previo	7.526 (89,5)	–	161 (2,1)	1,00	–	
NYHA						
0	3.300 (39,2)	–	78 (2,4)	1,00	–	
I	4.704 (55,9)	–	96 (2,0)	0,90	0,67-1,21	0,48
II	411 (4,9)	–	18 (4,4)	1,51	0,91-2,53	0,11
Frecuencia cardíaca <sup>a</sup>				1,03	1,02-1,05	< 0,0001
< 60	1.358 (16,2)	53 ± 4	20 (1,5)	1,00	–	
≥ 60 y < 68	2.617 (31,2)	62 ± 2	39 (1,5)	0,98	0,57-1,68	0,94
≥ 68 y < 74	2.186 (26,0)	70 ± 1	53 (2,4)	1,47	0,88-2,47	0,14
≥ 74	2.233 (26,6)	80 ± 6	79 (3,5)	2,10	1,29-3,45	0,003
Colesterol total (continua) <sup>a</sup>				0,996	0,993-1,00	0,04
< 184	2090 (24,9)	162 ± 17	63 (3,0)	1,45	0,95-2,21	0,08
≥ 184 y < 209	2065 (24,6)	196 ± 7	56 (2,7)	1,43	0,93-2,19	0,10
≥ 209 y < 237	2145 (25,5)	222 ± 8	38 (1,8)	0,97	0,61-1,54	0,91
≥ 237	2.100 (25,0)	265 ± 27	35 (1,7)	1,00	–	
Recuento de leucocitos <sup>a</sup>				1,10	1,04-1,16	0,001
< 6,2	1.981 (23,7)	5,2 ± 0,7	45 (2,3)	1,00	–	
≥ 6,2 y < 7,4	2.087 (25,0)	6,8 ± 0,3	43 (2,1)	0,98	0,64-1,49	0,92
≥ 7,4 y < 8,9	2.108 (25,2)	8,0 ± 0,4	43 (2,0)	1,047	0,69-1,59	0,83
≥ 8,9	2.182 (26,1)	10,7 ± 1,9	61 (2,8)	1,55	1,05-2,28	0,028
Diabetes	1.118 (13,3)	–	51 (4,6)	1,97	1,43-2,73	< 0,0001
Sin diabetes	7.297 (86,7)	–	141 (1,9)	1,00	–	
Hipertensión	2.968 (35,3)	–	104 (3,5)	1,76	1,32-2,34	0,0001
Sin hipertensión	5.447 (6,7)	–	88 (1,6)	1,00	–	
Claudicación intermitente	345 (4,1)	–	20 (5,8)	2,35	1,47-3,74	0,0004
Sin claudicación intermitente	8.070 (95,9)	–	172 (2,1)	1,00	–	
Infarto recurrente	359 (4,3)	–	18 (5,0)	2,13	1,31-3,46	0,002
Sin infarto recurrente	8.056 (95,7)	–	174 (2,2)	1,00	–	

DE: desviación estándar; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; NYHA: New York Heart Association.

<sup>a</sup>Para algunas de las variables los casos no suman 8.415 debido a la falta de datos.

El análisis multivariable permitió reconocer 8 predictores independientes de ICT (tabla 3). Estas variables, que se pueden obtener con facilidad en la consulta médica de los pacientes post-IAM, permitieron predecir el riesgo de ICT: la edad es una variable demográfica; entre los factores de riesgo coronario se encuentran la presencia de hipertensión, diabetes y enfermedad vascular periférica; asimismo, también se incluyen una variable instrumental como la FE y una bioquímica, como el recuento de leucocitos; finalmente, una relacionada al examen físico, como la frecuencia cardíaca. El infarto recurrente durante el seguimiento se asoció con una mayor presencia de ICT (tabla 3).

Este mismo modelo resultó útil para la predicción del evento combinado ICT o muerte por cualquier causa (tabla 3).

El modelo de predicción de riesgo de ICT presentó una área bajo la curva (AUC) de 0,787 (IC del 95%, 0,757-0,817;  $p < 0,0001$ ) y para la predicción del riesgo de ICT o muerte de 0,748 (IC del 95%, 0,729-0,766;  $p < 0,0001$ ).

La presencia de ICT se asoció con una alta mortalidad. La mortalidad de los pacientes que no desarrollaron ICT fue del 6,7% ( $n = 554$  casos), frente a una mortalidad del 16,7% ( $n = 32$ ) entre los que presentaron dicha complicación (*hazard ratio* [HR] = 2,34; IC del 95%, 1,63-3,36;  $p < 0,0001$ ). En la figura 1 se ilustra la diferencia en la mortalidad entre los 2 grupos.

El número de factores de riesgo presentes en cada paciente se relacionó con la probabilidad de evolucionar con ICT o muerte. Así, en comparación con los

TABLA 3. Resultados del análisis multivariable para la predicción de insuficiencia cardíaca tardía

	Riesgo de ICT			Riesgo de muerte o ICT		
	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p
Edad (por año)	1,07	1,05-1,09	< 0,0001	1,07	1,06-1,07	< 0,0001
Hipertensión	1,76	1,32-2,34	0,0001	1,33	1,15-1,54	0,0001
Diabetes	1,62	1,17-2,24	0,004	1,43	1,20-1,70	< 0,0001
Claudicación intermitente	2,11	1,33-3,37	0,002	2,01	1,57-2,57	< 0,0001
Infarto recurrente	2,09	1,28-3,39	0,003	1,65	1,25-2,17	0,0004
Fracción de eyección (por cada 1% menos)	0,96	0,94-0,97	< 0,001	0,97	0,96-0,98	< 0,0001
Frecuencia cardíaca $\geq$ 74	1,62	1,21-2,16	0,001	1,54	1,33-1,79	< 0,0001
Recuento de leucocitos $\geq$ 8,9	1,42	1,05-1,94	0,02	1,30	1,11-1,53	0,001

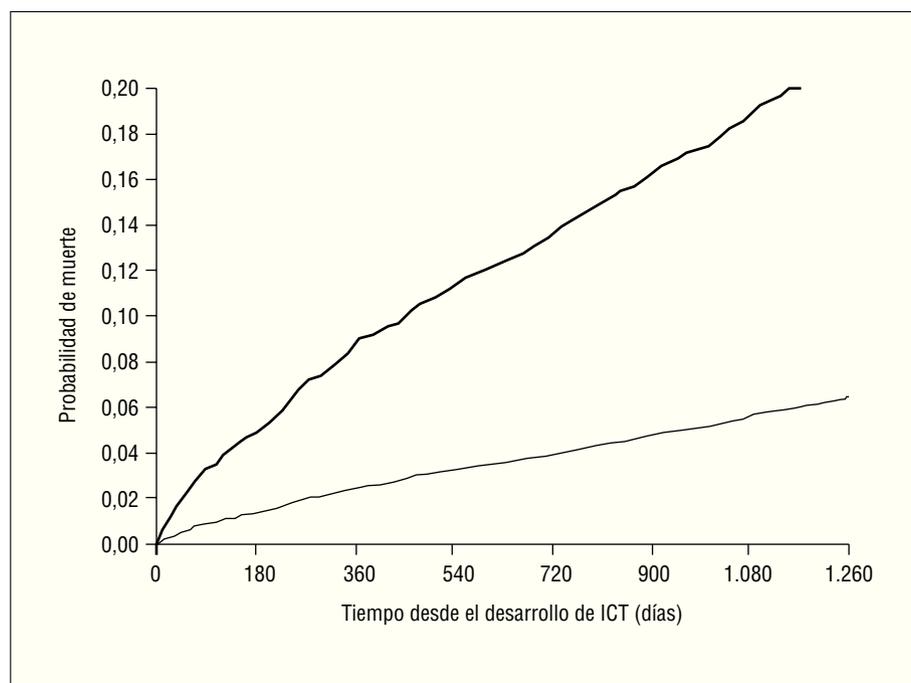
RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. ICT: insuficiencia cardíaca tardía.

pacientes que no presentaban ninguno de los factores de riesgo señalados, los que tenían 1 o 2, los que presentaban 3 o 4 y los que tenían 5 o más presentaron un riesgo del 188, del 676 y del 1.549%, respectivamente, mayor de evolucionar con ICT o muerte (tabla 4 y fig. 2).

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este análisis *post hoc* del estudio GISSI Prevenzione son que factores rápidamente accesibles en la consulta médica ambulatoria permiten una buena caracterización del riesgo de ICT, aun en una población a bajo riesgo de desarrollar complicaciones. Asimismo, una vez diagnosticada la ICT, el pronóstico de los pacientes empeora severamente, con una mortalidad cercana al doble con respecto a la de los que no presentaron esa complicación.

Si bien los factores relacionados con la aparición de insuficiencia cardíaca precoz después de un infarto están bien caracterizados<sup>8</sup>, se conoce relativamente poco acerca de los factores vinculados con el desarrollo de ICT en pacientes con infarto previo. Esto es particularmente relevante, ya que se postula que el notable aumento en la incidencia de nuevos casos de insuficiencia cardíaca está relacionado con el incremento de la supervivencia en la etapa inicial del infarto<sup>6,7</sup>. Sin embargo, los trabajos en los que se analiza específicamente este tema se llevaron a cabo en pacientes con un riesgo global mucho mayor que el que caracteriza a las poblaciones de hábitos mediterráneos<sup>2,9,10</sup>. En el estudio de Framingham se comunica una incidencia anual del 2% de ICT en una cohorte de pacientes sin enfermedad coronaria documentada y con un criterio amplio para el diagnóstico de ICT<sup>2</sup>. En pacientes con infarto previo, otros estudios poblacionales norteamericanos informan



**Fig. 1.** Probabilidad de muerte en pacientes sin insuficiencia cardíaca tardía (ICT) (línea fina inferior) y en pacientes con diagnóstico de ICT (línea gruesa superior). Pacientes sin ICT: riesgo relativo = 1,0 (categoría de referencia). Pacientes con ICT: riesgo relativo = 2,34 (1,63-3,36);  $p < 0,01$ . Corregido por sexo y edad.

TABLA 4. Resultados del análisis multivariado para la predicción de muerte o insuficiencia cardíaca tardía según el número de factores de riesgo

	N	Eventos (%)	RR	IC del 95%	p
Ningún factor de riesgo	1.259	29 (2,3)	1,00	–	
1 o 2 factores de riesgo	4.861	316 (6,5)	2,88	1,97-4,22	< 0,0001
3 o 4 factores de riesgo	2.023	334 (16,5)	7,76	5,31-11,34	< 0,0001
5 o más factores de riesgo	195	61 (31,3)	16,49	10,6-25,7	< 0,0001

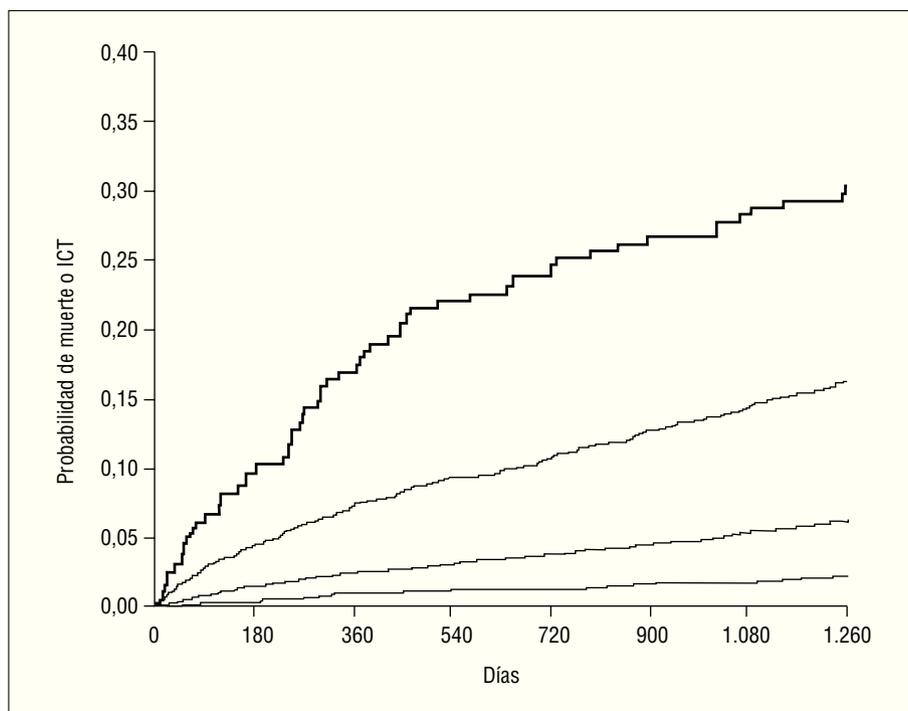
RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

una tasa de eventos mucho mayor, que llega al 41% a los 6,5 años, aunque también con un criterio amplio para el diagnóstico de ICT<sup>10</sup>. La tasa de eventos es mucho más baja cuando se trata de poblaciones incluidas en ensayos clínicos. El análisis de la base de datos del estudio CARE, en el que se utilizaron criterios de ICT similares a los de este análisis, mostró que la incidencia de ICT fue del 1,3% por año<sup>9</sup>. Cabe destacar que, además de tratarse de una población con un mayor riesgo que la europea, este estudio tuvo un mediana de seguimiento de 5 años<sup>9</sup>. En el estudio SAVE –llevado a cabo en pacientes con deterioro al menos moderado de la función sistólica– se comunicó, a los 3,5 años de seguimiento, una incidencia de ICT del 15% y una mortalidad asociada con esta complicación que fue 6 veces mayor con respecto a la de los pacientes que no la desarrollaron<sup>12</sup>.

La disociación en la incidencia de insuficiencia cardíaca entre los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos no es sorprendente. Los primeros habitualmente basan el diagnóstico en los registros de admi-

sión hospitalaria, en los que se usa la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Pese a que los registros basan su importancia en el gran número de pacientes que incorporan, también se debe mencionar que la utilización de los códigos CIE se basa en prácticas locales de la institución que recolecta los datos, con un posible sesgo por la falta de uniformidad de criterios<sup>13</sup>. Asimismo, se ha comunicado que, por cuestiones de pago del seguro sanitario, hay una tendencia a incorporar diagnósticos más onerosos, con una consecuente mala clasificación y sobrestimación de enfermedades graves, como la insuficiencia cardíaca<sup>14</sup>. En consecuencia, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca basada solamente en los códigos CIE y sin certificación adicional de la historia clínica podría sobrestimar la incidencia de esta complicación. En este sentido, la información proveniente de los ensayos clínicos es más específica. Pero, al mismo tiempo, en estos estudios habitualmente se incorpora a pacientes con características que no siempre son representativas de las presentes en el mundo de la práctica cotidiana.

**Fig. 2.** Probabilidad de muerte o insuficiencia cardíaca tardía (ICT) en pacientes sin factores de riesgo (línea inferior), en pacientes con 1 o 2 factores (segunda línea desde abajo), en pacientes con 3 o 4 factores (tercera línea desde abajo) y en pacientes con 5 o más factores (línea gruesa superior). El número de pacientes en cada grupo, así como su riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%, se expone en la tabla 4.



Sin embargo, aun focalizando los datos en los ensayos clínicos, hay una disociación en la incidencia y el pronóstico de la ICT según las características de la población considerada. En poblaciones con hábitos distintos de los que caracterizan a la Europa mediterránea, como las provenientes de los estudios CARE<sup>9</sup> o SAVE<sup>12</sup>, la tasa de eventos y el pronóstico contrastan fuertemente con los presentados en este estudio. Creemos que esta discrepancia se explica sobre todo por la gravedad basal de los pacientes y, en parte, por un mayor tiempo de seguimiento. En el estudio GISSI se incorporó a pacientes con un criterio amplio y con muy pocas restricciones en el momento de ingreso, con un modelo de estudio clínico pragmático que representa la práctica cotidiana<sup>15</sup>. De todas formas, como en todo ensayo clínico, no se puede descartar que la más baja tasa de eventos observados represente un sesgo hacia la selección de pacientes de bajo riesgo. Con todo, probablemente la menor incidencia de ICT en esta población parecería estar relacionada con la definición restrictiva de ICT. Asimismo, en una proporción de pacientes no se pudo realizar el ecocardiograma con la determinación de la FE, por lo que teóricamente esto podría tener un impacto en los resultados.

Pese a que la tasa de eventos fue menor, los factores relacionados con la aparición de ICT resultaron similares. La confirmación de que pacientes con un riesgo distinto comparten factores pronósticos similares coincide con comunicaciones recientes acerca de la «globalidad» de los factores de riesgo<sup>16</sup> y enfatiza la necesidad de vigilar y tratar agresivamente la presencia de estos factores.

La tasa de insuficiencia cardíaca en la admisión hospitalaria oscila entre un 20 y un 40%<sup>8</sup> y los factores que se relacionan con la insuficiencia cardíaca precoz están relacionados con una disfunción de tipo mecánico y menos vinculados con el remodelado y la activación neurohumoral, que caracteriza más a la ICT<sup>8</sup>. De hecho, en esta serie, la localización del IAM, que es un importante predictor de insuficiencia cardíaca precoz, no es un elemento importante en la predicción de ICT. Los factores identificados en este estudio parece que están vinculados con el remodelado y la activación neurohumoral tardía. Es interesante resaltar que estos factores conllevan un riesgo multiplicativo y cabe destacar que la activación neurohumoral se comporta no como un fenómeno del tipo «todo o nada», sino con diversos grados de activación. La presencia de varios factores de riesgo en un mismo paciente podría sugerir la activación de una mayor respuesta neurohumoral e identificar la necesidad de una mayor intensidad en el tratamiento. En este trabajo, la presencia de 3 o más factores permite discernir el riesgo de ICT o muerte por cualquier causa de manera rápida y sencilla. Cabe destacar que estas variables predicen el riesgo de ICT de manera independiente al tratamiento farmacológico.

En resumen, en una amplia población europea de bajo riesgo global post-IAM, el riesgo de desarrollar ICT es bajo comparado con el de otras comunicaciones internacionales. Sin embargo, una vez establecido el diagnóstico, la mortalidad de los pacientes se duplica. Elementos fácilmente disponibles en la consulta permiten discernir el riesgo de ICT y muerte.

## BIBLIOGRAFÍA

- Danchin N, Urban P, De Benedetti E. Acute myocardial infarction. *Clin Evid*. 2003;10:37-63.
- Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Murabito JM, Levy D. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:2054-9.
- Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med*. 1998;339:861-7.
- Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, Goraya TY, Killian J, Reeder GS, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med*. 2002;136:341-8.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas: American Heart Association; 2005.
- Goldberg RJ, Konstam MA. Assessing the population burden from heart failure: need for sentinel population-based surveillance systems. *Arch Intern Med*. 1999;159:15-7.
- Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97:282-9.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*. 2002;113:324-30.
- Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-53.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Redfield MM, Reeder GS, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:119-25.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
- Every NR, Frederick PD, Robinson M, Sugarman J, Bowlby L, Barron HV. A comparison of the national registry of myocardial infarction 2 with the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1886-94.
- Assaf AR, Lapane KL, McKenney JL, Carleton RA. Possible influence of the prospective payment system on the assignment of discharge diagnoses for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993;329:931-5.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Tognoni G. Participation versus education: The GISSI story and beyond. *Am Heart J*. 2004;148:222-9.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.