

Artículo original

Importancia de la carga vascular previa en la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo de pacientes con infarto de miocardio y segmento ST elevado



Luciano Consuegra-Sánchez^{a,*}, Antonio Melgarejo-Moreno^b, José Galcerá-Tomás^c,
Nuria Alonso-Fernández^b, Angela Díaz-Pastor^b, Germán Escudero-García^b,
Leticia Jaulent-Huertas^a y Marta Vicente-Gilabert^c

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^cServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de agosto de 2013

Aceptado el 18 de octubre de 2013

On-line el 26 de febrero de 2014

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Enfermedad arterial periférica

Accidente cerebrovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: El paciente con síndrome coronario agudo con antecedentes de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y/o accidente cerebrovascular previos muestra un peor pronóstico. Sin embargo, la relación existente entre dichos antecedentes y el pronóstico a largo plazo no ha sido aclarada del todo.

Métodos: Estudio prospectivo de 4.247 pacientes con infarto agudo de miocardio y segmento ST elevado. Se obtuvo información clínica detallada que incluye los antecedentes de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y accidente cerebrovascular. Estudiamos la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo (mediana, 7,2 años) mediante modelos ajustados.

Resultados: Se observó que 1.131 (26,6%) pacientes tenían un territorio enfermo y 221 (5,2%), ≥ 2 territorios. La mortalidad hospitalaria total fue del 12,3% y la densidad de incidencia de mortalidad a largo plazo fue de 3,5/100 pacientes-año. Los antecedentes de cardiopatía isquémica (*odds ratio* = 0,83; $p = 0,35$), arteriopatía periférica (*odds ratio* = 1,30; $p = 0,34$) y accidente cerebrovascular (*odds ratio* = 1,15; $p = 0,59$) no fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria. En un modelo ajustado, los dos últimos fueron predictores de mortalidad a largo plazo (*hazard ratio* = 1,57; $p < 0,001$; y *hazard ratio* = 1,34; $p = 0,001$, respectivamente). La afección de ≥ 2 territorios vasculares fue predictora de mortalidad a largo plazo (*hazard ratio* = 2,35; $p < 0,001$), aunque no de mortalidad intrahospitalaria (*odds ratio* = 1,07; $p = 0,844$).

Conclusiones: En el infarto de miocardio con segmento ST elevado, la carga vascular previa condiciona mayor mortalidad a largo plazo. Individualmente, la arteriopatía periférica y el accidente cerebrovascular previos son predictores de muerte tras el alta.

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

Impact of Previous Vascular Burden on In-hospital and Long-term Mortality in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction

ABSTRACT

Introduction and objectives: Patients with a current acute coronary syndrome and previous ischemic heart disease, peripheral arterial disease, or cerebrovascular disease are reported to have a poorer outcome than those without these previous conditions. It is uncertain whether this association with outcome is observed at long-term follow-up.

Methods: Prospective observational study, including 4247 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Detailed clinical data and information on previous ischemic heart disease, peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease («vascular burden») were recorded. Multivariate models were performed for in-hospital and long-term (median, 7.2 years) all-cause mortality.

Results: One vascular territory was affected in 1131 (26.6%) patients and ≥ 2 territories in 221 (5.2%). The total in-hospital mortality rate was 12.3% and the long-term incidence density was 3.5 deaths per 100 patient-years. A background of previous ischemic heart disease (*odds ratio* = 0.83; $P = .35$), peripheral arterial disease (*odds ratio* = 1.30; $P = .34$), or cerebrovascular disease (stroke) (*odds ratio* = 1.15; $P = .59$) was not independently predictive of in-hospital death. In an adjusted model, previous cerebrovascular disease and previous peripheral arterial disease were both predictors of mortality at long-term follow-up (*hazard ratio* = 1.57; $P < .001$; and *hazard ratio* = 1.34; $P = .001$; respectively). Patients with ≥ 2

Keywords:

Acute myocardial infarction

Peripheral arterial disease

Cerebrovascular disease

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santa Lucía, Mezquita s/n. 30202 Cartagena, Murcia, España.

Correo electrónico: lconsue@gmail.com (L. Consuegra-Sánchez).

diseased vascular territories showed higher long-term mortality (hazard ratio = 2.35; $P < .001$), but not higher in-hospital mortality (odds ratio = 1.07; $P = .844$).

Conclusions: In patients with a diagnosis of ST-segment elevation acute myocardial infarction, the previous vascular burden determines greater long-term mortality. Considered individually, previous cerebrovascular disease and peripheral arterial disease were predictors of mortality at long-term after hospital discharge.

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

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

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
 AP: arteriopatía periférica
 CI: cardiopatía isquémica
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad arterial de carácter sistémico, crónica y progresiva, que clínicamente puede implicar a las coronarias en forma de infarto agudo de miocardio o angina, las arterias de las extremidades inferiores (arteriopatía periférica [AP]) o la vasculatura cerebral, fundamentalmente mediante el accidente cerebrovascular (ACV)¹. Así se ha generado el concepto de «enfermedad polivascular», para identificar a los pacientes con > 1 territorio o lecho vascular afectado —así llamado «carga vascular previa»—, dado que muestran un nexo etiológico². La importancia de la enfermedad polivascular radica en que se ha informado que la afectación de ≥ 1 territorios condiciona la infrautilización de medicaciones con probado efecto beneficioso³⁻⁸, menos revascularización coronaria^{3,4,7,9,10} y, así, un impacto adverso en la evolución intrahospitalaria^{3,6-9,11} y durante el seguimiento^{4,7,8,11-13}. Esta observación se ha verificado separadamente en cada uno de los tres territorios^{4,6,7,10-12} y también se ha evaluado en la afectación de dos territorios, fundamentalmente ACV y AP⁸. Sin embargo, pocos estudios han evaluado conjuntamente el impacto de la afectación previa de los tres territorios señalados, cardiopatía isquémica (CI), AP y/o ACV en el manejo y la mortalidad intrahospitalarios^{3,9}, y según nuestro conocimiento ninguno ha publicado resultados tras el alta a largo plazo.

En un reciente estudio en nuestro medio⁸, se investigó el valor pronóstico adverso que supone el antecedente de AP y/o ACV para la mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses en una población heterogénea de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). En este estudio se incluyó desde pacientes con muy bajo riesgo, diagnosticados mediante prueba de esfuerzo o únicamente por los antecedentes de CI, hasta aquellos con elevado o muy elevado riesgo (segmento ST elevado o no elevado de alto riesgo). Sin embargo, se desconoce si el antecedente de AP y/o ACV se comporta como pronóstico del mismo modo en los diferentes tipos de SCA según el estrato de riesgo. Se desconoce también el impacto a largo plazo (> 1 año).

El objetivo de este estudio es evaluar la importancia pronóstica de la carga vascular previa intrahospitalaria y tras el alta a largo plazo en pacientes ingresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) persistente.

MÉTODOS

Reclutamiento

Entre enero de 1998 y enero de 2008 se reclutó a todos los pacientes ingresados consecutivamente con diagnóstico de

IAMCEST en las unidades coronarias de dos hospitales de la Región de Murcia, el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (El Palmar) y el Hospital Universitario de Santa Lucía (Cartagena). Se incluyó a los pacientes en un estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Se excluyó a los pacientes con un infarto agudo de miocardio ocurrido periprocedimiento de revascularización coronaria.

El IAMCEST se definió por la presencia de dolor torácico típico de duración ≥ 30 min y/o elevación de marcadores de necrosis miocárdica, junto con elevación presuntamente nueva del segmento ST en ≥ 2 derivaciones precordiales $> 0,2$ mm en V₁, V₂ o V₃ y $> 0,1$ mm en derivaciones laterales (aVL, I) o inferiores (II, III, y aVF). Se incluyó también a los pacientes con bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo.

El estudio fue aprobado por el comité ético de cada uno de los centros participantes y los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el registro.

VARIABLES. DEFINICIONES

Se obtuvo información demográfica detallada de cada paciente. Se consideró CI previa a la existencia de un diagnóstico previo documentado de angina, infarto de miocardio o revascularización coronaria quirúrgica o percutánea. Se consideró AP previa si existía una historia documentada de enfermedad arterial periférica, claudicación, amputación por insuficiencia arterial, enfermedad aortoiliaca oclusiva, cirugía de revascularización arterial periférica quirúrgica o percutánea o un test no invasivo positivo. Se definió ACV previo como historia documentada de pérdida de función neurológica de inicio súbito y que se mantiene en el tiempo. Se consideró carga vascular previa al «número» de territorios vasculares enfermos, fundamentalmente CI previa, ACV o AP previas. Se consideraron complicaciones hemorrágicas graves o mayores las hemorragias cerebrales y retroperitoneales o cualquier otra localización causante de deterioro hemodinámico y/o necesidad de transfusión de sangre total o hemoderivados.

Se realizó el seguimiento tras el alta a largo plazo (mediana, 7,2 años) mediante contacto telefónico, revisión de historias clínicas, seguimiento en consultas externas y revisión de los registros de mortalidad. Para estos análisis se excluyó la mortalidad intrahospitalaria. La información relativa al seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio se consiguió en el 98% de los casos.

Análisis estadístico

La relación entre las variables de tipo dicotómico se estudió mediante la construcción de tablas de contingencia y la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher según fuera adecuado. Las variables cuantitativas, en su caso, se compararon mediante un test de análisis de la varianza o Kruskal-Wallis según correspondiera. Se analizaron los factores asociados a la muerte intrahospitalaria mediante regresión multivariante logística binaria. Se calcularon las *odds ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). El análisis de la supervivencia tras el alta se realizó mediante el método gráfico de Kaplan-Meier, y la comparación

entre los grupos, mediante el test de Mantel-Haenszel. Se realizó una regresión de Cox, estimando la *hazard ratio* (HR) y su IC95% como medida de asociación. Las variables de distribución no gaussiana se transformaron mediante \log_{10} . Las variables elegidas como confusoras para ambos modelos multivariantes fueron: a) aquellas que en nuestro estudio mostraran asociación tanto con la variable de interés (muerte por cualquier causa) como con el número de territorios afectados con un valor de $p < 0,05$, y b) las que hubieran mostrado asociación consistente con la variable de interés en estudios previos. Adicionalmente se incluyeron las que lograran una variación del OR/HR bruta para la variable «territorios» $> 10\%$. Las covariables se introdujeron por bloques, tal que las variables de interés (número de territorios vasculares enfermos, CI, AP, ACV previo) y se introdujeron con el método introducir (*enter*), y el resto de los confusores, mediante un método de pasos hacia atrás aplicando el estadístico de Wald. El supuesto log lineal se comprobó mediante un método gráfico. Se estimó la discriminación del modelo final mediante el estadístico C y la calibración, mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Se comprobó el supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante el test de los residuos de Schoenfeld y un método gráfico. Se calculó el estadístico C de Harrell para los modelos de regresión de Cox. Los IC95% para el modelo de supervivencia se calcularon adicionalmente mediante remuestreo (*bootstrapping*) con 3.000 iteraciones. El porcentaje de valores perdidos por variable fue en general $< 2\%$ para la gran mayoría de las variables (99%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico PASW,

versión 20 (IBM, Estados Unidos) y STATA 9.1 (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales de la muestra

En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de la muestra del estudio ($n = 4.247$). En nuestro estudio, la media de edad fue 64 años y las mujeres eran un 24,0%. El 23,2% tenía antecedentes de CI; el 6,3%, de AP, y el 8,1%, de ACV. El 26,6% de los pacientes tenían enfermedad de un territorio; el 4,7%, de dos territorios, y solo el 0,5%, los tres. Dado que únicamente 22 pacientes tenían los tres territorios enfermos, con motivo de los análisis estadísticos se creó la categoría « ≥ 2 territorios enfermos». En la [tabla 2](#) se muestran el tratamiento hospitalario, incluida la terapia de reperfusión, y el tratamiento al alta. La [tabla 3](#) presenta las complicaciones hospitalarias.

Características basales de la muestra según la carga vascular

En la [tabla 1](#) se puede observar que los pacientes con mayor número de territorios enfermos tenían más edad, mayor exposición a factores de riesgo cardiovascular clásicos y más comorbilidades y fibrilación auricular previa. Respecto de su presentación en el hospital, los pacientes con mayor carga vascular previa tenían mayor probabilidad de no referir dolor torácico al ingreso y

Tabla 1
Características basales. Antecedentes y situación clínica al ingreso

| | Cohorte total | Sin EV previa ^a | 1 territorio | ≥ 2 territorios | p ^b |
|--|---------------|----------------------------|--------------|----------------------|----------------|
| <i>Pacientes</i> | 4.247 | 2.895 (68,2) | 1.131 (26,6) | 221 (5,2) | |
| Edad (años) | 64 \pm 13 | 63 \pm 13 | 67 \pm 11 | 71 \pm 9 | < 0,001 |
| Mujeres | 1.020 (24,0) | 694 (24,0) | 277 (24,5) | 49 (22,2) | 0,758 |
| <i>Factores de riesgo</i> | | | | | |
| Diabetes mellitus | 1.678 (39,5) | 986 (34,1) | 543 (48,1) | 149 (67,4) | < 0,001 |
| HTA | 2.180 (51,4) | 1.379 (47,7) | 659 (58,3) | 142 (64,3) | < 0,001 |
| Dislipemia | 1.779 (42,1) | 1.134 (39,4) | 530 (47,0) | 115 (52,0) | < 0,001 |
| Tabaquismo | 1.662 (39,2) | 1.288 (44,5) | 319 (28,2) | 55 (24,9) | < 0,001 |
| <i>Comorbilidades</i> | | | | | |
| AP | 269 (6,3) | 0 | 149 (13,2) | 120 (54,3) | < 0,001 |
| ACV previo | 342 (8,1) | 0 | 189 (16,7) | 153 (69,2) | < 0,001 |
| CI previa | 984 (23,2) | 0 | 793 (70,1) | 191 (86,4) | < 0,001 |
| IRC | 160 (3,8) | 77 (2,7) | 61 (5,4) | 22 (10,0) | < 0,001 |
| EPOC | 336 (7,9) | 198 (6,8) | 106 (9,4) | 32 (14,5) | < 0,001 |
| Neoplasia | 155 (3,6) | 87 (3,0) | 51 (4,5) | 17 (7,7) | < 0,001 |
| Clase funcional de la NYHA ≥ 2 | 878 (20,7) | 419 (14,5) | 343 (30,3) | 116 (52,5) | < 0,001 |
| FA previa | 135 (3,2) | 65 (2,2) | 45 (4,0) | 25 (11,3) | < 0,001 |
| Revascularización previa | 311 (7,3) | 41 (1,4) | 203 (17,9) | 67 (30,3) | < 0,001 |
| <i>Situación al ingreso</i> | | | | | |
| Tiempo hasta el ingreso ^c (min) | 120 [60-220] | 120 [60-240] | 50 [105-195] | 120 [60-200] | 0,027 |
| Ausencia de dolor torácico | 462 (10,9) | 276 (9,5) | 140 (12,4) | 46 (20,9) | < 0,001 |
| FC (lpm) | 79 \pm 23 | 78 \pm 22 | 80 \pm 24 | 86 \pm 28 | 0,003 |
| PAS (mmHg) | 134 \pm 30 | 136 \pm 30 | 132 \pm 31 | 132 \pm 30 | < 0,001 |
| Clase Killip > 1 | 942 (22,2) | 525 (18,1) | 323 (28,6) | 94 (42,5) | < 0,001 |
| FA al ingreso | 237 (5,6) | 119 (4,1) | 88 (7,8) | 30 (13,6) | < 0,001 |

ACV: accidente cerebrovascular; AP: arteriopatía periférica; CI: cardiopatía isquémica; EV: enfermedad vascular; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica.

Las cifras expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y/o accidente cerebrovascular previos.

^b Valor del test de contraste de hipótesis para la comparación general entre los cuatro grupos.

^c Estimada como tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma torácico o síntoma guía y la llegada al hospital.

Tabla 2

Reperusión y tratamiento hospitalario y al alta

| | Cohorte total | Sin EV previa ^a | 1 territorio | ≥ 2 territorios | p ^b |
|---------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| <i>Pacientes</i> | 4.247 | 2.895 (68,2) | 1.131 (26,6) | 221 (5,2) | |
| <i>Reperusión</i> | 3.085 (72,6) | 2.167 (74,9) | 783 (69,2) | 135 (61,1) | < 0,001 |
| <i>Trombolisis</i> | 1.974 (46,5) | 1.416 (48,9) | 496 (43,9) | 62 (28,1) | < 0,001 |
| <i>Angioplastia primaria</i> | 1.088 (25,6) | 737 (25,5) | 280 (24,8) | 71 (32,1) | 0,067 |
| <i>Revascularización quirúrgica</i> | 53 (1,2) | 30 (1,0) | 21 (1,9) | 2 (0,9) | 0,116 |
| <i>Tiempo hasta trombolisis (min)</i> | 135 [84-220] | 135 [82-220] | 130 [80-210] | 170 [117-255] | 0,807 |
| <i>Tiempo hasta ACTP (min)</i> | 180 [120-280] | 180 [120-287] | 180 [120-275] | 175 [120-245] | 0,720 |
| <i>Tratamiento hospitalario</i> | | | | | |
| AAS | 4.035 (95,0) | 2.776 (95,9) | 1.057 (93,5) | 202 (91,4) | < 0,001 |
| Tienopiridinas | 2.229 (52,5) | 1.506 (52,0) | 600 (53,1) | 123 (55,7) | 0,526 |
| IECA | 3.029 (69,0) | 1.974 (68,2) | 792 (70,0) | 163 (73,8) | 0,151 |
| Bloqueadores beta | 2.979 (70,1) | 2.147 (74,2) | 716 (63,3) | 116 (52,5) | < 0,001 |
| Hipolipemiantes | 2.714 (63,9) | 1.861 (64,3) | 718 (63,5) | 135 (61,1) | 0,598 |
| Anticoagulantes | 2.818 (66,4) | 1.936 (66,9) | 738 (65,3) | 144 (65,2) | 0,575 |
| Diuréticos | 986 (23,2) | 552 (19,1) | 337 (29,8) | 97 (43,9) | < 0,001 |
| FEVI (%) | 49 ± 11 | 50 ± 10 | 47 ± 11 | 43 ± 12 | < 0,001 |
| Cateterismo cardiaco | 2.505 (59,0) | 1.699 (58,7) | 687 (60,7) | 119 (53,8) | 0,138 |
| Número de vasos | 1 [1] | 1 [1] | 2 [1] | 2 [1] | < 0,001 |
| Angioplastia | 2.172 (51,1) | 1.491 (51,5) | 581 (51,4) | 100 (45,2) | 0,197 |
| CK-MB _{máx} (mg/dl) | 125 [60-251] | 132 [65-265] | 110 [52-221] | 96 [45-200] | < 0,001 |
| <i>Tratamiento al alta</i> | | | | | |
| <i>Pacientes</i> | 3.715 | | | | |
| Salicilatos | 3.422 (92,1) | 2.420 (93,5) | 864 (90,3) | 138 (80,7) | < 0,001 |
| Tienopiridinas | 2.181 (58,7) | 1.488 (57,5) | 585 (61,2) | 108 (63,2) | 0,063 |
| Bloqueadores beta | 2.713 (72,8) | 1.953 (75,3) | 665 (69,3) | 95 (55,6) | < 0,001 |
| IECA/ARA-II | 2.476 (66,6) | 1.665 (64,3) | 681 (71,2) | 130 (76,0) | < 0,001 |
| Hipolipemiantes | 2.705 (72,8) | 1.879 (72,6) | 706 (73,8) | 120 (70,2) | 0,577 |
| Acenocumarol | 167 (4,5) | 92 (3,5) | 55 (5,7) | 20 (11,6) | < 0,001 |

AAS: ácido acetilsalicílico; ACTP: angioplastia coronaria percutánea; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CK-MB: isoforma MB de la creatinina; EV: enfermedad vascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

El porcentaje está calculado sobre el total de fibrinolisis. La variable «tiempo hasta la trombolisis» se definió como tiempo entre el inicio del primer síntoma torácico o guía y el inicio de la trombolisis sistémica. La variable «tiempo hasta angioplastia coronaria percutánea» se definió como tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma torácico o guía y el inicio de la angioplastia coronaria.

Las cifras expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y/o accidente cerebrovascular previos.

^b Valor del test de contraste de hipótesis para la comparación general entre los cuatro grupos.

presentar signos de insuficiencia cardiaca. En general, a estos pacientes se los reperfundió menos. Al alta, a los pacientes con mayor carga vascular previa se les prescribió menos salicilatos y bloqueadores beta, pero más inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II y anticoagulantes.

Complicaciones y mortalidad hospitalaria según la carga vascular

Los pacientes con mayor carga vascular presentaron mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca durante el ingreso y más fibrilación auricular y hemorragias graves. La mortalidad hospitalaria fue progresivamente creciente según el número de territorios enfermos, desde el 10,4% de aquellos sin enfermedad vascular hasta el 22,6% de los pacientes con ≥ 2 territorios enfermos (p de tendencia < 0,001). Considerados individualmente, observamos un 15,1% de mortalidad hospitalaria entre los pacientes con CI previa, el 21,2% de los pacientes con AP previa y el 21,6% de aquellos con ACV previo. Durante la hospitalización

registramos 522 muertes por cualquier causa (12,3%). La [tabla 4](#) muestra un modelo de regresión logística binaria multivariable para la predicción de la variable muerte hospitalaria. En dicho modelo, la CI previa (OR = 0,83; IC95%, 0,56-1,23), la AP previa (OR = 1,30; IC95%, 0,76-2,21) y el ACV previo (OR = 1,15; IC95%, 0,69-1,92) no fueron predictores de mortalidad hospitalaria. En este modelo fueron factores independientes de riesgo de mayor mortalidad la edad, el sexo femenino, la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica al ingreso, la diabetes mellitus, la clase Killip > 1, fibrilación auricular previa, la clase funcional de la *New York Heart Association* ≥ 2 previa, insuficiencia renal crónica previa, la angina o reinfarcto intrahospitalario, la aparición de bloqueo auriculoventricular completo, la taquicardia/fibrilación ventricular hospitalaria, la rotura cardiaca y la hemorragia grave. Considerada la variable «número de territorios vasculares enfermos», tampoco fue predictora de mortalidad intrahospitalaria. Se puede consultar la [tabla 1S](#) del [material suplementario](#), donde se muestra el comportamiento de la asociación entre la carga vascular y la mortalidad intrahospitalaria en modelos ajustados incrementalmente. En la [tabla 2S](#) del [material suplementario](#) se muestra el modelo multivariable completo.

Tabla 3

Complicaciones y mortalidad hospitalarias. Mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo

| | Cohorte total | Sin EV previa ^a | 1 territorio | ≥ 2 territorios | p ^b |
|--|---------------|----------------------------|--------------|-----------------|----------------|
| Pacientes | 4.247 | 2.895 (68,2) | 1.131 (26,6) | 221 (5,2) | |
| Insuficiencia cardiaca en hospital | 1.214 (28,6) | 702 (24,2) | 405 (35,8) | 107 (48,4) | < 0,001 |
| FA | 551 (13,0) | 318 (11,0) | 184 (16,3) | 49 (22,2) | < 0,001 |
| BAVC | 299 (7,0) | 191 (6,6) | 88 (7,8) | 20 (9,0) | 0,204 |
| DT/re-IAM | 446 (10,5) | 287 (9,9) | 137 (12,1) | 22 (10,0) | 0,119 |
| TV/FV durante ingreso | 413 (9,7) | 270 (9,3) | 118 (10,4) | 25 (11,3) | 0,406 |
| ACV | 90 (2,1) | 51 (1,8) | 32 (2,8) | 7 (3,2) | 0,114 |
| Rotura cardiaca | 98 (2,3) | 69 (2,4) | 23 (2,0) | 6 (2,7) | 0,736 |
| Hemorragia grave | 137 (3,2) | 84 (2,9) | 40 (3,5) | 13 (5,9) | 0,042 |
| Mortalidad hospitalaria | 522 (12,3) | 300 (10,4) | 172 (15,2) | 50 (22,6) | < 0,001 |
| Mortalidad acumulada a largo plazo, DI (pacientes-año) | 3,5 | 4,2 | 6,7 | 16,9 | < 0,001 |

ACV: accidente cerebrovascular; BAVC: bloqueo auriculoventricular completo; DI: densidad de incidencia; DT: dolor torácico; EV: enfermedad vascular; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; TV: taquicardia ventricular. Salvo otra indicación, los datos expresan n (%).

^a Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y/o accidente cerebrovascular previos.

^b Valor del test de contraste de hipótesis para la comparación general entre los cuatro grupos.

Mortalidad tras el alta a largo plazo

En este estudio se realizó un seguimiento a largo plazo: mediana, 7,2 [intervalo intercuartílico, 2,7-10,3] años. Se registraron en total 1.023 muertes tras el alta, que corresponde a una densidad de incidencia de mortalidad a largo plazo de 3,5/100 pacientes-año. La densidad de incidencia de mortalidad tras el alta fue de 4,2/100 pacientes-año entre los pacientes sin afección vascular, 6,7/100 pacientes-año con un territorio enfermo y 16,9/100 pacientes-año con ≥ 2 territorios afectados (p de tendencia < 0,001). Individualmente, la mortalidad de los pacientes con CI previa fue del 34,1 frente al 24,6% (p < 0,001) de los pacientes sin este antecedente, el 52,1% de los pacientes con AP previa (frente al 25,6%; p < 0,001) y el 46,4% de aquellos con ACV previo frente al 25,6% (p < 0,001). La figura 1 muestra la curva de supervivencia según el número de territorios vasculares enfermos a largo plazo. Los pacientes que habían fallecido al año (datos no mostrados) tenían más edad, y había más mujeres, más diabéticos e hipertensos y menos fumadores. Respecto de la carga vascular, presentaban significativamente más antecedentes personales de CI, AP y ACV previos. Se trataba además de pacientes con más comorbilidad, que no presentaban dolor torácico a su llegada al hospital y mostraban mayor frecuencia cardiaca y más insuficiencia cardiaca al ingreso. Los pacientes fallecidos fueron menos reperfundidos y presentaron más complicaciones en el hospital, sobre todo insuficiencia cardiaca. Destaca que, al alta, los fallecidos fueron menos tratados con salicilatos, bloqueadores beta e

hipolipemiantes, pero más con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II y acenocumarol.

En un contexto multivariable (tabla 5), tanto la carga vascular previa como el antecedente de AP o ACV fueron predictores independientes de mortalidad por cualquier causa. El antecedente de CI mostró una tendencia al borde de la significación estadística (HR = 1,148; p = 0,075) (tabla 5). En la tabla 3S del material suplementario se muestra el comportamiento de la asociación entre la carga vascular y la mortalidad a largo plazo en modelos ajustados incrementalmente, y en la tabla 4S del material suplementario, con el modelo multivariable completo.

La figura 2 presenta la curva de supervivencia a largo plazo según cada territorio afectado por separado. En nuestro estudio, los dos territorios que asociados con mayor riesgo de muerte tras el alta (figura 2) fueron la AP y el ACV. Un total de 572 pacientes tenían ambos antecedentes a la vez. La HR completamente ajustada por mortalidad en los pacientes con ambos antecedentes fue 1,518 (IC95%, 1,272-1,812).

DISCUSIÓN

Este estudio ilustra por primera vez que, en pacientes que ingresan en el hospital con diagnóstico de IAMCEST, los antecedentes de CI, AP o ACV no suponen un factor independiente de mortalidad hospitalaria respecto de los pacientes sin enfermedad

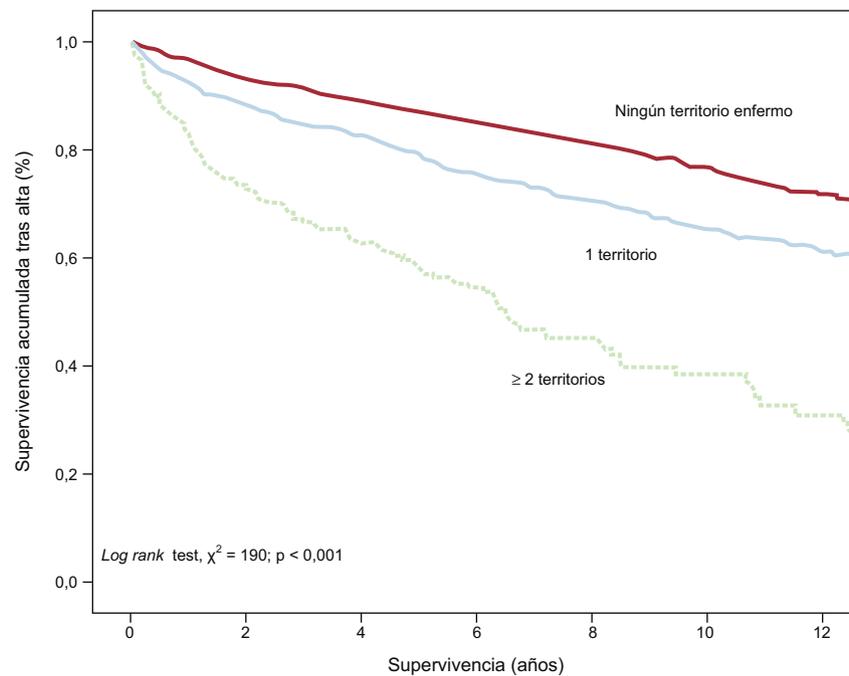
Tabla 4

Modelos de regresión logística binaria brutos y ajustados para mortalidad intrahospitalaria

| Variables | OR bruta (IC95%) | OR ajustada (IC95%) | p | |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------|---|
| Cardiopatía isquémica previa | 1,391 (1,133-1,708) | 0,831 (0,563-1,227) | 0,352 | |
| Arteriopatía periférica | 2,041 (1,500-2,778) | 1,298 (0,762-2,211) | 0,338 | |
| Accidente cerebrovascular | 2,141 (1,626-2,821) | 1,153 (0,692-1,921) | 0,586 | |
| Sin territorios enfermos | 1 (referencia) | 1 (referencia) | — | Estadístico C = 0,955 (IC95%, 0,943-0,966) χ ² = 4,08; p = 0,85 |
| 1 territorio | 1,461 (1,201-1,782) | 0,773 (0,497-1,156) | 0,206 | |
| ≥ 2 territorios | 2,707 (1,923-3,728) | 1,068 (0,543-2,040) | 0,844 | |

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Ajustado por edad, frecuencia cardiaca, presión arterial, sexo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular previa, clase funcional de la New York Heart Association ≥ 2 basal, insuficiencia renal previa, clase Killip al ingreso, reinfarcto, bloqueo auriculoventricular completo, taquicardia o fibrilación ventricular intrahospitalaria, rotura cardiaca, hemorragia mayor, pico de soforma MB de la creatinina fracción de eyección ventricular izquierda, tratamiento con ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II e hipolipemiantes.



| Eventos/sujetos en riesgo | 1 año | 3 años | 5 años | 7 años | 9 años | 11 años |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Ningún territorio enfermo | 83/2.390 | 214/2.184 | 317/2.040 | 397/1.601 | 466/1.050 | 521/626 |
| 1 territorio | 80/1.002 | 164/872 | 223/782 | 277/578 | 309/401 | 335/249 |
| ≥ 2 territorios | 31/147 | 59/113 | 73/89 | 88/56 | 95/33 | 100/21 |

Figura 1. Análisis de supervivencia a largo plazo. Se muestra la mortalidad total (se excluye la mortalidad intrahospitalaria) según el número de territorios vasculares enfermos.

vascular conocida. A largo plazo (mediana, 7 años), los antecedentes de AP y ACV se confirman como predictores de mortalidad, y el de CI se queda en el límite de la significación.

Clásicamente se ha reconocido que los pacientes con aterosclerosis están afectados de un proceso o enfermedad única cuya extensión, más que la propia «localización», puede influir en el pronóstico del paciente¹⁴. Múltiples estudios previos han evaluado el impacto pronóstico de la AP y/o la enfermedad cerebrovascular previas, separada^{4,6,7,10-12} o conjuntamente^{3,8,9}. Por otro lado, el impacto pronóstico del antecedente del infarto de miocardio también se ha mostrado importante^{4,15}. Solo un artículo previo⁹ ha

evaluado en su conjunto el valor pronóstico de AP, ACV y CI previos con respecto al manejo terapéutico y la aparición de eventos adversos intrahospitalarios. Sin embargo, no hemos encontrado artículos que evalúen estos antecedentes y sus implicaciones tras el alta a largo plazo, tal y como lo hemos hecho nosotros.

En nuestro medio, Ferreira-González et al⁸ comunicaron que, en pacientes con diagnóstico de SCA provenientes del registro multicéntrico MASCARA, la presencia de AP conlleva una enfermedad coronaria más extensa y mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses de seguimiento, además de que se apliquen menos los tratamientos recomendados por las guías. En este

Tabla 5
Modelos de regresión de Cox brutos y ajustados para mortalidad tras el alta a largo plazo^a

| VARIABLES | HR bruta (IC95%) | HR ajustada (IC95%) ^b | p | Estadístico C de Harrell |
|------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------|--------------------------|
| Cardiopatía isquémica previa | 1,461 (1,281-1,666) | 1,148 (0,985-1,342) | 0,075 | 0,802 |
| Arteriopatía periférica | 2,498 (2,047-3,049) | 1,570 (1,237-1,978) | < 0,001 | |
| Accidente cerebrovascular | 2,006 (1,662-2,422) | 1,342 (1,122-1,699) | 0,001 | |
| Sin territorios enfermos | — | — | — | |
| 1 territorio | 1,575 (1,379-1,800) | 1,152 (0,897-1,523) | 0,282 | |
| ≥ 2 territorios | 3,819 (3,083-4,749) | 2,349 (1,605-3,644) | < 0,001 | |

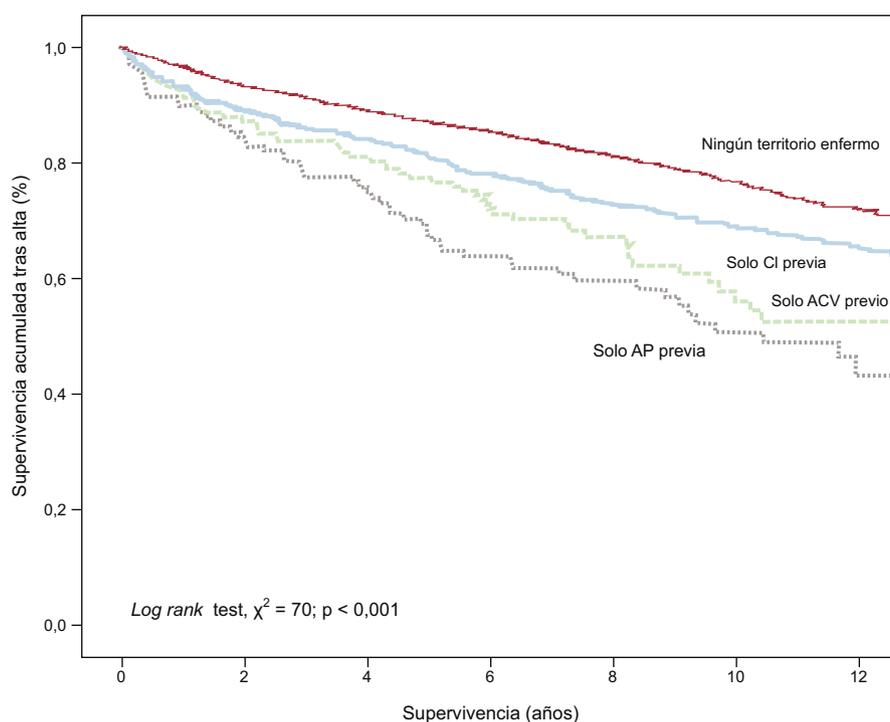
HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipemia, tabaquismo activo, insuficiencia renal, neoformación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clase funcional de la *New York Heart Association* ≥ 2 basal, fibrilación auricular previa, ausencia de dolor torácico a la presentación, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica al ingreso, clase Killip al ingreso > 1, insuficiencia cardíaca durante la evolución, bloqueo auriculoventricular completo, angina tras infarto/reinfarto, complicación mecánica durante el ingreso, tratamiento al alta (salicilatos, tienopiridinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta, hipolipemiantes, acenocumarol), reperfusión durante el ingreso y fracción de eyección ventricular izquierda. El ajuste adicional por el tiempo a la reperfusión no cambió sustancialmente los resultados.

Test de residuos de Schoenfeld (supuesto de proporcionalidad de riesgos), $\chi^2 = 29,08$; $p = 0,745$.

^a Mediana, 7,2 [intervalo intercuartílico, 2,7-10,3] años.

^b Calculado mediante remuestreo y 3.000 iteraciones.



| Eventos/sujetos en riesgo | 1 año | 3 año | 5 año | 7 año | 9 año | 11 años |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Ningún territorio enfermo | 83/2.389 | 214/2.184 | 316/2.041 | 397/1.600 | 466/1.049 | 521/626 |
| Solo CI previa | 57/758 | 114/666 | 153/603 | 192/450 | 213/320 | 228/200 |
| Solo ACV previa | 12/138 | 24/119 | 34/105 | 42/70 | 50/42 | 55/22 |
| Solo AP previa | 12/104 | 25/88 | 37/73 | 43/56 | 48/37 | 52/26 |

Figura 2. Análisis de supervivencia a largo plazo. Se muestra la mortalidad total (se excluye la mortalidad intrahospitalaria) según cada territorio vascular enfermo. ACV: accidente cerebrovascular; AP: arteriopatía periférica; CI: cardiopatía isquémica.

estudio, en concordancia con nuestros resultados, el antecedente de ACV no supuso mayor mortalidad intrahospitalaria, aunque sí a los 6 meses de seguimiento tras el alta. Resaltamos varias diferencias con nuestro estudio que, a nuestro juicio, pueden haber contribuido a la disparidad de resultados, especialmente los relativos a la AP previa y la mortalidad intrahospitalaria. En primer lugar, el registro MASCARA incluyó a todos los pacientes con SCA, con y sin elevación del segmento ST y de localización indeterminada. Particularmente, los pacientes con SCA y elevación del segmento ST, en los que se centra este estudio, representaban en torno al 40% del total. Segundo, y como se ha citado más arriba, entre los criterios de inclusión del estudio MASCARA se consideró candidatos a los pacientes con prueba de esfuerzo indicativa de isquemia miocárdica o antecedente de enfermedad coronaria conocida⁸. Sin embargo, nuestros pacientes tenían sin excepción elevación del segmento ST y de marcadores de daño miocárdico, por lo cual representan a una población más homogénea y con un riesgo sustancialmente mayor, como lo demuestra la mayor mortalidad intrahospitalaria y al año de nuestros pacientes respecto a los incluidos en el registro MASCARA.

El incremento del riesgo de eventos adversos en pacientes con antecedente de ACV ya se describió en estudios previos^{7,10,11}. Se ha señalado que el antecedente de ACV supone mayor riesgo de muerte a los 6 meses¹⁰ (OR ajustada = 1,41; IC95%, 1,17-1,70), lo cual concuerda con nuestros resultados y con los del estudio

MASCARA⁸. En nuestro estudio, además, confirmamos el impacto adverso que supone el antecedente de ACV a largo plazo.

La importancia del antecedente de CI previa se ha evaluado en estudios previos^{4,15}. En un estudio clásico¹⁵ sobre pacientes con IAMCEST, se afirmó que el infarto de miocardio previo era un factor pronóstico adverso a 30 días. En otro estudio⁴, los pacientes con infarto de miocardio previo no tuvieron diferente mortalidad intrahospitalaria, aunque sí mayor mortalidad a los 6 meses, que aquellos sin este antecedente. En nuestro estudio, el antecedente de CI supuso mayor mortalidad bruta intrahospitalaria y a largo plazo durante el seguimiento, aunque no fue un predictor independiente en el análisis ajustado. Considerada la variable infarto de miocardio previo en lugar de CI previa, los resultados no difirieron.

Considerada la carga vascular como número de territorios afectados, en nuestro estudio esta fue una variable predictora de mortalidad tras el alta a largo plazo, pero no para la muerte intrahospitalaria. Estos resultados son distintos de los comunicados por un estudio previo³, que mostró asociación entre el número de territorios enfermos y la mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, los pacientes incluidos por esos autores³ fueron distintos de los nuestros, pues principalmente se trataba de una población de menor riesgo, ya que la mortalidad intrahospitalaria fue muy inferior a la nuestra (el 5,3 frente al 12,3%). Además, el porcentaje de diabéticos fue inferior que en nuestra serie, y los pacientes con IAMCEST eran < 11%. En otro estudio previo⁹, la afección de ≥ 2 territorios fue un

predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, pero en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. En un subestudio de este último¹⁶, en pacientes de edad > 65 años, se confirmó que la afección de los tres territorios suponía una elevada mortalidad en un seguimiento a 3 años.

Pocos estudios han evaluado el impacto a largo plazo de la enfermedad polivasular. En el importante estudio de Bhatt et al¹⁷, con datos procedentes del registro REACH, se observó el impacto negativo que supone la carga vascular previa en la aparición de eventos adversos a largo plazo (4 años), incluida la muerte por cualquier causa. Los resultados de nuestro estudio complementan y expanden las observaciones del estudio señalado, realizadas sobre pacientes estables con factores de riesgo cardiovascular o afección vascular previa. Así, confirman la importancia de la carga vascular como predictor de mortalidad a largo plazo (> 7 años) en una población con diagnóstico de IAMCEST.

En nuestro estudio hemos confirmado también, en línea con publicaciones previas³⁻⁸, que los pacientes con mayor número de territorios afectados son menos tratados al alta con salicilatos y bloqueadores beta, aunque se les prescriben más inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II y acenocumarol. Luego paradójicamente son pacientes con mayor mortalidad pero que reciben menos fármacos con evidencia de mejorar el pronóstico, y este hecho nos permite especular que debieran ser objeto de acción para optimizar el tratamiento. Estas observaciones concuerdan con los resultados del notable *Alliance project*¹⁸, en población francesa, que concluye que se debe diseñar estudios específicos para mejorar el pronóstico en este subgrupo de pacientes.

Limitaciones

Entre las limitaciones de este estudio cabe señalar: a) las inherentes a los estudios observacionales, tales como el sesgo no ajustado; sin embargo, este estudio es prospectivo y se incluyó a todos los pacientes consecutivamente en dos centros; b) que el diagnóstico de CI, AP o ACV previos es clínico, por lo que no se puede descartar la existencia de formas asintomáticas u oligosintomáticas mal clasificadas; a este respecto, Morillas et al¹⁹ han señalado que la prevalencia de AP es muy alta cuando se emplea el índice tobillo-brazo para su diagnóstico en pacientes con SCA y, en consecuencia, el diagnóstico de AP puede estar subestimado en este estudio; c) además, y respecto a algunos estudios que han encontrado previamente asociación entre la carga vascular y la mortalidad intrahospitalaria^{3,9}, el relativamente menor número de eventos absolutos durante el ingreso puede haber justificado que la carga vascular previa no se asocie en el análisis ajustado, y d) finalmente, se recogió el antecedente de ACV, pero no se ha registrado el accidente isquémico transitorio o el ACV menor.

CONCLUSIONES

Concluimos que en pacientes con diagnóstico de IAMCEST, la carga vascular previa condiciona una mayor mortalidad a largo plazo tras el alta. Los antecedentes de AP y ACV son marcadores independientes de elevado riesgo de muerte a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2013.10.019.

BIBLIOGRAFÍA

- Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, Van der Linden J, Källner G, Jussila R, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005;179:311-6.
- Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease: recognizing the risks and managing the syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2631-41.
- Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, et al. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease. *Circulation*. 2009;120:560-7.
- Motivala AA, Tamhane U, Ramanath VS, Saab F, Montgomery DG, Fang J, et al. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*. 2008;31:590-6.
- Bongard V, Cambou JP, Lezorovcz A, Ferrères J, Vahanan A, Julien G, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and drug use in 14 544 French patients with a history of myocardial infarction, ischaemic stroke and/or peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:394-402.
- Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006;151:1130-5.
- Lee TC, Goodman SG, Yan RT, Grondin FR, Welsh RC, Rose B, et al. Disparities in management patterns and outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with and without a history of cerebrovascular disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:1083-9.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, et al; investigadores del estudio MASCARA. Pronóstico y manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad polivasular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1012-21.
- Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou F, Cannon CP, Gibson CM, et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:1195-202.
- Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;100:1-6.
- Ducrocq G, Amarencu P, Labreuche J, Alberts MJ, Mas JL, Ohman EM, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risk of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2013;127:730-8.
- Pariikh SV, Saya S, Divanji P, Banerjee S, Selzer F, Abbott JD, et al. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention: from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *Am J Cardiol*. 2011;107:959-64.
- Liosis S, Bauer T, Schiele R, Gohlke H, Gottwik M, Katus H, et al. Predictors of 1-year mortality in patients with contemporary guideline-adherent therapy after acute myocardial infarction: results from the OMEGA study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:671-7.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
- Lee KR, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1649-68.
- Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:541-9.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350-7.
- Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, Cambou JP, Collet JP, Cottin Y, et al. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:207-14.
- Morillas P, Quiles J, Cordero A, Guindo J, Soria F, Mazon P, et al. Impact of clinical and subclinical peripheral arterial disease in midterm prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1494-8.