

Artículo original

Impacto pronóstico a diez años del fallo del vaso diana tras un IAMCEST. Perspectivas del ensayo EXAMINATION-EXTEND



Filippo Maria Verardi^{a,b}, Kamil Bujak^{a,c}, Paolo Tolomeo^b, Josep Gómez-Lara^d, Víctor Jiménez-Díaz^{e,f}, Marcelo Jiménez^g, Pilar Jiménez-Quevedo^h, Roberto Dilettiⁱ, Pascual Bordes^j, Gianluca Campo^b, Antonio Silvestro^k, Jaume Maristany^l, Xacobe Flores^m, Antonio de Miguel-Castro^e, Andrés Íñiguez^e, Alfonso Ielasi^k, Maurizio Tespili^k, Mattie Lenzenⁱ, Nieves Gonzalo^h, Matteo Tebaldi^b, Simone Biscaglia^b, Pablo Vidal-Cales^a, Luis Ortega-Paz^{a,n}, Rafael Romaguera^d, Joan Antoni Gómez-Hospital^d, Patrick W. Serruys^o, Manel Sabaté^a y Salvatore Brugaletta^{a,*}

^a Institut Clínic Cardiovascular, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Cardiology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Cona, Italia

^c 3rd Department of Cardiology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

^d Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Departamento de Cardiología, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^f Investigación Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), Servizo Galego de Saúde-Universidade de Vigo (SERGAS-UVIGO), Vigo, Pontevedra, España

^g Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Sant Pau, Barcelona, España

^h Departamento de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Universidad Complutense, Madrid, España

ⁱ Thoraxcenter, Rotterdam, Países Bajos

^j Departamento de Cardiología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^k Cardiology Division, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milan, Italia

^l Departamento de Cardiología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

^m Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

ⁿ Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, Estados Unidos

^o Department of Cardiology, National University of Ireland, Galway, Irlanda

Historia del artículo:

Recibido el 21 de marzo de 2023

Aceptado el 4 de julio de 2023

On-line el 16 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Infarto de miocardio con elevación del

segmento ST

Intervención coronaria percutánea

Fallo del vaso diana

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se desconoce el impacto pronóstico de los diferentes tipos de eventos adversos tras el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo de este trabajo es evaluar los predictores a largo plazo del objetivo combinado orientado al paciente (POCE) y si tener un fallo del vaso diana (FVD) como primer evento puede influir en los resultados.

Métodos: El ensayo EXAMINATION-EXTEND aleatorizó a pacientes con IAMCEST a tratamiento con *stents* liberadores de everolimus o a *stents* convencionales, con un seguimiento de hasta 10 años. En la población del estudio, se evaluaron los predictores de POCE (combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio y cualquier revascularización). Se clasificó a los pacientes según el tipo de primer evento (FVD primero o FVD no primero) y comparado en términos de POCE posterior. El FVD se definió como el compuesto de muerte cardíaca, IAMCEST del vaso diana y revascularización del vaso diana.

Resultados: De los 1.498 pacientes del estudio, 529 (35,3%) tuvieron POCE durante el seguimiento a los 10 años. Los predictores independientes de POCE fueron la edad, la diabetes mellitus, el infarto de miocardio previo, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad coronaria multivazo. El primer evento fue un FVD o no FVD en 296 y 233 casos respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre quienes tuvieron primero un FVD y los que tuvieron un evento no FVD en cuanto a POCE (el 21,7 frente al 39,3%; razón de tiempo, 1,79; IC95%, 0,87-3,67; $p = 0,12$) o sus componentes individuales.

Conclusiones: En el seguimiento a 10 años, alrededor de un tercio de los pacientes con IAMCEST tuvo al menos 1 evento de POCE, cuyos predictores independientes fueron la edad, la diabetes mellitus y una mayor extensión de la enfermedad aterosclerótica. Un FVD como primer evento, en comparación con un evento no FVD, no parece tener impacto en los resultados posteriores. Número de ensayo: NCT04462315.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sabrugetta@gmail.com (S. Brugaletta).

Ten-year prognostic impact of target versus non-target vessel failure after STEMI. Insight from the EXAMINATION-EXTEND trial

ABSTRACT

Keywords:

ST-segment myocardial infarction
Percutaneous coronary intervention
Target vessel failure

Introduction and objectives: After ST-segment myocardial infarction (STEMI), the impact of different adverse events on prognosis remains unknown. We aimed to assess very long-term predictors of patient-oriented composite endpoints (POCE) and investigate whether the occurrence of target vessel failure (TVF) vs a non-TVF event as the first event could potentially influence subsequent outcomes.

Methods: The EXAMINATION.EXTEND trial randomized STEMI patients to receive either an everolimus-eluting stent or a bare-metal stent. The follow-up period was 10 years. Predictors of POCE (a composite of all-cause death, any myocardial infarction, or any revascularization) were evaluated in the overall study population. The patients were stratified based on the type of first event (TVF-first vs non-TVF-first) and were compared in terms of subsequent POCE. TVF was defined as a composite of cardiac death, TV myocardial infarction, or TV revascularization.

Results: Out of the 1498 enrolled patients, 529 (35.3%) experienced a POCE during the 10-year follow-up. Independent predictors of POCE were age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction, peripheral arterial disease, and multivessel coronary disease. The first event was a TVF in 296 patients and was a non-TVF in 233 patients. No significant differences were observed between TVF-first and non-TVF-first patients in terms of subsequent POCE (21.7% vs 39.3%, time ratio 1.79; 95%CI, 0.87-3.67; $P = .12$) or its individual components.

Conclusions: At the 10-year follow-up, approximately one-third of STEMI patients had experienced at least 1 POCE. Independent predictors of these events were age, diabetes, and more extensive atherosclerotic disease. The occurrence of a TVF or a non-TVF as the first event did not seem to influence subsequent outcomes. Trial registration number: NCT04462315.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

FVD: fallo del vaso diana
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
POCE: objetivo compuesto orientado al paciente
RVD: revascularización del vaso diana

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) corren gran riesgo de eventos cardiovasculares posteriores¹. Sus respuestas pueden variar de manera considerable y algunos pasan años sin sufrir eventos, mientras que otros tienen eventos recurrentes. Debido a las mejoras en los aspectos relativos a las intervenciones y los avances continuos en la farmacoterapia, a lo largo de los años ha aumentado la proporción de pacientes con IAMCEST sin eventos durante el seguimiento. Sin embargo, los datos sobre el seguimiento a muy largo plazo son escasos o se centran en los índices de mortalidad^{2–5}. Además, se sabe poco sobre el impacto de los diferentes tipos de eventos adversos en la evolución posterior. Los datos previos del ensayo HORIZON-AMI mostraron que la revascularización del vaso diana (RVD) se relacionó con mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio después⁶, mientras que los reinfaros aumentaron el riesgo de muerte⁷. A pesar de ello, se desconoce si el momento en que ocurren estos eventos y su relación con el vaso culpable pueden determinar la naturaleza de los resultados futuros.

El objetivo de este trabajo es evaluar los predictores a muy largo plazo de un objetivo compuesto orientado al paciente (*patient-oriented composite endpoint* [POCE]) y determinar si sufrir un fallo del vaso diana (FVD) frente a un primer evento no relacionado con el fallo del vaso diana influiría en los posteriores resultados de la población con IAMCEST del ensayo EXAMINATION-EXTEND.

MÉTODOS

Población de estudio

El ensayo EXAMINATION-EXTEND, un ensayo multicéntrico, prospectivo y controlado, aleatorizó a 1.498 pacientes con IAMCEST a tratamiento con *stents* liberadores de everolimus o *stents* metálicos. Los criterios de inclusión y exclusión, así como los resultados clínicos a los 5 años de seguimiento ya se notificaron con anterioridad⁸. El ensayo EXAMINATION se reinició después como EXAMINATION-EXTEND (NCT04462315) para centrarse en los resultados a 10 años. Este estudio de seguimiento mantuvo las mismas metodología y validación de eventos que el ensayo original. Se obtuvo un seguimiento clínico completo de 1.427 pacientes (95,3%). Antes se dio información detallada sobre el estudio y los resultados del seguimiento a 10 años^{9–11}.

Este estudio es un análisis *a posteriori* realizado para evaluar los predictores de POCE a 10 años en la población general del ensayo. Además, se clasificó a los pacientes según el tipo de primer evento, ya fuera FVD o evento no relacionado con FVD (no FVD), y después se los comparó desde el punto de vista del posterior POCE (figura 1). En este análisis, el FVD se definió como un objetivo compuesto integrado por muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana y RVD¹². El no FVD englobó la muerte no cardíaca, el infarto de miocardio de vaso no diana y la revascularización de vaso no diana.

Objetivos

El objetivo primario de este estudio se definió como un POCE integrado por muerte por cualquier causa, algún infarto de miocardio o alguna revascularización. Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales del POCE y muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana, lesión diana o RVD y trombosis del *stent* (determinada o probable). Todos los eventos fueron confirmados por un comité independiente de eventos clínicos, en concreto el Barcore Lab de España, a partir de las definiciones del *Academic Research Consortium*¹³.

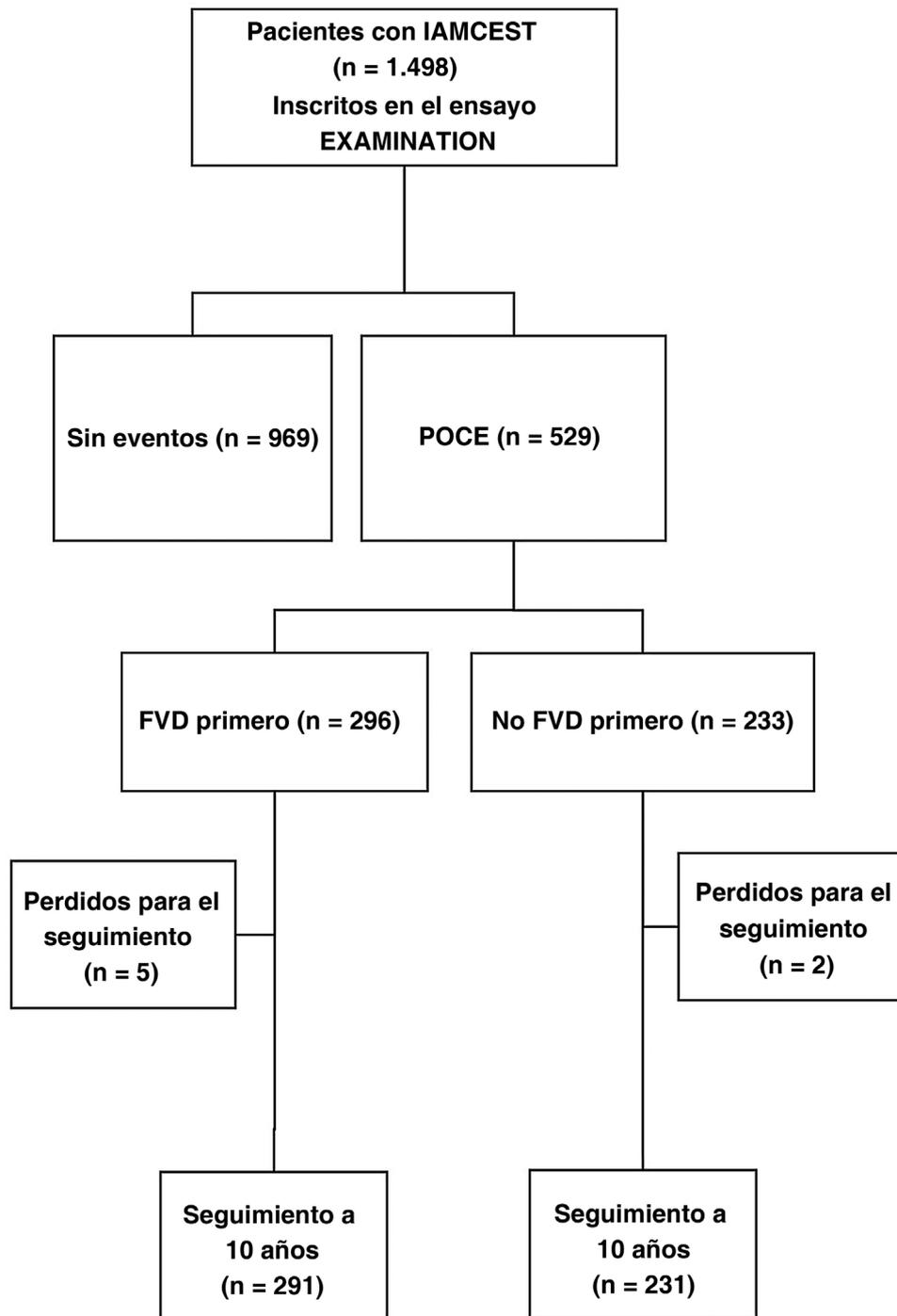


Figura 1. Organigrama del ensayo de EXAMINATION con 1.498 pacientes. Los pacientes se clasificaron primero en función de la incidencia de cualquier POCE durante el seguimiento a 10 años. Luego, se reclasificó a los 529 pacientes que presentaron al menos 1 evento en 2 grupos según el tipo de primer evento, FVD primero frente a no FVD primero, con la comparación de los resultados hasta 10 años después. Las pérdidas en el seguimiento de los grupos con FVD primero y no FVD primero fueron del 1,7 y el 0,9% respectivamente. FVD: fallo del vaso diana; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; POCE: objetivo compuesto orientado al paciente.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según su distribución. Las comparaciones estadísticas entre los grupos se realizaron con la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney, según el caso. Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje y se compararon mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según el caso. Para evaluar los indicadores independientes de la primera aparición del POCE y los

predictores independientes de eventos de primero FVD/primer no FVD, se utilizó un modelo de regresión de Cox. Todas las variables que alcanzaron un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariante se incluyeron en el modelo de Cox.

Los resultados a largo plazo se compararon entre los pacientes según la naturaleza del primer evento (primero FVD frente a primero no FVD). El tiempo de seguimiento de los pacientes con primero FVD y primero no FVD comenzó a partir de la fecha en que ocurrió el primer evento. Cualquier posterior evento recurrente de cada tipo durante el seguimiento restante se incluyó en el análisis

según lo requerido para el análisis de tiempo hasta el evento. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para valorar las tasas de eventos. Se calculó la incidencia acumulada de los objetivos primario y secundarios teniendo en cuenta cualquier muerte como un riesgo competitivo¹⁴. Dado que no se cumplió la suposición de riesgo proporcional del objetivo primario, verificada con la prueba de residuos de Schoenfeld ($p < 0,05$), tanto el modelo de tiempo de fallo acelerado como la diferencia en el tiempo de supervivencia medio restringido¹⁵ se utilizaron como principales análisis para comparar el efecto de primero FVD o primero no FVD en los resultados posteriores. El modelo de tiempo de fallo acelerado proporcionó una relación de tiempo que describe el retraso estimado hasta que ocurre un evento en un grupo cuando se compara con el otro. El tiempo de supervivencia medio restringido representa el tiempo medio sin ningún evento de resultado durante todo el seguimiento. Además, se realizó un análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia para describir mejor el cambio en el riesgo del objetivo primario y los secundarios a lo largo del tiempo. En este análisis exploratorio se estimaron las

hazard ratio (HR) entre los 2 grupos en 2 intervalos: de 0-5 y 5-10 años, durante los cuales se mantuvieron los riesgos proporcionales. La HR, la relación de tiempo y la diferencia en el tiempo de supervivencia medio restringido se notifican con intervalos de confianza del 95% (IC95%) y valores de p asociados. Se tuvo en cuenta la significación estadística de un valor bilateral de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con STATA, versión 14.1 (StataCorp LLC, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población total de pacientes

De los 1.498 pacientes con IAMCEST incluidos en el estudio EXAMINATION-EXTEND, 969 (64,7%) no tuvieron eventos durante un seguimiento a 10 años, mientras que 529 (35,3%) presentaron un POCE. Las características clínicas y de las intervenciones de estos 2 grupos se muestran en la [tabla 1](#). En comparación con los

Tabla 1
Características basales clínicas y de las intervenciones de los pacientes con y sin POCE a 10 años

Características clínicas y de las intervenciones	Sin eventos (n=969)	POCE (n=529)	p
Edad (años)	58,6 ± 11,2	65,9 ± 13,1	< 0,001
Varones	818 (84,4)	426 (80,5)	0,055
Exfumador	726 (75,0)	356 (67,3)	0,001
Diabetes mellitus	138 (14,3)	120 (22,7)	< 0,001
Hipertensión	433 (44,7)	292 (55,2)	< 0,001
Hiperlipemia	435 (44,9)	220 (41,6)	0,21
Antecedentes familiares	63 (6,5)	41 (7,8)	0,01
Infarto de miocardio previo	36 (3,7)	44 (8,3)	< 0,001
ICP previo	30 (3,1)	31 (5,9)	0,01
CABG previa	3 (0,3)	7 (1,3)	0,21
Ictus previo	14 (1,5)	17 (3,2)	0,02
Arteriopatía periférica	20 (2,1)	35 (6,6)	< 0,001
Flujo TIMI antes de la ICP			0,13
0	575 (59,6)	303 (57,8)	
1	84 (8,7)	31 (5,9)	
2	122 (12,6)	77 (14,7)	
3	184 (19,1)	113 (21,6)	
Enfermedad multivasa	101 (10,4)	87 (16,5)	0,001
DAI como arteria relacionada con el infarto	186 (19,2)	104 (19,7)	0,80
Trombectomía manual	645 (66,6)	331 (62,6)	0,12
Tipo de stent			0,02
SM	461 (47,6)	286 (54,1)	
SLE	508 (52,4)	243 (45,9)	
Implante de stent directo	611 (63,9)	274 (53,5)	< 0,001
Posdilatación	137 (14,1)	84 (15,9)	0,36
≥ 2 stents	273 (28,2)	188 (36,1)	0,002
Superposición de stent	239 (24,6)	165 (31,2)	0,94
Longitud total del stent (mm)	23 [15; 18-33]	28 [20; 18-38]	< 0,001
Diámetro máximo del stent (mm)	3,21 ± 0,45	3,19 ± 0,47	0,35
Flujo TIMI después de la ICP			0,23
0	15 (1,6)	11 (2,1)	
1	5 (0,5)	7 (1,3)	
2	35 (3,6)	24 (4,6)	
3	911 (94,3)	485 (92,0)	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAI: descendente anterior izquierda; FVD: fallo del vaso diana; ICP: intervención coronaria percutánea; SLE: *stent* liberador de everolimus; SM: *stent* metálico.

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

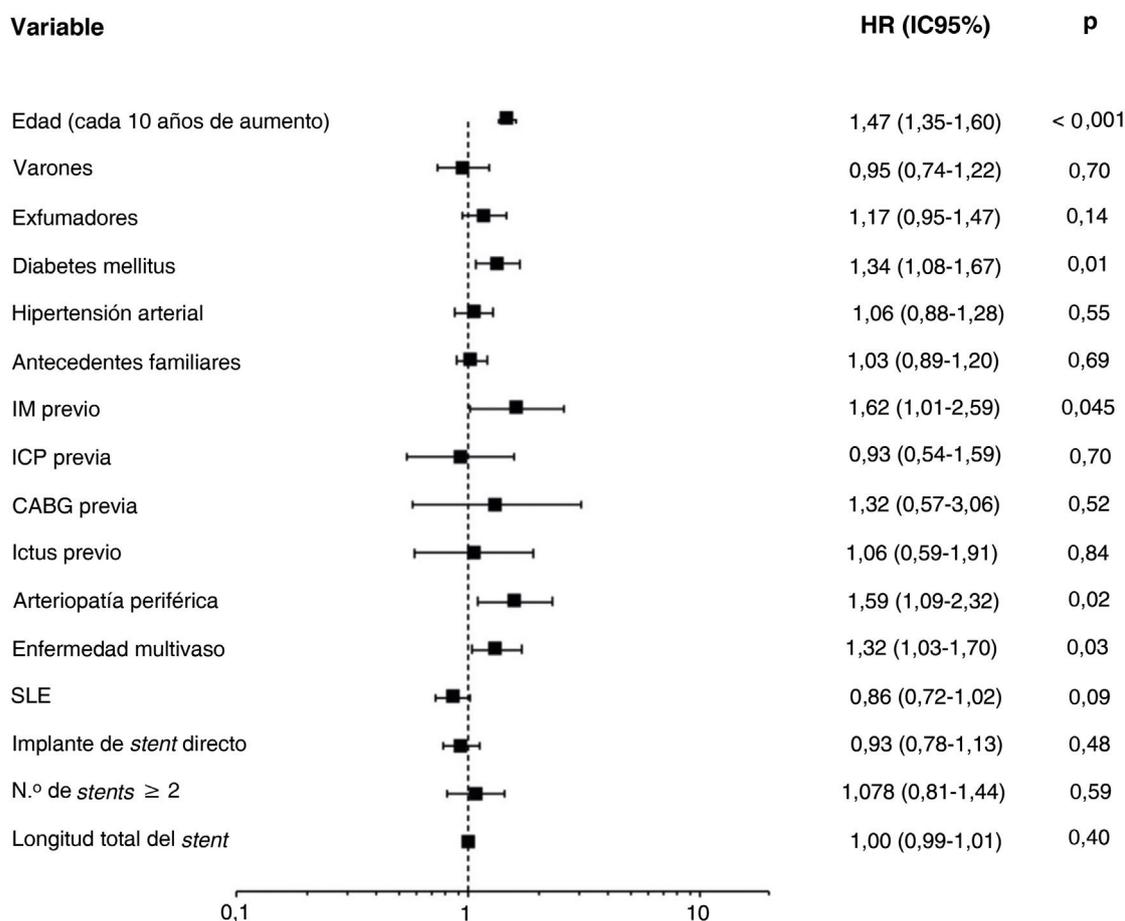


Figura 2. Gráfico de bosque que presenta los resultados de un análisis multivariante de factores asociados con el riesgo de POCE en la población total. El análisis se realizó con un modelo de regresión de Cox que incluye todas las variables con $p < 0,10$ en el análisis univariante. Los predictores independientes de POCE a 10 años fueron edad, diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica y enfermedad multivaso. CABG: cirugía de revascularización coronaria; HR: hazard ratio; IC95%, intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SLE: *stent* liberador de everolimus.

pacientes con un seguimiento sin eventos, los que presentaron un POCE eran mayores y con mayor prevalencia de tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, antecedentes familiares de enfermedad coronaria y antecedentes de infarto de miocardio previo, intervención coronaria percutánea, cirugía de revascularización coronaria, ictus y arteriopatía periférica. Por lo que respecta a los datos del procedimiento, los pacientes con POCE presentaron una mayor prevalencia de enfermedad multivaso y recibieron con mayor frecuencia *stents* metálicos e implante directo de *stents*, con una mayor longitud del *stent* y mayor número de *stents*.

Incidencia y predictores de POCE en la población total

En el análisis multivariante, los únicos predictores independientes de la aparición de POCE fueron la edad (HR = 1,48; IC95%, 1,34-1,63; $p < 0,001$), diabetes mellitus (HR = 1,34; IC95%, 1,08-1,66; $p = 0,01$), infarto de miocardio previo (HR = 1,66; IC95%, 1,04-2,63; $p = 0,03$), arteriopatía periférica (HR = 1,58; IC95%, 1,08-2,31; $p = 0,02$) y enfermedad multivaso (HR = 1,33; IC95%, 1,04-1,70; $p = 0,02$) (figura 2).

Resultados según el tipo de primer evento

Entre los 529 pacientes con POCE, el primer evento fue un FVD en 296 y un no FVD en 233. El componente del evento de FVD fue muerte cardiaca en el 49%, infarto de miocardio del vaso diana en el 14,2% y RVD en el 47,6%. En el no FVD, el componente fue la muerte no cardiaca en el 44,1%, el infarto de miocardio de vaso no diana en el 9,4% y la revascularización del vaso no diana en el 47,2% (tabla 2). La mediana de tiempo fue de 718 [70-1.961] días para FVD primero y 1.518 [213-2.495] días para no FVD primero. Las características basales y de las intervenciones de los grupos con FVD primero y no FVD primero se diferenciaron solo en el uso de trombectomía manual ($p = 0,01$) y en el diámetro máximo del *stent* implantado en la lesión culpable ($p = 0,04$) (tabla 3), mientras que no se encontraron predictores independientes en el análisis multivariante.

Tabla 2

Tipo de eventos que se califican como FVD primero y no FVD primero

Eventos	n (%)
<i>FVD primero</i>	296 (56,0)
Muerte cardiaca	145 (49,0)
Infarto de miocardio del VD	42 (14,2)
Revascularización del VD	141 (47,6)
<i>No FVD primero</i>	233 (44,0)
Muerte no cardiaca	116 (49,8)
Infarto de miocardio no del VD	22 (9,4)
Revascularización no del VD	110 (47,2)

FVD: fallo del vaso diana; VD: vaso diana.

Tabla 3

Características basales clínicas y de las intervenciones de los pacientes con FVD primero y no FVD primero

Características clínicas y de las intervenciones	FVD primero (n = 296)	No FVD primero (n = 233)	p
Edad (años)	65,6 ± 13,3	66,3 ± 12,8	0,57
Varones	241 (81,4)	185 (79,4)	0,56
Exfumadores	192 (64,9)	164 (70,4)	0,18
Diabetes mellitus	63(21,3)	57 (24,5)	0,39
Hipertensión	167 (56,4)	125 (53,7)	0,53
Hiperlipemia	127 (42,9)	93 (39,9)	0,49
Antecedentes familiares	36 (14,2)	33 (14,2)	0,12
<i>Antecedentes cardiovasculares</i>			
Infarto de miocardio previo	26 (8,8)	18 (7,7)	0,66
ICP previo	20 (6,8)	11 (4,7)	0,32
CABG previa	3 (1,0)	4 (1,7)	0,48
Ictus previo	11 (3,7)	6 (2,6)	0,46
Arteriopatía periférica	19 (6,4)	16 (6,9)	0,84
<i>Flujo TIMI antes de la ICP</i>			
0	166 (59,3)	137 (56,7)	
1	17 (5,8)	14 (6,1)	
2	39 (13,3)	38 (16,5)	
3	71 (24,2)	42 (18,2)	
Enfermedad multivasa	49 (16,6)	38 (16,3)	0,94
DAI como arteria relacionada con el infarto	61 (20,8)	43 (18,5)	0,51
Trombectomía manual	171 (57,8)	160 (68,7)	0,01
<i>Tipo de stent</i>			
SM	158 (53,4)	128 (54,9)	
SLE	138 (46,6)	105 (45,1)	
Implante de stent directo	152 (53,3)	122 (53,7)	0,93
Posdilatación	50 (16,9)	34 (14,6)	0,47
≥ 2 stents	115 (39,5)	73 (31,7)	0,07
Superposición de stent	100 (87,0)	65 (89,0)	0,67
Longitud total del stent (mm)	28 [20; 18–38]	23 [17; 18–35]	0,13
Diámetro máximo del stent (mm)	3,20 ± 0,47	3,12 ± 0,43	0,04
<i>Flujo TIMI después de la ICP</i>			
0	8 (2,7)	3 (1,3)	
1	7 (2,3)	0 (0,0)	
2	15 (5,1)	9 (3,9)	
3	264 (89,8)	221 (94,9)	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAI: descendente anterior izquierda; FVD: fallo del vaso diana; ICP: intervención coronaria percutánea; SLE: *stent* liberador de everolimus; SM: *stent* metálico.

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

Cincuenta de los 296 pacientes del grupo de primero FVD y 49 de los 233 del grupo primero no FVD presentaron después un POCE durante el resto del seguimiento. Según el modelo de estimación de fallo acelerado, no hubo ninguna diferencia significativa en el tiempo hasta el objetivo primario entre FVD primero y no FVD primero (relación de tiempo, 1,79; IC95%, 0,87–3,67; $p = 0,95$) (figura 3). El tiempo de supervivencia medio restringido fue de 2.852 días para el grupo con FVD primero y de 2.731 días para el grupo con no FVD primero (diferencia, 121 días; IC95%, –64 a 307; $p = 0,20$). Además, como se muestra en la tabla 4, el tiempo hasta la aparición de cualquier resultado secundario no presentó diferencias estadísticas entre los pacientes con FVD primero y aquellos con no FVD primero.

El riesgo del objetivo primario varió con el tiempo, sin diferencias en el número de eventos entre los 2 grupos (FVD primero y no FVD primero) durante los primeros 5 años de seguimiento (HR = 0,93; IC95%, 0,59–1,48; $p = 0,77$), mientras que

el grupo de FVD primero se caracterizó por un menor riesgo de POCE (HR = 0,28; IC95%, 0,12–0,62; $p = 0,002$) de 5 a 10 años (figura 4). La reducción del riesgo de POCE durante el seguimiento tardío de los pacientes con FVD primero se debió principalmente a una menor tasa de mortalidad tardía (tabla 5).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio revela las siguientes conclusiones principales: a) aproximadamente un tercio de los pacientes con IAMCEST con intervención coronaria percutánea primaria presentaron al menos 1 evento de POCE durante los 10 años de seguimiento y estos pacientes se caracterizaron por un peor perfil de riesgo, como la edad avanzada, una mayor prevalencia de diabetes y una enfermedad aterosclerótica más extensa; los demás pacientes no tuvieron eventos durante 10 años; b) el tipo del primer evento

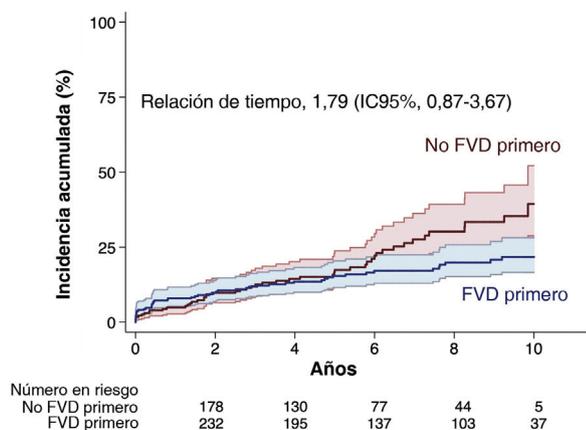


Figura 3. Incidencia acumulada estimada con el método de Kaplan-Meier con intervalos de confianza del 95% de un posterior POCE según el tipo de primer evento: FVD primero o no FVD primero. Debido a la falta de proporcionalidad de riesgos, el efecto de FVD primero o no FVD primero en un posterior POCE se evaluó con un modelo de tiempo de fallo acelerado que proporciona un valor de relación de tiempo que describe el retraso estimado hasta la aparición de un evento de un grupo en comparación con el otro. FVD: fallo del vaso diana; IC95%: intervalo de confianza del 95%; POCE; objetivo compuesto orientado al paciente.

(FVD o no FVD) no se asoció con un riesgo diferente de sufrir un POCE después (figura 5), y c) sin embargo, los pacientes con un primer evento no FVD mostraron un mayor riesgo de sufrir un POCE muy tardío (5–10 años), principalmente a causa de una mayor tasa de mortalidad.

Predictores de resultados a muy largo plazo en pacientes con IAMCEST

Los pacientes con IAMCEST son una población muy analizada, con varios estudios sobre la incidencia y los predictores de eventos

adversos durante el seguimiento a corto o medio plazo^{4,16–19}. Sin embargo, los datos sobre los resultados a muy largo plazo de estos pacientes son escasos y la mayoría de los estudios se han centrado solo en la mortalidad⁵. En nuestro análisis *a posteriori* del ensayo EXAMINATION-EXTEND, se presentan resultados específicos tras evaluar los predictores de POCE durante un seguimiento de 10 años. Nuestras conclusiones revelan que solo una tercera parte de los pacientes con IAMCEST sufrieron un evento del POCE después de 10 años, mientras que los demás no presentaron eventos durante este periodo. Coughlan et al.²⁰ comunicaron resultados sobre la aparición a 10 años del POCE en pacientes tratados con *stent* farmacoactivo (SFA) por síndrome coronario agudo, también pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. En su análisis, más del 60% de los pacientes tenían un POCE a los 10 años. La diferencia entre estas conclusiones y las nuestras se puede atribuir al menos en parte a las diferencias en la presentación clínica y, por consiguiente, en el perfil de riesgo basal de los pacientes, ya que nuestra población con IAMCEST es más joven y con una menor proporción de comorbilidades.

Los pacientes que presentaron un POCE se caracterizaron por un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable que comprende edad avanzada, diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica y enfermedad coronaria multivaso. Algunos de estos factores, como la edad, la diabetes mellitus y la enfermedad multivaso, han sido ampliamente reconocidos como predictores de resultados a corto plazo después del IAMCEST y se incluyen en la mayoría de las puntuaciones pronósticas del riesgo existentes^{21–25}. Nuestro estudio confirma que estas características continúan correlacionándose con la aparición de eventos adversos durante el seguimiento a largo plazo. Por lo tanto, su presencia debería impulsar a los pacientes y médicos a adoptar un enfoque más centrado en la prevención secundaria incluso una década después del evento inicial.

Si se adopta una perspectiva alternativa sobre nuestros resultados, cabe destacar que una alta proporción de pacientes (969 de 1.498; 64,7%) no presentaron ningún evento durante el

Tabla 4
Desenlaces de los pacientes con FVD primero y no FVD primero

Resultados	FVD primero (n = 296) n (%)*	No FVD primero (n = 233) n (%)*	Tiempo de fallo acelerado		RMST	
			Relación de tiempo (IC95%)	p	Diferencia en RMST, días (IC95%)	p
POCE	50 (21,7)	49 (39,3)	1,79 (0,87–3,67)	0,12	122 (–64 a 307)	0,20
Muerte por cualquier causa	24 (21,5)	27 (36,8)	1,34 (0,84–2,15)	0,31	24 (–167 a 214)	0,81
Muerte cardiaca	11 (8,7)	11 (15,6)	1,35 (0,46–3,97)	0,58	–50 (–111 a 12)	0,11
IM	15 (6,7)	15 (9,4)	1,72 (0,57–5,15)	0,33	29 (–51 a 109)	0,48
IMVD	6 (2,4)	6 (3,9)	1,87 (0,22–16,17)	0,57	1 (–37 a 39)	0,96
Cualquier revascularización	27 (9,7)	26 (13,8)	2,16 (0,46–10,02)	0,33	4 (–51 a 60)	0,88
RVD	18 (6,5)	16 (9,0)	1,70 (0,24–12,16)	0,60	–14 (–47 a 20)	0,43
RLD	15 (5,4)	11 (5,6)	0,94 (0,07–12,51)	0,96	–9 (–40 a 22)	0,56
TS determinada o probable	7 (2,9)	9 (13,3)	2,58 (0,52–12,80)	0,25	12 (–18 a 43)	0,43

FVD: fallo del vaso diana; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; IMVD: infarto de miocardio del vaso diana; POCE: objetivo compuesto orientado al paciente; RLD: revascularización de la lesión diana; RMST: tiempo de supervivencia media restringido; RVD: revascularización del vaso diana; TS: trombosis del *stent*.

* Incidencia acumulada estimada con el método de Kaplan-Meier.

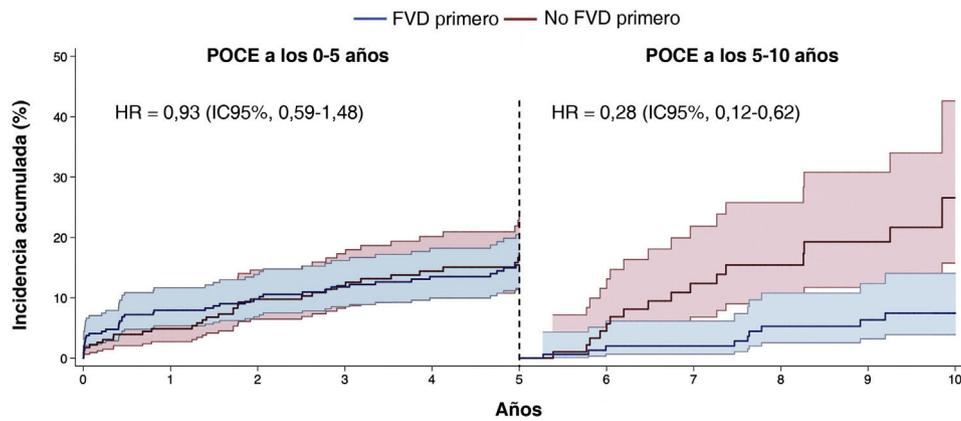


Figura 4. Análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia que muestra la incidencia acumulada de POCE en 2 intervalos. Curvas de incidencia acumulada con sus IC95% estimadas con el método de Kaplan-Meier en 2 intervalos: los primeros 5 años y de 5 a 10 años de seguimiento. Las HR con sus IC95% se determinaron mediante regresión de Cox. FVD: fallo del vaso diana; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; POCE: objetivo compuesto orientado al paciente.

periodo de 10 años tras el IAMCEST. Este resultado es tranquilizador e indica que este puede ser aún más favorable en la práctica contemporánea debido a los avances en los aspectos relacionados con las intervenciones y el tratamiento médico durante la última década: desde la inclusión de pacientes en el ensayo EXAMINATION (del 31 de diciembre de 2008 al 15 de mayo de 2010) se han establecido e implementado numerosas recomendaciones importantes en la práctica clínica habitual. Ente estas recomendaciones se encuentran la adopción del acceso radial como enfoque estándar, el uso de SFA de segunda generación en lugar de stents metálicos y la prescripción de inhibidores del receptor P2Y₁₂

potentes en el tratamiento antiagregante plaquetario doble cuando no esté contraindicado²⁶.

Naturaleza del primer evento para determinar el resultado

En nuestro análisis, el FVD fue el primer evento durante el seguimiento de la mayoría de los pacientes (el 56 frente al 44%), con una mediana de tiempo hasta la aparición de 718 [70-1.961] días, en comparación con 1.518 [213-2.495] días para los eventos no FVD. Estos resultados confirman la tendencia previa de

Tabla 5

Resultados en el análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia

Resultados	FVD primero (n = 296)	No FVD primero (n = 233)	HR (IC95%)	p
Resultados a 5 años				
	n (%)*	n (%)*		
POCE	41 (15,4)	33 (17,4)	0,93 (0,59-1,48)	0,77
Muerte por cualquier causa	15 (11,2)	9 (8,9)	1,36 (0,59-3,10)	0,49
Muerte cardíaca	9 (6,8)	3 (2,9)	2,41 (0,65-8,92)	0,19
Infarto de miocardio	12 (4,5)	11 (5,6)	0,70 (0,34-1,44)	0,34
Infarto de miocardio del VD	5 (1,8)	4 (2,0)	0,96 (0,26-3,56)	0,95
Cualquier revascularización	27 (9,7)	24 (11,7)	0,86 (0,50-1,49)	0,59
Revascularización del VD	18 (6,5)	14 (7,0)	0,99 (0,49-1,98)	0,97
Revascularización de la LD	15 (5,4)	10 (4,8)	1,15 (0,52-2,57)	0,73
TS	6 (2,4)	5 (2,4)	0,88 (0,27-2,90)	0,84
Resultados a 5-10 años				
POCE	9 (7,5)	16 (26,6)	0,28 (0,12-0,62)	0,002
Muerte por cualquier causa	9 (11,6)	18 (30,6)	0,38 (0,17-0,84)	0,02
Muerte cardíaca	2 (2,0)	8 (13,2)	0,70 (0,52-0,96)	0,03
Infarto de miocardio	3 (2,3)	4 (4,0)	0,43 (0,10-1,95)	0,28
Infarto de miocardio del VD	1 (0,6)	2 (2,0)	0,31 (0,03-3,37)	0,33
Cualquier revascularización	0	2 (2,3)	-	-
Revascularización del VD	0	2 (2,1)	-	-
Revascularización de la LD	0	1 (0,9)	-	-
TS	1 (0,5)	4 (11,2)	0,12 (0,01-1,11)	0,06

FVD: fallo del vaso diana; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LD: lesión diana; POCE: objetivo compuesto orientado al paciente; TS: trombosis del stent; VD: vaso diana.

* Incidencia acumulada estimada con el método de Kaplan-Meier.

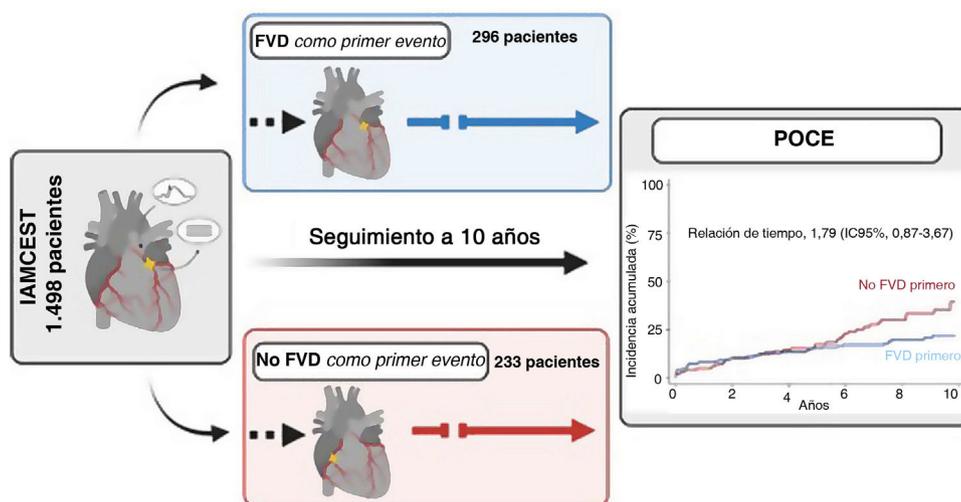


Figura 5. Figura central. Impacto en los resultados a muy largo plazo de FVD y no FVD como primer evento después de IAMCEST. FVD: fallo del vaso diana; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; POCE: objetivo compuesto orientado al paciente.

aparición temprana de eventos adversos relacionados con el vaso diana (VD) frente a los no relacionados con el VD^{27,28} debido al tiempo del proceso de curación después del implante de un *stent*. En cambio, los eventos no relacionados con el VD pueden atribuirse en parte a la progresión de la enfermedad que afecta a todo el árbol coronario. Por lo tanto, estos eventos tienden a aparecer con una distribución más uniforme a lo largo de los años y se convierten en los eventos más frecuentes durante el seguimiento a largo plazo.

También se investigó si un evento relacionado con el VD que ocurre como primer evento tendría un impacto considerablemente distinto en el posterior riesgo de eventos. Se presumió que los pacientes que presentaron un evento en el vaso culpable como primer evento correrían mayor riesgo de posteriores eventos que los que sufrieron un evento no relacionado con el VD. Sin embargo, nuestras conclusiones indican que el tipo de primer evento no influye en la aparición del POCE posterior.

Los pocos datos previos indican que los reinfartos tempranos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de mortalidad posterior. Con todo, los datos se obtuvieron de estudios realizados en la era de la trombolisis o durante la adopción temprana de la intervención coronaria percutánea primaria^{29–32}. Dos subanálisis más recientes del ensayo HORIZON-AMI demostraron que el reinfarto se asocia con la mortalidad cardíaca y por cualquier causa⁷, mientras que la RVD aumenta el riesgo de posteriores infartos de miocardio sin un impacto significativo en la mortalidad⁶.

El valor añadido de nuestro análisis consiste en que el riesgo de eventos adversos recurrentes no está influido por el tipo de primer evento, ya sea del VD o no relacionado con el VD. Así, se debe realizar a conciencia un seguimiento en prevención secundaria tanto de quienes sufren un FVD después del IAMCEST como de aquellos que no.

Es de destacar que las curvas de incidencia acumulada de POCE para los eventos con FVD primero y no FVD primero se cruzaron y se separaron durante el periodo de seguimiento posterior, lo que indica un cambio en los riesgos a lo largo del tiempo. Al analizar esta tendencia con un análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia, se observó un mayor riesgo de POCE tardío (de 5 a 10 años) en el grupo de no FVD primero, impulsado principalmente por un mayor número de muertes tardías. Un evento de no FVD puede indicar la progresión de la enfermedad

aterosclerótica por todo el árbol coronario, lo que podría identificar a una población con un riesgo aún mayor.

Además, es importante tener en cuenta que los factores de riesgo, las comorbilidades y los tratamientos farmacológicos pueden cambiar durante un periodo de seguimiento de 10 años. Del mismo modo, el perfil de riesgo de los pacientes, que se clasificó inicialmente en el momento de la inclusión, puede evolucionar con el tiempo. Estos factores pueden explicar en parte el cambio tardío en los riesgos entre pacientes con eventos de FVD primero y no FVD primero. Este hallazgo debe valorarse solo como generador de hipótesis y requiere confirmación mediante más estudios con la misma duración de seguimiento.

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, este fue un análisis *a posteriori*, por lo cual sus conclusiones solo pueden considerarse generadoras de hipótesis. En segundo lugar, la necesidad de utilizar modelos de riesgo no proporcionales para comparar los resultados le restó potencia estadística. Por último, no se dispuso de varias características clínicas y procedimentales (p. ej., puntuaciones Syntax, tratamiento médico durante el seguimiento, etc.), así como de otros objetivos clínicos clave para llevar a cabo el análisis, como ictus, hemorragia, complicaciones vasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

CONCLUSIONES

Nuestro análisis *a posteriori* concluye que los pacientes con IAMCEST que sufrieron un evento adverso durante el seguimiento a 10 años se caracterizaban por un peor perfil de riesgo cardiovascular, pero no parece que los resultados tuvieran relación con que el primer evento involucrara el vaso diana de la intervención coronaria percutánea primaria o no.

FINANCIACIÓN

El ensayo EXAMINATION fue financiado en parte por una subvención ilimitada de Abbott Vascular a la Fundación Española

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los datos sobre los resultados a muy largo plazo en pacientes con IAMCEST son escasos.
- Actualmente no está claro si el tipo de primer evento y, en especial, su correlación con el vaso diana de la intervención coronaria percutánea primaria influyen en los posteriores resultados de estos pacientes.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Aproximadamente un tercio de los pacientes con IAMCEST presentaron un POCE durante el seguimiento a 10 años.
- Estos pacientes se caracterizaron por un peor perfil de riesgo cardiovascular.
- Se necesita una prevención secundaria a conciencia independientemente del tipo de primer evento adverso que aparezca durante el seguimiento.
- Este análisis mostró que al parecer el hecho de que el primer evento adverso esté relacionado o no con el vaso diana no influye en los resultados.

del Corazón (patrocinadora) durante los primeros 5 años de seguimiento. El estudio EXAMINATION-EXTEND fue financiado por una subvención ilimitada de Abbott Vascular a la Fundación Española del Corazón (patrocinadora).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

S. Brugaletta y F.M. Verardi participaron en el concepto y diseño del estudio. J. Gómez-Lara, V. Jiménez-Díaz, M. Jiménez, P. Jiménez-Quevedo, R. Diletti, P. Bordes, G. Campo, A. Silvestro, J. Maristany, X. Flores, A. De Miguel-Castro, A. Íñiguez, A. Ielasi, M. Tsepili, M. Lenzen, N. Gonzalo, M. Tebaldi, S. Biscaglia, P. Vidal-Cales, L. Ortega-Paz, R. Romaguera, J.A. Gómez-Hospital, P.W. Serruys, M. Sabaté y S. Brugaletta contribuyeron a la obtención de datos. F.M. Verardi llevó a cabo el análisis y la interpretación de los datos, con la ayuda de S. Brugaletta, K. Bujak y P. Tolomeo. F.M. Verardi y S. Brugaletta redactaron el artículo. Todos los autores hicieron una revisión crítica del artículo en busca de contenido intelectual importante y dieron la aprobación final de la versión que se publicará.

CONFLICTO DE INTERESES

S. Brugaletta es asesor de Boston Scientific e iVascular. M. Sabaté ha recibido honorarios de asesoría y como ponente de Abbott Vascular e iVascular. Todos los demás autores comunican que no tienen ninguna relación relevante con el contenido de este artículo que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–1170.
- Klancic V, Pesl L, Neuberger M, Tousek P, Kocka V. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24:B16–B22.
- Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and Long-Term Cause of Death in Patients Treated With Primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2101–2108.
- Parodi G, Memisha G, Valenti R, et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart Br Card Soc*. 2005;91:1541–1544.
- Watanabe N, Takagi K, Tanaka A, et al. Ten-Year Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;149:9–15.
- Brener SJ, Ertelt K, Mehran R, et al. Predictors and impact of target vessel revascularization after stent implantation for acute ST-segment elevation myocardial infarction: Lessons from HORIZONS-AMI. *Am Heart J*. 2015;169:242–248.
- Stone SG, Serrao GW, Mehran R, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:543–551.
- Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357–366.
- Brugaletta S, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, et al. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1165–1178.
- Sabaté M, Cequier A, Íñiguez A, et al. Rationale and design of the EXAMINATION trial: a randomised comparison between everolimus-eluting stents and cobalt-chromium bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2011;7:977–984.
- Sabaté M, Cequier A, Íñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482–1490.
- García-García HM, McFadden EP, Farb A, et al. Academic Research Consortium Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137:2635–2650.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
- Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133:601–609.
- Gregson J, Sharples L, Stone GW, Burman C-F, Öhrn F, Pocock S. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2102–2112.
- Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:24–29.
- Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, et al. Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease: Final 5-Year Report From the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1215–1221.
- Simsek C, Magro M, Boersma E, et al. Comparison of six-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents to bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an analysis of the RESEARCH (rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital) and T-SEARCH (taxus stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital) registries. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:336–341.
- Galasso G, De Angelis E, Silverio A, et al. Predictors of Recurrent Ischemic Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;159:44–51.
- Coughlan JJ, Alp Aytekin MB, Tobias Lenz MM, et al. Ten-Year Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Biodegradable Permanent-Polymer or Polymer-Free Drug-Eluting Stents. *J Invasive Cardiol*. 2022;34:E266–E273.
- Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;102:6–11.
- Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1397–1405.
- Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol*. 2004;93:629–632.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031–2037.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727–2733.

26. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 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;39:119–177.
27. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110:1226–1230.
28. Coughlan JJ, Aytekin A, Xhepa E, et al. Target and non-target vessel related events at 10 years post percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2022;111:787–794.
29. Mueller HS, Forman SA, Menegus MA, Cohen LS, Knatterud GL, Braunwald E. Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3-year follow-up: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:900–907.
30. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1173–1177.
31. De Luca G, Ernst N, van't Hof AWJ, et al. Predictors and clinical implications of early reinfarction after primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:1256–1259.
32. Benhorin J, Moss AJ, Oakes D. Prognostic significance of nonfatal myocardial reinfarction. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:253–258.