

Artículo original

# Determinantes e impacto pronóstico de la insuficiencia cardiaca y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el síndrome coronario agudo



Rosa Agra Bermejo<sup>a,◇,\*</sup>, Alberto Cordero<sup>b,◇</sup>, José M. García-Acuña<sup>a</sup>, Inés Gómez Otero<sup>a</sup>, Alfonso Varela Román<sup>a</sup>, Álvaro Martínez<sup>a</sup>, Leyre Álvarez Rodríguez<sup>a</sup>, Charigan Abou-Jokh<sup>a</sup>, Moisés Rodríguez-Mañero<sup>a</sup>, Belén Cid Álvarez<sup>a</sup>, Ramón López-Palop<sup>b</sup>, Pilar Carrillo<sup>b</sup> y José R. González-Juanatey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, CIBERCV, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

## Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2017

Aceptado el 19 de octubre de 2017

On-line el 6 de marzo de 2018

## Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Insuficiencia cardiaca

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Pronóstico

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Actualmente existen pocos datos sobre la incidencia y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca (IC) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en el escenario del síndrome coronario agudo (SCA). El objetivo del estudio fue determinar la relación de la FEVI y la IC con el pronóstico a largo plazo en una cohorte de pacientes con SCA.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo observacional de 6.208 pacientes consecutivos ingresados por SCA en 2 hospitales españoles. Se determinaron las características clínicas y se consideró como objetivo primario la mortalidad y/o el reingreso por IC durante el seguimiento.

**Resultados:** Entre los 5.064 participantes, presentaron SCA sin IC durante el ingreso: 290 (5,8%) con FEVI < 40%, 540 (10,6%) con FEVI 40-49% y 4.234 (83,6%) con FEVI ≥ 50%. De los 1.144 pacientes restantes 395 (34,6%) con FEVI < 40%, 251 (21,9%) FEVI 40-49% y 498 (43,5%) FEVI ≥ 50%. Los pacientes con FEVI del 40-49% tenían un perfil clínico y demográfico con características intermedias entre los pacientes presentaban FEVI < 40% y FEVI ≥ 50%. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que la mortalidad y el reingreso por IC eran significativamente distintos en función de la FEVI únicamente en los pacientes sin IC. En este grupo, la FEVI ≥ 50% fue un factor pronóstico independiente.

**Conclusiones:** En el SCA, el pronóstico a largo plazo es considerablemente peor en los pacientes que desarrollan IC durante el ingreso, independientemente del valor de la FEVI. Este parámetro solo es un factor pronóstico en los pacientes sin IC.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction in Acute Coronary Syndrome Settings

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Contemporary data on the incidence and prognosis of heart failure (HF) and the influence of left ventricular ejection fraction (LVEF) in the setting of acute coronary syndrome (ACS) are scant. The aim of this study was to examine the relationship between LVEF and HF with long-term prognosis in a cohort of patients with ACS.

**Methods:** This is a retrospective observational study of 6208 patients consecutively admitted for ACS to 2 different Spanish hospitals. Baseline characteristics were examined and a follow-up period was established for registration of death and HF rehospitalization as the primary endpoint.

**Results:** Among the study participants, 5064 had ACS without HF during hospitalization: 290 (5.8%) had LVEF < 40%, 540 (10.6%) LVEF 40% to 49%, and 4234 (83.6%) LVEF ≥ 50%. The remaining 1144 patients developed HF in the acute phase: 395 (34.6%) had LVEF < 40%, 251 (21.9%) LVEF 40% to 49%, and 498 (43.5%) LVEF ≥ 50%. Patients with LVEF 40% to 49% had a demographic and clinical profile with intermediate features between the LVEF < 40% and LVEF ≥ 50% groups. Kaplan-Meier curves showed that mortality and HF readmissions were statistically different depending on LVEF in the non-HF group but not in the HF group. Left ventricular ejection fraction ≥ 50% was an independent prognostic factor in the non-HF group only.

## Keywords:

Acute coronary syndrome

Heart failure

Left ventricular ejection fraction

Prognosis

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: [rosinagra@msn.com](mailto:rosinagra@msn.com) (R. Agra Bermejo).

◇ Ambos autores contribuyeron por igual a este trabajo.

**Conclusions:** In ACS, long-term prognosis is considerably worse in patients who develop HF during hospitalization than in patients without HF, irrespective of LVEF. This parameter is a strong prognostic predictor only in patients without HF.

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

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST  
IC: insuficiencia cardiaca  
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) y los síndromes coronarios agudos (SCA) son las principales causas de muerte y hospitalización en los países industrializados<sup>1</sup>. Es bien sabido que la presencia de IC durante un SCA es una de las manifestaciones clínicas más importantes que conducen a una mala evolución clínica<sup>2</sup>. Aunque las mejoras en el tratamiento del SCA a lo largo de la última década han reducido la mortalidad a corto plazo, la IC en el contexto de un SCA continúa siendo un verdadero reto, ya que se asocia con alto riesgo de mortalidad a 1 año<sup>3,4</sup>.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tras un SCA<sup>5</sup>, ya que entre un tercio y la mitad de los pacientes que sufren un SCA reciben el alta con una disfunción sistólica ventricular izquierda<sup>6</sup>. La reducción de la FEVI es un potente predictor de mortalidad y rehospitalizaciones<sup>7–11</sup> y estudios recientes indican que los pacientes con IC y FEVI conservada tras un SCA tienen un pronóstico solo ligeramente mejor que los pacientes con FEVI reducida<sup>12</sup>.

La nueva guía de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) propone una nueva clasificación en función de la FEVI: la FEVI reducida es la < 40%, la FEVI intermedia está entre el 40 y el 49%, y la FEVI conservada es  $\geq$  50%<sup>13</sup>. La información actual sobre las consecuencias clínicas, pronósticas y terapéuticas de esta clasificación es escasa<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar la relación de la FEVI y la IC con el pronóstico a largo plazo en una cohorte de pacientes con SCA, y determinar el impacto pronóstico de la nueva clasificación de la FEVI propuesta por la guía ESC 2016 sobre IC.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se diseñó un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos ingresados en las unidades coronarias o salas de hospitalización de 2 hospitales españoles por un SCA entre noviembre de 2003 y mayo de 2014 (n = 7.033). La cohorte contemporánea fue totalmente inclusiva y el único criterio de exclusión fue la ausencia de datos de FEVI durante la hospitalización índice (825 pacientes); formaron la cohorte final 6.208 pacientes. El protocolo del estudio y el examen

de las historias clínicas recibieron la autorización del comité de ética del hospital.

### Definición de las variables

Se clasificó a los pacientes según presentaran un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) o un SCA sin elevación del segmento ST, incluida la angina inestable y el IAMSEST. El diagnóstico de infarto de miocardio se estableció según la definición de la ESC de 2012<sup>15</sup>. El diagnóstico de angina inestable exigía la presencia de síntomas indicativos, junto con signos objetivos de isquemia miocárdica en la prueba de esfuerzo, o la detección de una lesión culpable de un 50% en la angiografía coronaria, además de unos biomarcadores cardíacos por debajo del límite superior normal del laboratorio<sup>15</sup>. Los 2 centros participan en los sistemas regionales de asistencia del IAMCEST, y se practicó angioplastia coronaria, que fue la estrategia de elección durante el periodo de inclusión, a más del 90% de los pacientes con IAMCEST en ambos centros.

Personal médico adecuadamente capacitado obtuvo la información sobre factores de riesgo, antecedentes clínicos, tratamientos, exploraciones complementarias y diagnóstico principal al alta de todos los pacientes. Los protocolos diagnóstico y terapéutico del SCA en ambos centros incluían análisis de sangre en el servicio de urgencias y en ayunas tras el ingreso en el hospital. Se identificó a los pacientes con una enfermedad coronaria previa mediante la búsqueda de los que tenían ya un diagnóstico clínico de infarto de miocardio o antecedentes de angina o de revascularización coronaria motivada por angina. Se identificó la presencia de IC previa si los pacientes habían tenido como mínimo 1 hospitalización en la que la IC hubiera sido el diagnóstico principal o si habían tenido signos y síntomas típicos indicativos de un síndrome de IC junto con exploraciones de diagnóstico por la imagen compatibles (radiografía o ecocardiografía).

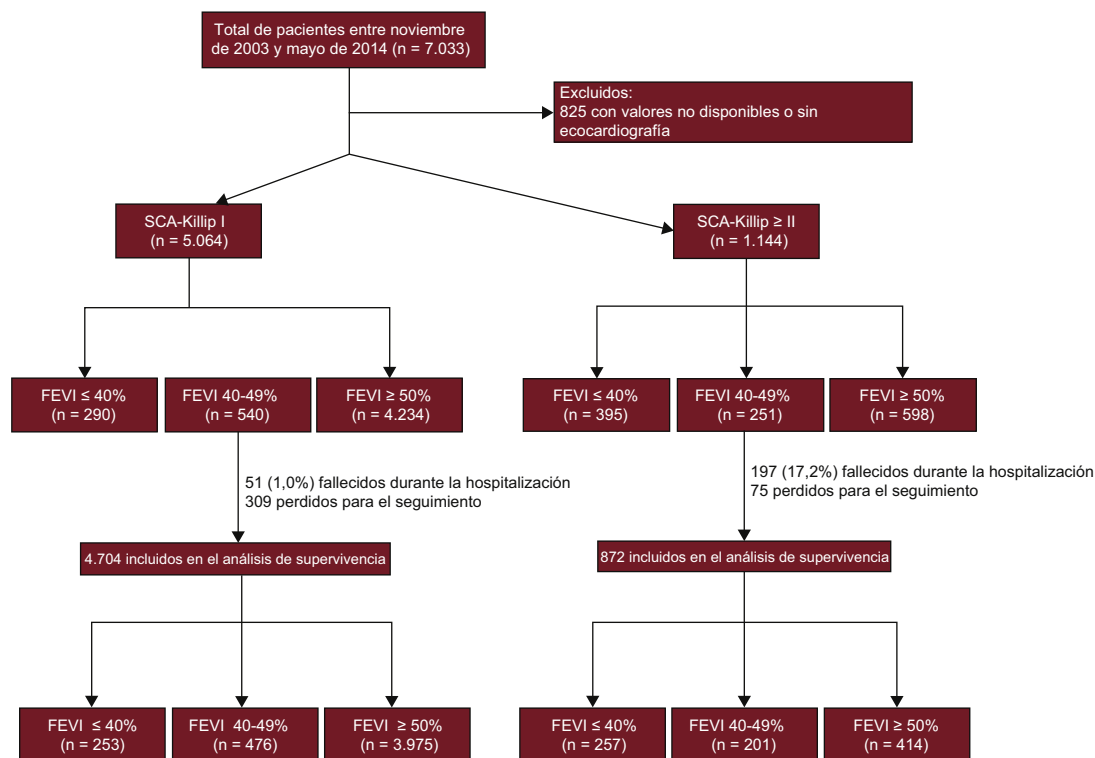
Se definió la IC índice por la presencia de estertores pulmonares o por el uso de diuréticos intravenosos o fármacos inotrópicos intravenosos durante el ingreso por SCA y se describió la gravedad de la IC mediante la clase de Killip<sup>16</sup>. En este análisis se utilizó la clase más alta observada durante los primeros 7 días de hospitalización. Un ecografista con certificación de nivel III realizó una ecocardiografía transtorácica bidimensional a todos los participantes, como parte de la práctica clínica ordinaria durante la hospitalización, y determinó la FEVI con el método de Simpson al alta<sup>17</sup>.

### Clasificación de los pacientes

Formaron la población final 6.208 pacientes. Se los dividió en 2 grupos según la evolución de la IC (Killip 1 o  $\geq$  2). En cada grupo se clasificó a los pacientes según la FEVI, aplicando el valor de corte actual de la guía sobre la IC de la ESC<sup>13</sup> (figura 1).

### Seguimiento y parámetros de valoración

Se utilizó un protocolo bien establecido para el seguimiento posterior al alta: después del alta, los pacientes fueron objeto de



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes del estudio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCA: síndrome coronario agudo.

seguimiento en una consulta dedicada específicamente a la cardiopatía isquémica y la atención primaria. El seguimiento estructurado se llevó a cabo mediante el examen de las historias clínicas electrónicas, evaluando toda la asistencia médica, así como los registros hospitalarios, y recurriendo en ciertos casos al contacto telefónico.

Los objetivos principales fueron la mortalidad por cualquier causa y la IC después del alta hospitalaria. Se identificó la aparición de una IC en el seguimiento si el paciente tenía como mínimo 1 hospitalización por IC como diagnóstico principal.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias se evaluaron con la prueba de la *t* de Student o un ANOVA. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y diferencias y se analizaron con la prueba de la  $\chi^2$ . Se rechazó la multicolinealidad entre la FEVI y la IC durante la hospitalización, la revascularización y la edad, puesto que los factores de inflación de la varianza eran bajos.

La mortalidad por cualquier causa después del alta hospitalaria se evaluó mediante un análisis de supervivencia. El riesgo de eventos observado se calculó mediante la estimación de Kaplan-Meier con *log-rank test*.

Los factores predictivos de la mortalidad por cualquier causa se evaluaron mediante modelos de regresión de Cox, tras la verificación del supuesto de riesgos proporcionales con la prueba de residuos de Schoenfeld, utilizando todas las variables con  $p < 0,1$  en el análisis univariable o que podían tener consecuencias clínicas plausibles; los resultados se presentan en forma de *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el primer modelo se incluyeron todas las variables y, tras la identificación de una interacción positiva entre la IC y las categorías de FEVI, se elaboró un segundo modelo estratificado según la IC durante el ingreso índice. Las capacidades discriminativa y de calibración de

los modelos de supervivencia se evaluaron mediante el estadístico C de Harrell y la prueba de Gronnesby y Borgan respectivamente. La incidencia de IC podía verse afectada por la muerte del paciente y, por consiguiente, las técnicas habituales de análisis de tiempo hasta el evento habrían aportado unos resultados sesgados o ininterpretables debido a la presencia de riesgos en competencia. Para evitar esos efectos, se aplicó el modelo introducido por Fine y Gray<sup>18</sup> para evaluar eventos en competencia. La incidencia de la IC se presenta mediante gráficos de función de incidencia acumulada y los resultados del análisis multivariable, mediante una *subhazard ratio* (sHR). Se utilizó la prueba del estadístico C de Harrell para evaluar la discriminación del modelo, mientras que la calibración se evaluó con la prueba de Gronnesby y Borgan. Se clasificó como no disponibles a los pacientes perdidos para el seguimiento, al igual que aquellos de los que faltaba alguna de las variables principales para los análisis, aunque estos fueron muy pocos.

Se aceptó la significación estadística con un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 14.2 (Stata Statistical Software, versión 14, StataCorp LP; College Station, Texas, Estados Unidos).

### RESULTADOS

#### Características de los pacientes sin insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En total, 5.064 pacientes presentaron un SCA sin IC y se los asignó a uno de los 3 grupos siguientes definidos según la FEVI: 290 (5,7%) con FEVI  $< 40\%$ , 540 (10,7%) con FEVI 40–49% y 4.234 (83,6%) con FEVI  $\geq 50\%$ . Las características de los pacientes se indican en la [tabla 1](#). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los parámetros de edad, antecedentes de hipertensión, enfermedad coronaria, revascularización previa (quirúrgica o percutánea), IC previa, función renal, presión arterial, frecuencia cardiaca, IAMCEST, tratamiento con inhibidores de la

**Tabla 1**

Características de los pacientes con síndrome coronario agudo sin insuficiencia cardiaca como función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

	Total de pacientes (n = 5.064)	FEVI < 40% (n = 290)	FEVI 40-49% (n = 540)	FEVI ≥ 50% (n = 4.234)	p
Edad (años)	65,7 ± 12,8	69,6 ± 12,7	66,1 ± 13,4	65,2 ± 12,7	< 0,001
Varones	3681 (72,7)	224 (77,4)	417 (77,3)	3040 (71,8)	0,004
Tabaquismo	1469 (29,0)	81 (27,9)	173 (32,1)	1215 (28,7)	0,370
Hipertensión	2850 (56,2)	164 (56,6)	269 (49,9)	2417 (57,1)	0,034
Diabetes mellitus	1296 (25,6)	84 (28,9)	141 (26,2)	1071 (25,3)	0,219
Dislipemia	2418 (47,8)	135 (46,7)	248 (46,1)	2035 (48,1)	0,671
EC previa	1054 (20,8)	97 (33,3)	119 (22,2)	838 (19,8)	< 0,001
ICP previa	383 (7,6)	33 (11,5)	41 (7,6)	309 (7,3)	0,004
CABG previa	194 (3,8)	21 (7,1)	30 (5,5)	143 (3,4)	< 0,001
IC previa	109 (2,4)	32 (11,1)	20 (3,8)	56 (1,3)	< 0,001
Enfermedad de 3 vasos	534 (10,6)	42 (14,3)	76 (14,0)	417 (9,9)	0,001
Revascularización completa	2.348 (46,3)	126 (43,4)	266 (49,3)	1.956 (46,8)	0,219
Presión arterial sistólica (mmHg)	138,3 ± 24,6	131,1 ± 24,1	133,6 ± 24,3	135,9 ± 24,5	< 0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	75,08 ± 18,0	81,9 ± 21,2	78,1 ± 20,0	74,0 ± 17,2	0,005
Creatinina (mg/dl)	1,03 ± 0,4	1,3 ± 0,7	1,4 ± 1,0	1,2 ± 0,8	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	14,0 ± 2,0	13,9 ± 2,3	14,0 ± 1,7	14,0 ± 3,0	0,826
cLDL (mg/dl)	110 ± 40	105 ± 40	113 ± 39	110 ± 40	0,042
FEVI (%)	57,0 ± 10,0	34,2 ± 7,4	45,1 ± 1,3	60,6 ± 5,3	< 0,001
GRACE	133,9 ± 29,9	149,7 ± 28,9	144,3 ± 29,1	131,2 ± 29,3	< 0,001
IAMCEST	1.966 (38,8)	147 (50,7)	299 (55,4)	1.520 (35,9)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico al alta	4.592 (90,6)	255 (88,1)	497 (92,1)	3.840 (90,7)	0,097
Clopidogrel al alta	3.633 (71,7)	208 (71,7)	407 (75,5)	3.018 (71,3)	0,250
Bloqueadores beta al alta	3.716 (73,3)	216 (74,7)	400 (74,1)	3.100 (73,2)	0,744
IECA o ARA-II al alta	3.210 (63,3)	218 (75,4)	382 (70,8)	2.610 (61,7)	< 0,001
Estatinas al alta	4.349 (85,8)	239 (82,6)	464 (86,0)	3.646 (86,1)	0,106
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides al alta	139 (2,7)	68 (23,6)	27 (5,0)	44 (1,0)	< 0,001
Diuréticos al alta	604 (11,9)	84 (29,1)	80 (13,7)	440 (10,4)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptores de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y diuréticos.

### Características de los pacientes con insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Los 1.144 pacientes restantes presentaron IC (Killip ≥ 2) durante la hospitalización: 395 (34,6%) con FEVI < 40%, 251 (21,9%) con FEVI del 40-49% y 498 (43,5%) con FEVI ≥ 50%. Sus características se describen en la [tabla 2](#). Las principales diferencias entre los grupos de FEVI fueron las observadas en los parámetros de edad, sexo y antecedentes de hipertensión, IC previa, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, hemoglobina, forma de presentación del IAMCEST y tratamiento con IECA, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y diuréticos.

### Mortalidad hospitalaria

La incidencia de IC fue progresivamente superior en cada categoría de FEVI ([figura 2](#)). La mortalidad hospitalaria fue del 4,0% (IC95%, 3,4-4,5) y aumentó de manera gradual en cada categoría de FEVI: el 1,75% (FEVI ≥ 50%), el 5,44% (FEVI 40-49%) y el 17,60% (FEVI < 40%) (p < 0,01), así como en los pacientes que presentaron IC en comparación con los que no: el 22,5 frente al 1,4% (p < 0,01).

### Pronóstico tras el alta

Se dispuso de seguimiento tras el alta del 91,8% de los pacientes, con una mediana de 4,4 [intervalo intercuartílico, 2,2-6,5] años. La mortalidad por cualquier causa fue del 22,5% (IC95%, 21,5-23,5) y muy superior en los pacientes con IC durante la hospitalización por SCA (el 50,4 frente al 17,6%; p < 0,001). Tal como se muestra en la [figura 3A](#), en los pacientes sin IC durante la hospitalización por SCA, la tasa más baja se observó en aquellos con FEVI ≥ 50% (15,4%), seguidos de los pacientes con FEVI del 40-49% (25,4%) y < 40% (29,4%); en cambio, no se observaron diferencias en los pacientes que sufrieron IC durante la hospitalización por SCA ([figura 3B](#)).

Se realizó un análisis de la supervivencia con punto temporal de referencia (*landmark analysis*) con una evaluación de la mortalidad a 1 año, y los resultados en cuanto a la mortalidad por cualquier causa fueron los mismos ([figura del material suplementario](#)).

La incidencia de IC después del alta del hospital fue del 13,3% (IC95%, 12,5-14,1) y fue más alta en los pacientes con IC durante la hospitalización por SCA (el 31,5 frente al 10,0%; p < 0,001). Tal como se muestra en la [figura 4A](#), entre los pacientes sin IC durante la hospitalización por SCA, la tasa más alta fue la observada en aquellos con FEVI < 40% (18,2%) o del 40-49% (17,2%), mientras que fue muy inferior en los pacientes con FEVI ≥ 50% (8,3%). No obstante, no se observaron diferencias según la FEVI entre los pacientes con IC durante la hospitalización por SCA ([figura 4B](#)).

**Tabla 2**

Características de los pacientes con síndrome coronario agudo e insuficiencia cardiaca como función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

	Población total (n = 1.144)	FEVI < 40% (n = 395)	FEVI 40-49% (n = 251)	FEVI ≥ 50% (n = 498)	p
Edad (años)	74,1 ± 11,1	73,1 ± 11,5	72,5 ± 10,2	75,6 ± 10,7	< 0,001
Varones	754 (65,9)	284 (72,1)	183 (73,2)	287 (57,6)	< 0,001
Tabaquismo	183 (15,9)	58 (14,7)	48 (19,5)	77 (15,5)	0,418
Hipertensión	723 (63,1)	229 (58,1)	138 (55,3)	355 (71,3)	< 0,001
Diabetes mellitus	468 (41,0)	171 (43,2)	99 (39,8)	198 (39,8)	0,501
Dislipemia	477 (41,7)	151 (38,4)	99 (39,8)	227 (45,6)	0,062
EC previa	309 (27,0)	116 (29,4)	65 (26,0)	128 (25,7)	0,380
ICP previa	79 (6,9)	30 (7,5)	12 (4,9)	34 (6,8)	0,595
CABG previa	77 (6,7)	32 (8,0)	16 (6,5)	29 (5,8)	0,374
IC previa	135 (11,8)	63 (15,9)	26 (10,6)	46 (9,2)	0,005
Enfermedad de 3 vasos	175 (15,2)	67 (18,4)	39 (15,4)	69 (13,9)	0,144
Revascularización completa	360 (31,4)	114 (29,1)	96 (38,3)	150 (31,1)	0,142
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,5 ± 31,3	122,3 ± 30,2	134,3 ± 30,1	135,9 ± 31,1	< 0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	89,3 ± 25,7	91,8 ± 26,2	89,6 ± 26,4	86,5 ± 24,6	0,005
Creatinina (mg/dl)	1,33 ± 0,8	1,30 ± 0,7	1,10 ± 1,0	1,20 ± 0,8	0,153
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 2,1	13,1 ± 2,1	13,4 ± 2,3	12,7 ± 2,0	0,003
cLDL (mg/dl)	99 ± 38	98 ± 38	102 ± 37	100 ± 38	0,520
FEVI (%)	45,3 ± 14,01	32,2 ± 6,5	44,9 ± 1,3	59,2 ± 5,6	< 0,001
GRACE	194,5 ± 35,9	202,3 ± 37,8	191,5 ± 30,9	187,1 ± 33,2	< 0,001
IAMCEST	508 (44,4)	198 (50,0)	131 (52,0)	179 (35,9)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico al alta	1.023 (89,4)	347 (87,9)	227 (90,5)	449 (90,7)	0,110
Clopidogrel al alta	826 (72,2)	284 (72,0)	189 (75,4)	353 (71,1)	0,005
Bloqueadores beta al alta	807 (70,5)	276 (70,5)	178 (71,1)	353 (71,8)	0,750
IECA o ARA-II al alta	791 (69,1)	301 (76,4)	182 (72,6)	308 (62,3)	< 0,001
Estatinas al alta	963 (84,2)	332 (84,1)	208 (83,0)	423 (85,8)	0,009
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides al alta	215 (18,7)	137 (34,6)	29 (11,4)	49 (9,9)	< 0,001
Diuréticos al alta	336 (29,3)	194 (49,0)	73 (29,0)	69 (14,2)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptores de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

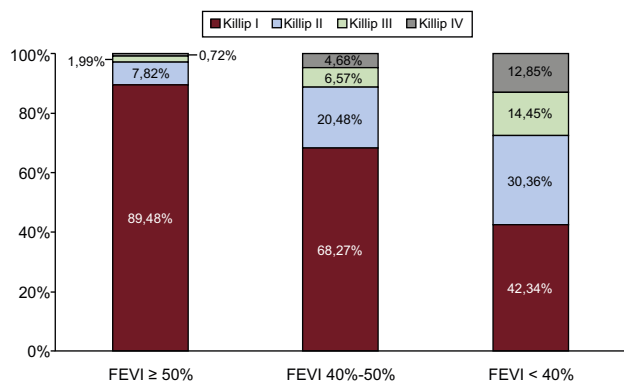
### Factores predictivos de insuficiencia cardiaca y mortalidad

El análisis multivariable de la mortalidad por cualquier causa y la IC se ajustó según los factores edad, sexo, diabetes mellitus, enfermedad coronaria previa, IC previa, revascularización completa, tratamiento con diuréticos, IECA y bloqueadores beta y FEVI.

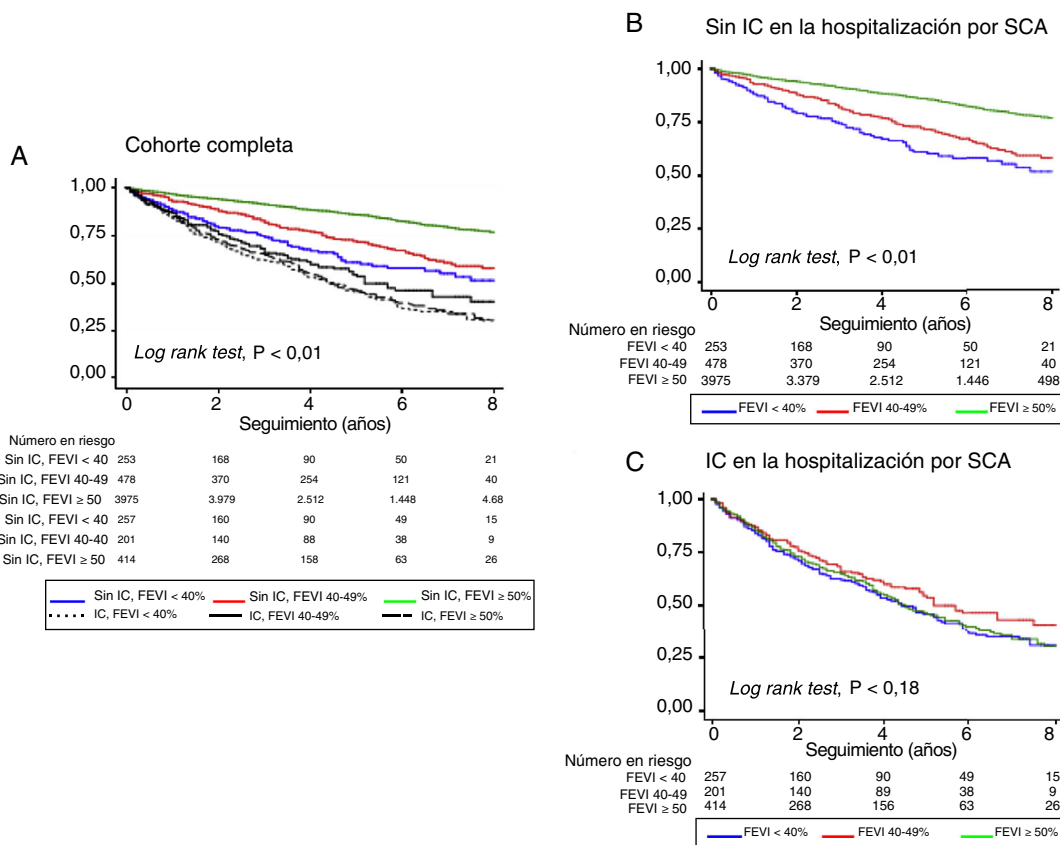
La IC durante la hospitalización, la FEVI < 40% y la FEVI del 40-49% se asociaron con la mortalidad por cualquier causa y la IC tras

el alta en un primer análisis (tabla 3), y se observó una interacción positiva entre la IC al ingreso y la FEVI; en consecuencia, el modelo final se diseñó con estas interacciones. La capacidad discriminativa (estadístico C de Harrell = 0,79; IC95%, 0,78-0,80) y la capacidad de calibración (prueba de Gronnesby y Borgan, p = 0,73) de los modelos de supervivencia fueron altas. Una FEVI más alta, una revascularización completa y el sexo femenino se asociaron con menor mortalidad tan solo en los pacientes sin IC durante la hospitalización por SCA. El efecto de la edad en la mortalidad a largo plazo fue menor entre los pacientes que sufrieron IC durante la hospitalización (p = 0,01).

Los predictores independientes de IC tras el alta se indican en la tabla 4. La FEVI del 40-49% se asoció de manera independiente con la tasa más baja de IC tras el alta solo en los pacientes que no sufrieron IC durante la hospitalización. La capacidad discriminativa (estadístico C de Harrell = 0,76; IC95%, 0,72-0,81) y la capacidad de calibración (prueba de Gronnesby y Borgan, p = 0,73) de los modelos de regresión de riesgos en competencia fueron suficientes para los fines pretendidos. Como análisis de sensibilidad interno, se investigaron posibles cambios de las características clínicas de los pacientes en todo el prolongado periodo de inclusión dividiendo la cohorte en 3 periodos (2004-2006, 2007-2010 y 2011-2014). No se observaron diferencias en cuanto a edad o sexo, y solo hubo un ligero aumento en la prevalencia de la hipertensión. El porcentaje de pacientes con IAMCEST aumentó significativamente durante el periodo de inclusión, pero no así la



**Figura 2.** Distribución de la incidencia de IC según la categoría de FEVI y la clase Killip máxima. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo sin eventos de muerte por cualquier causa, según las categorías de FEVI en el conjunto de la cohorte (A), en los pacientes sin IC (B) y en los pacientes con IC (C) durante la hospitalización. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo.

media de la puntuación GRACE. Las prevalencias de FEVI < 40% (el 15,7, el 15,8 y el 18,6%; p = 0,09) y de IC durante la hospitalización (el 18,3, el 19,3 y el 17,6%; p = 0,337) no mostraron diferencias entre los 3 periodos.

### DISCUSIÓN

En el presente estudio de pacientes con SCA de 2 hospitales españoles, se observó que la FEVI de los pacientes con IC no estaba relacionada con el pronóstico a largo plazo. En cambio, en los pacientes sin IC durante la hospitalización, la FEVI fue un predictor pronóstico potente. Ello indica que el tratamiento del SCA complicado con IC continúa siendo un verdadero reto, con independencia de la categoría de la FEVI. Nuestras observaciones confirman y resaltan que un diagnóstico clínico de IC en los pacientes con SCA es un signo de muy mal pronóstico, también para los pacientes con FEVI normal, incluso ahora que se aplican a los pacientes con SCA estrategias de tratamiento invasivo y no invasivo de alta eficacia.

Independientemente de la presencia de IC, los pacientes con FEVI < 40% eran predominantemente varones con antecedentes de enfermedad coronaria y revascularización y con más comorbilidades, como se ha descrito con anterioridad<sup>19</sup> (tabla 1 y tabla 2). Estos pacientes eran mayoritarios en el grupo de IC (34,6%) en comparación con lo observado en el grupo sin IC, en el que la FEVI ≥ 50% fue la forma predominante (83,4%).

El grupo con valores medios de FEVI constituyó una pequeña parte de los pacientes con SCA, y estos pacientes tenían un perfil demográfico y clínico intermedio, con muchas características intermedias entre las de los grupos de FEVI reducida y conservada

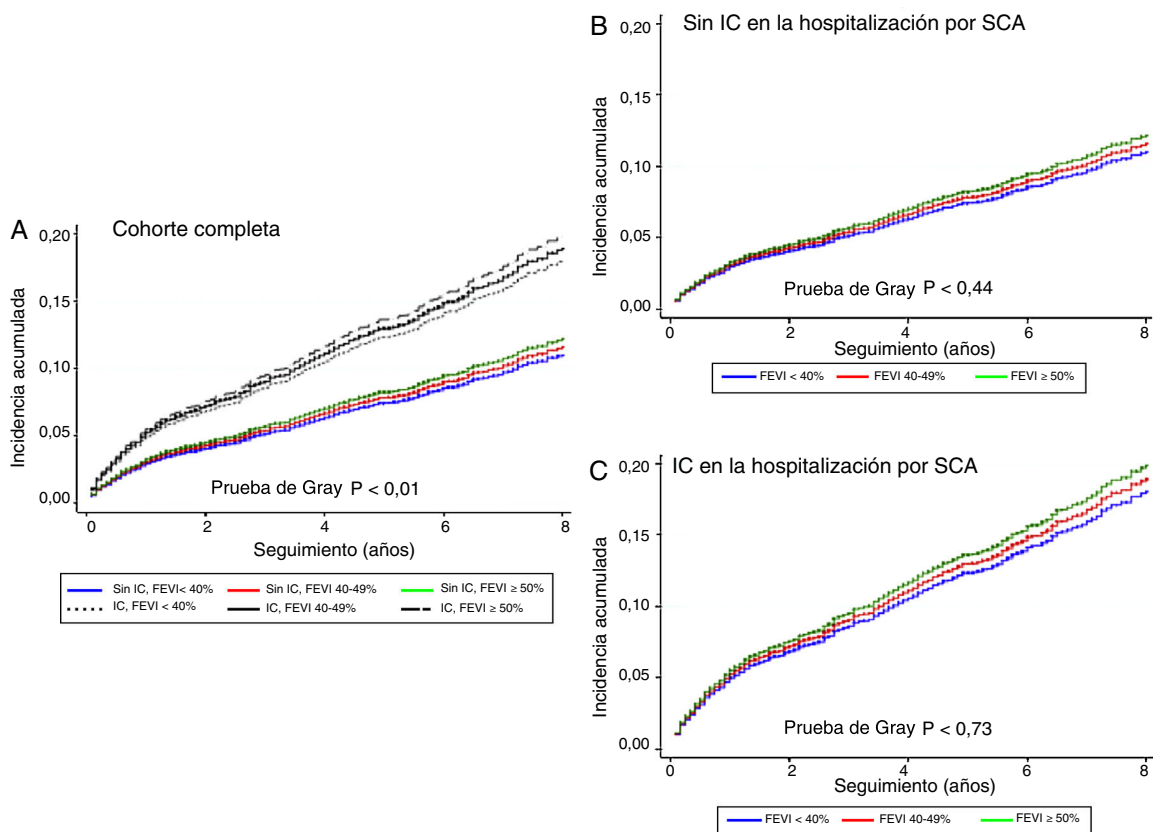
(tabla 1 y tabla 2). Estos resultados son similares a los observados en los pacientes con IC aguda descompensada o IC crónica<sup>14,20</sup>. El grupo de pacientes con SCA e IC con FEVI ≥ 50% mostró un perfil similar al de los pacientes con IC y fracción de eyección conservada, eran de más edad e incluían un mayor porcentaje de mujeres y de individuos hipertensos en comparación con los demás grupos<sup>21</sup>.

De manera similar a lo observado en investigaciones previas<sup>12,19</sup>, se observó que, durante el seguimiento, los pacientes con IC tenían una mortalidad superior y más reingresos por IC que los pacientes sin IC.

Han transcurrido más de 40 años desde que Killip describiera por primera vez la importancia de los signos clínicos de disfunción e IC tras el infarto agudo de miocardio en la evaluación del riesgo de mortalidad<sup>22</sup>. Desde entonces, numerosos estudios han identificado la IC en el contexto del infarto de miocardio como un importante factor predictivo del pronóstico<sup>22,23</sup>. Actualmente, en una era de estrategias terapéuticas de gran eficacia, se asiste a un notable descenso de la incidencia de la IC como complicación de los SCA. Sin embargo, la IC continúa empeorando el riesgo pronóstico temprano, intermedio y a largo plazo tras el SCA<sup>23</sup>, y hay poca información acerca del tratamiento de este síndrome en la actual era intervencionista.

No se ha descrito claramente el valor pronóstico de la FEVI en pacientes con SCA e IC. En el registro VALIANT, la IC con disfunción sistólica se asoció con más complicaciones, hospitalizaciones más largas y mayor mortalidad a largo plazo<sup>7</sup>. En 1988, en la era del tratamiento no invasivo del SCA, Nicod et al.<sup>24</sup> señalaron que el valor pronóstico de la IC como complicación del SCA no dependía de la FEVI.

El reciente estudio *Acute Coronary Syndrome Israeli Survey* observó que la FEVI era un potente predictor de la mortalidad 1 año



**Figura 4.** Gráficos de incidencia acumulada de la función de IC después del alta según las categorías de FEVI en el conjunto de la cohorte (A), los pacientes sin IC (B) y los pacientes con IC (C) durante la hospitalización. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo.

tras el SCA, con independencia de la presencia de IC<sup>25</sup>, pero en el registro SWEDEHEART se ha observado que los pacientes con SCA e IC con FEVI conservada presentaban un pronóstico a largo plazo tan solo ligeramente mejor que los pacientes con IC y FEVI reducida<sup>12</sup>, cuya tasa de mortalidad fue muy superior a la de los pacientes dados de alta sin signos de IC, con independencia de cuál fuera la FEVI<sup>12</sup>.

En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares; los pacientes que sufrieron IC durante la hospitalización tuvieron tasas

más altas de mortalidad y de reingresos por IC durante el seguimiento. Sin embargo, este mal pronóstico no dependía de la FEVI (figura 3 y figura 4), lo cual indica que, en los pacientes con SCA, una vez establecido el síndrome de IC durante la hospitalización, el pronóstico a largo plazo no estaba relacionado con la FEVI, por lo que todos estos pacientes deben ser tratados como pacientes en muy alto riesgo. Con independencia de estas observaciones, varios registros han observado que existe la posibilidad de mejorar el tratamiento de esta población en alto riesgo<sup>4,23</sup>.

**Tabla 3**

Resultados del análisis multivariable de evaluación de los factores independientes predictivos de la mortalidad por cualquier causa

	Modelo 1		Modelo 2			
	HR (IC95%)	p	SCA sin IC HR (IC95%)	p	SCA con IC HR (IC95%)	p
Edad 65-75 años	2,20 (1,84-2,64)	< 0,01	2,34 (1,89-2,89)	< 0,01	1,58 (1,10-2,25)	0,01
Edad > 75 años	5,32 (4,49-6,30)	< 0,01	6,06 (4,98-7,37)	< 0,01	3,16 (2,27-4,39)	< 0,01
Sexo femenino	0,78 (0,69-0,89)	< 0,01	0,73 (0,63-0,85)	< 0,01	0,90 (0,73-1,11)	0,31
Diabetes mellitus	1,56 (1,37-1,73)	< 0,01	1,62 (1,45-1,87)	< 0,01	1,38 (1,14-1,67)	< 0,01
IC previa	1,62 (1,34-1,96)	< 0,01	1,88 (1,46-2,45)	< 0,01	1,35 (1,03-1,77)	0,03
EC previa	1,29 (1,14-1,46)	0,06	1,15 (0,98-1,33)	0,08	1,51 (1,21-1,87)	< 0,01
Diuréticos durante la hospitalización	1,43 (1,25-1,65)	< 0,01	1,46 (1,23-1,73)	< 0,01	1,37 (1,10-1,70)	< 0,01
Bloqueadores beta al alta	0,68 (0,60-0,77)	< 0,01	0,66 (0,57-0,75)	< 0,01	0,68 (0,56-0,83)	< 0,01
IECA o ARA-II al alta	0,87 (0,77-0,98)	0,02	0,85 (0,74-0,98)	0,03	0,88 (0,71-1,08)	0,22
FEVI < 40%	1,47 (1,22-1,78)	< 0,01	1,83 (1,38-2,43)	< 0,01	1,14 (0,88-1,48)	0,32
FEVI 40-50%	1,42 (1,18-1,70)	< 0,01	1,78 (1,42-2,24)	< 0,01	1,01 (0,76-1,36)	0,90
Revascularización completa	0,67 (0,56-0,79)	< 0,01	0,67 (0,56-0,79)	< 0,01	0,81 (0,59-1,12)	0,21
IC durante la hospitalización	1,69 (1,47-1,95)	< 0,01				

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo.

**Tabla 4**

Resultados del análisis multivariable de evaluación de los factores independientes predictivos de insuficiencia cardiaca tras el alta

	Modelo 1			Modelo 2		
	HR (IC95%)	p	SCA con IC HR (IC95%)	p	SCA sin IC HR (IC95%)	p
Edad 65-75 años	2,19 (1,74-2,76)	0,01	2,83 (2,15-3,73)	< 0,01	0,96 (0,65-1,42)	0,84
Edad > 75 años	2,67 (2,10-3,38)	< 0,01	3,42 (2,56-4,57)	< 0,01	1,19 (0,82-1,73)	0,36
Sexo femenino	1,00 (0,85-1,20)	0,93	0,99 (0,80-1,23)	0,97	1,01 (0,76-1,33)	0,96
Diabetes mellitus	1,80 (1,54-2,11)	< 0,01	1,80 (1,47-2,19)	< 0,01	1,80 (1,39-2,33)	< 0,01
IC previa	1,24 (0,93-1,67)	0,12	1,69 (1,14-2,52)	0,01	1,47 (1,11-1,94)	< 0,01
EC previa	1,40 (1,18-1,67)	< 0,01	1,30 (1,05-1,62)	0,02	0,97 (0,66-1,43)	< 0,01
Diuréticos durante la hospitalización	1,81 (1,49-2,19)	< 0,01	1,85 (1,46-2,36)	0,01	1,76 (1,31-2,36)	< 0,01
Bloqueadores beta al alta	0,78 (0,66-0,93)	< 0,01	0,73 (0,59-0,90)	< 0,01	0,83 (0,66-1,15)	0,34
IECA o ARA-II al alta	1,03 (0,86-1,22)	0,74	1,22 (0,99-1,52)	0,07	0,73 (0,55-0,97)	0,03
FEVI < 40%	1,56 (1,20-2,07)	0,04	1,11 (0,70-1,77)	0,66	1,26 (0,88-1,82)	0,20
FEVI 40-50%	1,54 (1,18-2,00)	< 0,01	0,58 (0,39-0,85)	< 0,01	1,04 (0,71-1,55)	0,81
Revascularización completa	0,81 (0,59-1,12)	0,21	0,80 (0,63-1,02)	0,08	1,13 (0,75-1,70)	0,55
IC durante la hospitalización	1,60 (1,31-1,97)	< 0,01				

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo.

El papel de la revascularización completa de los pacientes con SCA con y sin IC en cuanto a la reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad (agravamiento o aparición de la IC) es una cuestión controvertida<sup>26</sup>. Las guías actuales recomiendan una estrategia de revascularización de la lesión culpable y el tratamiento de las lesiones crónicas en función de la presencia de isquemia/angina<sup>13</sup>. Sin embargo, los resultados del subanálisis del estudio STICH recientemente publicado ponen en duda la utilidad de la revascularización sistemática de los pacientes con angina y FEVI reducida<sup>27</sup>. En nuestros centros se aplica esta estrategia, y ello podría influir en el porcentaje de pacientes con revascularización completa.

En cohortes históricas y contemporáneas de pacientes con SCA, se ha descrito que la FEVI es un importante predictor de los resultados clínicos tras el infarto agudo de miocardio<sup>19,28,29</sup>. El deterioro de la FEVI después de un SCA puede deberse a una lesión miocárdica irreversible y al proceso de remodelado, que causa dilatación progresiva y un deterioro de la función contráctil que conduce a IC, muerte y arritmias mortales<sup>30</sup>.

Nuestras observaciones pusieron de manifiesto que la FEVI durante la hospitalización era un poderoso determinante de la mortalidad de los pacientes sin IC. El grupo con FEVI < 40% tuvo un pronóstico mucho peor que los otros 2 grupos (FEVI 40-49% y  $\geq$  50%). Además, en los pacientes sin IC, la FEVI < 40% se asoció con IC después del alta; el grupo con valores de FEVI medios mostró tendencia a mejores resultados por lo que respecta al reingreso por IC, probablemente porque eran más parecidos a los pacientes con FEVI conservada<sup>14</sup>.

De manera similar a lo resaltado por otros autores en pacientes sin IC<sup>19,31,32</sup>, se observó que los factores edad, sexo femenino, diabetes mellitus, enfermedad coronaria previa, IC previa, revascularización completa y tratamiento con diuréticos, IECA y bloqueadores beta eran factores que predecían los resultados (tabla 3 y tabla 4).

En nuestro estudio, las mujeres de ambos grupos (con y sin IC) tenían con mayor probabilidad una función sistólica conservada y tendían a tener más comorbilidades. El mecanismo que subyace a estas observaciones no se conoce, aunque algunas publicaciones indican la posible existencia de diferencias intrínsecas en función del sexo en el proceso de remodelado cardiaco tras el SCA<sup>12,23</sup>.

#### Puntos fuertes y limitaciones

Este estudio tiene varios puntos fuertes: presenta una cohorte contemporánea con una muestra amplia y una potencia estadística elevada, por lo que los resultados se pueden generalizar a la

práctica clínica real. Se incluyó un gran número de pacientes con seguimiento muy largo. Se examinó el diferente pronóstico de los pacientes con SCA y FEVI < 40%, del 40-49% y  $\geq$  50%, y se analizaron también los factores pronósticos a largo plazo en función de la aparición de IC.

El estudio tiene también algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis observacional y retrospectivo y no se pudo determinar la FEVI de un 12,2% de la población en estudio; en estudios previos se ha descrito que la falta de datos ecocardiográficos no es infrecuente en la práctica clínica<sup>33</sup>. Además, se perdió el seguimiento del 8,2% de los pacientes. Se utilizó la clasificación propuesta por la guía ESC de IC en el contexto del SCA, lo que podría ser una limitación del estudio. Como ocurre en cualquier estudio observacional, no se puede descartar un efecto de confusión residual debido a variables no medidas. Además, puede haber contraindicaciones apropiadas a la farmacoterapia adyuvante o a la angiografía invasiva que no se identificaran o que se desconocieran. Se utilizó el método de Simpson para estimar la FEVI según lo indicado por las recomendaciones internacionales, con las limitaciones inherentes a ello. No se dispuso de datos sobre biomarcadores útiles en la IC, como el péptido natriurético cerebral, la región media del propéptido natriurético auricular, el ST2 soluble o la galectina-3. El presente estudio se inició en 2004, lo que explica que el uso de bloqueadores beta e IECA fuera inferior al estimado. A lo largo de los años, el uso de estos fármacos ha aumentado progresivamente en ambos centros. No se identificaron la adherencia al tratamiento ni los cambios de la FEVI durante el seguimiento. Además, se desconoce el porcentaje de uso de IECA, bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides que se mantuvo durante el ingreso. Por último, las tasas de revascularización y revascularización completa no fueron demasiado altas, lo cual refleja simplemente la práctica clínica diaria de los 2 centros, que disponen de laboratorios de hemodinámica, tal como se ha descrito anteriormente.

#### CONCLUSIONES

En una cohorte amplia de pacientes con SCA, se ha puesto de manifiesto que la FEVI en el subgrupo con IC no estaba relacionada con el pronóstico a largo plazo. En el subgrupo de pacientes sin síndrome de IC clínico durante la hospitalización, la FEVI fue un predictor pronóstico potente. El pronóstico desfavorable de los pacientes con SCA e IC indica que los esfuerzos terapéuticos deben centrarse en este grupo de pacientes, con independencia de la FEVI.



## FINANCIACIÓN

Este estudio fue patrocinado por el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, A Coruña, España) y contó con la financiación conjunta del Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## QUÉ SE SABE DEL TEMA

- Escasean datos contemporáneos sobre la incidencia y el pronóstico de la IC y la influencia de la FEVI y la nueva clasificación de la IC de la ESC basada en este parámetro en el contexto del SCA.

## QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO

- En los pacientes con SCA, se observa que la aparición de la IC durante la hospitalización se asocia con peor pronóstico a largo plazo que el de los pacientes sin IC, con independencia de la FEVI. Este parámetro es un potente predictor pronóstico solo en los pacientes sin IC.
- El mal pronóstico de los pacientes con SCA e IC indica que los esfuerzos terapéuticos deben centrarse en este grupo, con independencia de la FEVI.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.047>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Najafi F, Dobson AJ, Hobbs M, Jamrozik K. Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:879-885.
- Kanamasa K, Ishikawa K, Hayashi H, et al. Increased cardiac mortality in women compared with men in patients with acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2004;43:911-918.
- Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2057-2062.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-499.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
- Hanania G, Cambou JP, Gueret P, et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart.* 2004;90:1404-1410.
- Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004;25:1911-1919.
- Weir RAP, McMurray JVV, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol.* 2006;97(Suppl): 13F-25F.
- Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J.* 2003;145:73-79.
- Kwok CS, Bachmann MO, Mamas MA, et al. Effect of age on the prognostic value of left ventricular function in patients with acute coronary syndrome: A prospective registry study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:191-198.
- Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. *Heart.* 2013;99:1156-1157.
- Desta L, Jernberg T, Spaak J, Hofman-Bang C, Persson H. Heart failure with normal ejection fraction is uncommon in acute myocardial infarction settings but associated with poor outcomes: a study of 91 360 patients admitted with index myocardial infarction between 1998 and 2010. *Eur J Heart Fail.* 2016;18: 46-53.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
- Gómez Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, et al. Mid-range Ejection Fraction Does Not Permit Risk Stratification Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:338-346.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-2567.
- Killip 3rd T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-464.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
- Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *JAMA.* 1999;94:496-509.
- Im MS, Kim HL, Kim SH, et al. Different prognostic factors according to left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;221:90-96.
- Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. MUSIC and REDINSCOR I research groups. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;240:265-270.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317-327.
- Sanz G, Betriu A, Castañer A, et al. Predictors of non-fatal ischemic events after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1988;20:73-86.
- Desta L, Jernberg T, Löfman I, et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail.* 2015;3:234-242.
- Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;61:1165-1171.
- Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6226.
- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:16: 1511-1520.
- Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2092-2100.
- Rott S, Behar H, Hod MS, et al. Improved survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures. *Am Heart J.* 2001;141:267-276.
- Arnold AE, Simoons ML, Detry JM, et al. Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: is there a need for coronary angiography? European Cooperative Study Group. *Eur Heart J.* 1993;14:306-315.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76:44-51.
- Zhang H, Goodman SG, Yan RT, et al. In-hospital management and outcomes of acute coronary syndromes in relation to prior history of heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5:214-222.
- Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORONARY syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4: 509-517.
- Poppe KK, Squire IB, Whalley GA, et al. Known and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a MAGGIC meta-analysis report. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1220-1227.